

Association des Etudiants
en Médecine de Nice
UFR Médecine

28 Avenue Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com



DCEM 1

2008/2009

B.D.R.

Date : 10/04/09

Ronéo N° : 6

Cours : L'appareil génital féminin (suite et fin)

Professeur : Pr FENICHEL

rédacteur : CARABALONA JF

Nombre de pages : 8

Partenaires

L'esprit de corps



Association
Générale des
Médecins de
France



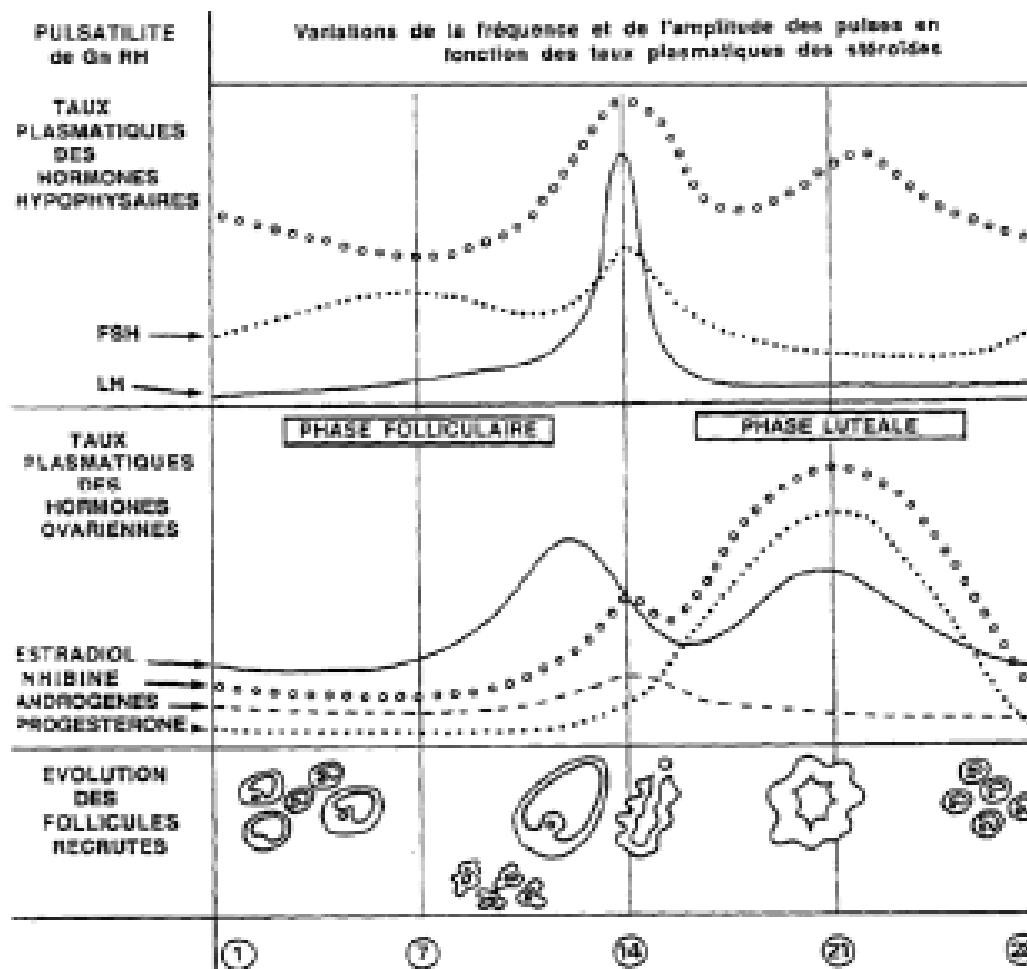
L'appareil génital féminin (suite et fin)

I/ Le cycle menstruel

Plusieurs mois à l'avance, le follicule qui va devenir le follicule ovulatoire sélectionné va participer au développement d'une cohorte de follicules qui vont « travailler pour lui » puisqu'il n'y aura qu'un seul follicule qui sera sélectionné pour ovuler.

1°) Description

Durant le cycle menstruel, des hormones stéroïdiennes vont être synthétisées au niveau de l'ovaire. Elles vont avoir une fonction au niveau des organes cibles périphériques et vont également participer, de façon paracrine, au développement folliculaire (surtout les œstrogènes car la progestérone apparaît uniquement après l'ovulation et ne participe pas à la maturation folliculaire).



Habituellement on considère que le cycle menstruel débute au premier jour des menstruations (J1 ici). La veille des menstruations suivantes correspond donc au dernier jour du cycle.

Idéalement le cycle fait 28 jours, la maturation folliculaire se fait au cours des 13 premiers jours puis le pic d'œstradiol (J12) survient, entraînant un pic de LH (J13) qui va entraîner l'ovulation au quatorzième jour.

La phase folliculaire est très variable en durée chez la femme.

En revanche la phase lutéale, lorsqu'elle est de bonne qualité dure 12 à 14 jours. Cette phase s'interrompt s'il n'y a pas fécondation, par contre si elle a lieu, la phase lutéale devient la phase gestative. Cette transformation est rendue possible par la sécrétion de l'hormone chorionique gonadotrophique par l'embryon (*l'HCG que l'on dose lors des tests de grossesse*).

Le seul phénomène visible cliniquement pour savoir s'il y a eu ovulation, c'est l'augmentation de 0,4°C de la température corporelle de la femme : c'est le décalage thermique (cela est dû à l'apparition de la progestérone qui a une action sur les centres thermorégulateurs).

Ce décalage est suivi du « plateau lutéal », au cours duquel la température reste élevée. Ce plateau dure tout le long de la phase lutéale car on a sécrétion de progestérone.

Dès que le corps jaune n'est plus capable de synthétiser de progestérone, la température diminue et les menstruations démarrent.

2°) Trois types de régulations

Comme pour le tube séminifère, il existe trois types de régulations (*voir le cours sur le tube séminifère pour la description plus précise de leur mécanisme*)

a) Régulation endocrine

Elle se fait via les substances hormonales entre deux cellules situées dans des organes différents.

a) La FSH

Le récepteur à la FSH n'est exprimé qu'à partir du stade antral par les cellules de la granulosa (*du stade primordial au stade antral, l'évolution est continue et non régulée sur le plan endocrinien*).

La FSH joue un rôle capital dans la sélection et la dominance (*voir IV/ 3°*).

Son rôle majeur est de stimuler la synthèse de l'aromatase et donc de permettre la transformation de la Δ^4 -Androstendione (synthétisée par les cellules de la thèque) en œstradiol. Cet œstradiol va, par une action « autocrine », accélérer la prolifération des cellules de la granulosa.

b) La LH

Elle agit sur des récepteurs situés sur les cellules de la thèque interne. Elle contrôle la stéroïdogénèse (synthèse des androgènes).

La LH a un deuxième rôle, très ponctuel, lors de sa sécrétion en pic pré-ovulatoire : déclencher la rupture des jonctions communicantes entre les cellules de la corona radiata et l'ovocyte et contribuer au déclenchement de l'ovulation.

b) Régulation paracrine

Elle se fait entre deux cellules situées au sein d'un même organe et assurant des fonctions différentes.

On retrouve ce type de communication entre les cellules de la thèque interne et les cellules de granulosa ou entre les cellules de la granulosa et l'ovocyte.

Au niveau de l'ovaire, la régulation paracrine est assurée par des facteurs de croissance et des cytokines.

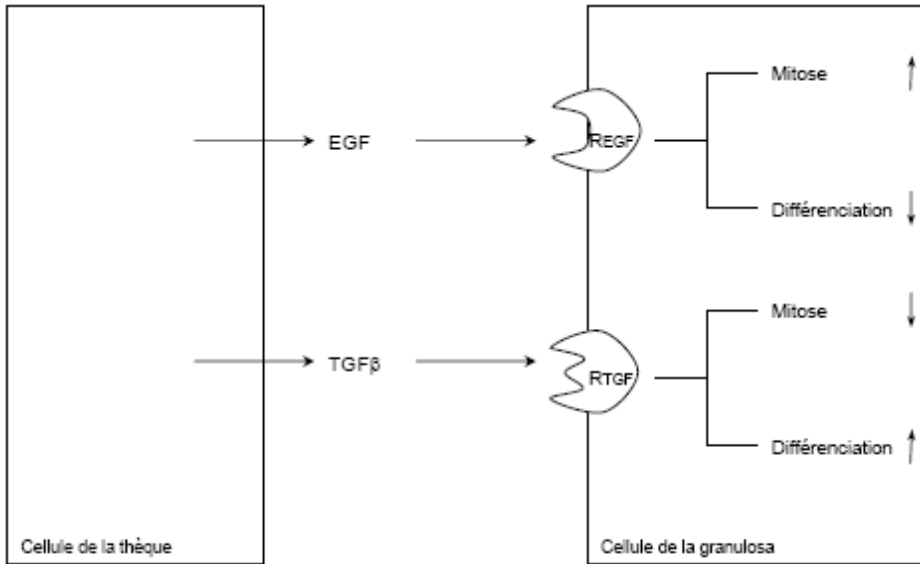
a) La stéroïdogénèse

L'expression des facteurs responsables de la stéroïdogénèse est contrôlée par des facteurs paracrines (TGF- β , inhibine...)

b) Blocage de la méiose de l'ovocyte

Ces facteurs paracrines participent également au blocage de l'ovocyte en méiose I, dès le stade de follicules primaire. Ils sont eux mêmes modulés par la FSH et la LH au stade de follicule antral.

c) Dialogue entre les cellules de la thèque et de la granulosa



On a ici deux facteurs de croissance (parmi de nombreux autres) : l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) et le TGF- β (*Transforming Growth Factor β*), tous deux sécrétés par les cellules de la thèque et se fixant sur les cellules de la granulosa.

L'EGF va stimuler la prolifération et freiner la différenciation des cellules de la granulosa.

Le TGF- β fait l'inverse, il stimule leur différenciation et inhibe leur prolifération.

La prolifération est maximale au début de la phase folliculaire et devient quasiment nulle au moment de l'ovulation. C'est l'inverse pour la différenciation.

Ainsi, la thèque contrôle le devenir des cellules de la granulosa et donc celui du follicule. En effet, la maturation du follicule nécessite qu'il y ait suffisamment de cellules de la granulosa et qu'elles soient complètement différenciées. Elles le sont lorsqu'elles se mettent à exprimer des récepteurs à la LH et qu'elles commencent à sécréter de la progestérone sous l'effet de cette LH, elles peuvent alors se transformer en cellules lutéales.

c) Communication via les gap junctions

Il existe des canaux qui s'établissent entre les membranes des cellules. Chacune d'entre elle synthétise un héli-canal (connexon) formé de protéines (connexines).

Ces canaux laissent passer des molécules de petite taille : AMPc, IP3, calcium... qui jouent notamment un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire et le blocage de l'ovocyte en méiose I.

Il existe des gap junctions entre de nombreuses cellules :

- _ entre l'ovocyte et les cellules péri-ovocytaires
- _ entre les cellules de la granulosa
- _ entre les cellules du cumulus
- _ entre les cellules de la thèque

Ces jonctions ont pour but de synchroniser l'action de ces cellules

II/ L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

C'est le même axe que chez l'homme : l'hypothalamus sécrète de la GnRH qui va stimuler l'hypophyse qui va libérer de la LH et de la FSH qui vont stimuler les cellules ovariennes qui leurs sont sensibles.

1°) Au niveau hypothalamique

A partir de la puberté, on a mise en place d'une sécrétion pulsatile intermittente de GnRH qui va être véhiculée par le système porte de Popa vers l'hypophyse antérieure. On a un pulse toutes les 120 minutes en début de cycle puis un toutes les 60 au moment de l'ovulation, la fréquence diminue ensuite durant la phase lutéale.

Les œstrogènes et la progestérone vont, par rétrocontrôle positif ou négatif, moduler la sécrétion de GnRH.

Quand on a un pulse toutes les 120 minutes, on a surtout sécrétion de FSH.

Lorsque la fréquence augmente on a aussi de la LH qui est sécrétée.

Lorsqu'on a un pulse toutes les 60 minutes, on a beaucoup de LH. C'est ce qui va entraîner l'accumulation de LH en phase pré ovulatoire dans les cellules gonadotropes avant la libération brutale du stock entraînant l'ovulation.

a) Les blocages du cycle menstruel

L'hypothalamus est soumis à des neuromédiateurs venant du système nerveux central (supra-hypothalamiques).

Ainsi, chez certaines filles pratiquant un sport à haut niveau, on peut observer un arrêt des menstruations via une sécrétion d'endorphines du au stress ou à un régime alimentaire strict. Ces endorphines vont bloquer la sécrétion de GnRH et donc le cycle ovarien.

Chez les mammifères en général (et donc chez l'Homme), la femelle doit être capable d'assurer la nutrition du fœtus durant toute la gestation puis au cours de l'allaitement : cela nécessite surtout des acides gras et des glucides. Il existe un neuropeptide synthétisé par le tissu adipeux qui va empêcher la survenue d'une grossesse si les réserves adipeuses sont trop faibles : c'est la leptine. Cette hormone va rejoindre l'hypothalamus et stimuler la sécrétion de GnRH. S'il n'y a pas assez de tissu graisseux alors la sécrétion de leptine diminue et la GnRH n'est pas sécrétée.

La GnRH n'est sécrétée qu'à partir d'une certaine masse adipeuse et d'une certaine quantité de leptine.

2°) Au niveau hypophysaire

Les sécrétions de LH et de FSH sont sous la dépendance de la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH. Ces sécrétions de LH et de FSH sont modulées par les rétrocontrôles des stéroïdes ovariens : testostérone et œstradiol mais aussi par l'inhibine (sécrétée par la cellule de la granulosa).

3°) Au niveau ovarien

a) La théorie bicellulaire

En dehors de l'ovocyte, on a deux types de cellules : celles de la thèque et de la granulosa.

La LH contrôle celles de la thèque interne et la FSH celles de la granulosa. Sous l'action de la LH les cellules de la thèque interne vont synthétiser un androgène : la Δ^4 -Androstendione qui va rejoindre la cellule de la granulosa. Au sein de cette cellule et sous l'effet de l'aromatase, dont l'expression est contrôlée par la FSH, cet androgène va être aromatisé en œstrogène. C'est la théorie bicellulaire.

Les œstrogènes vont ensuite rejoindre le liquide folliculaire et la circulation.

Dans la circulation ils vont jouer un rôle endocrine (faire pousser les seins par exemple...).

Dans le liquide folliculaire ils ont une action paracrine et vont stimuler la prolifération des cellules de la granulosa et permettre au follicule de mûrir.

b) La stéroïdogénèse

Dans le follicule, on a trois types de cellules qui assurent la stéroïdogénèse : la cellule de la thèque interne, celle de la granulosa et les cellules lutéales (issues de la transformation des cellules de la thèque interne et de la granulosa au cours de la lutéinisation).

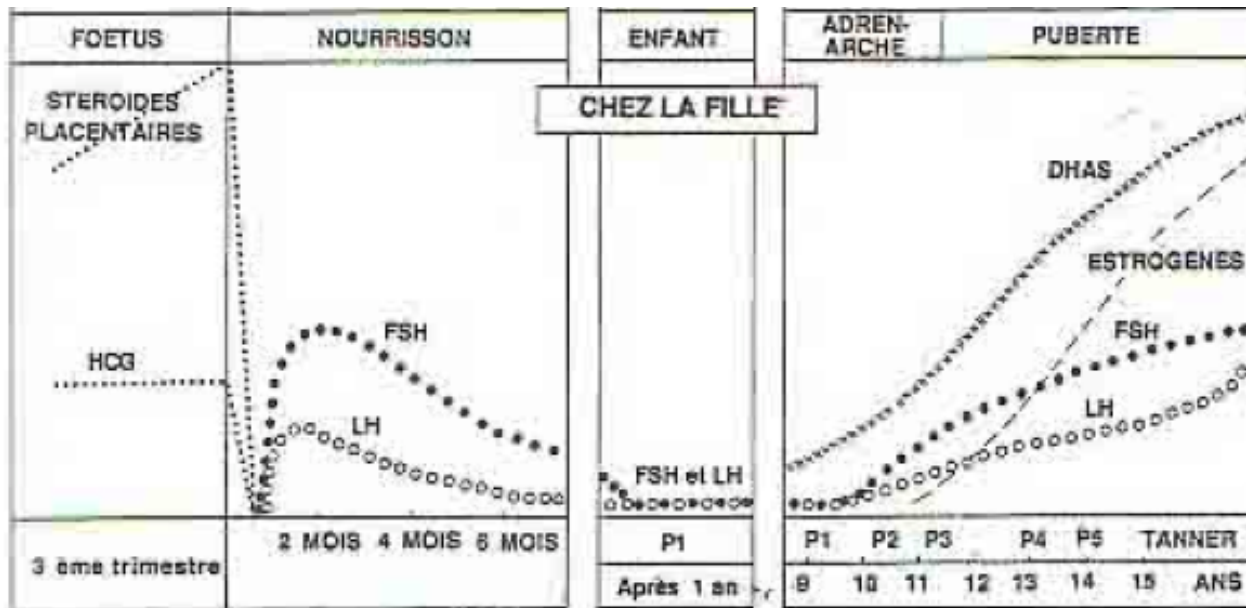
La stéroïdogénèse nécessite l'action d'enzymes dont l'expression est régulée par les hormones hypophysaires, régulation elle-même modulée par les facteurs de croissance et les cytokines.

Une fois sécrétés, ces stéroïdes vont diffuser à l'intérieur de la cellule cible et se fixer sur un récepteur. Le complexe hormone-récepteur formé est un facteur de transcription qui va se fixer sur le promoteur d'un gène et stimuler sa transcription en ARNm.

Il n'y a pas de différence entre les stéroïdes sexuels chez l'homme et la femme : dans les deux sexes on a la possibilité d'aromatiser les androgènes en œstrogènes ou de les transformer par la 5α -réductase en Di-Hydro Testostérone.

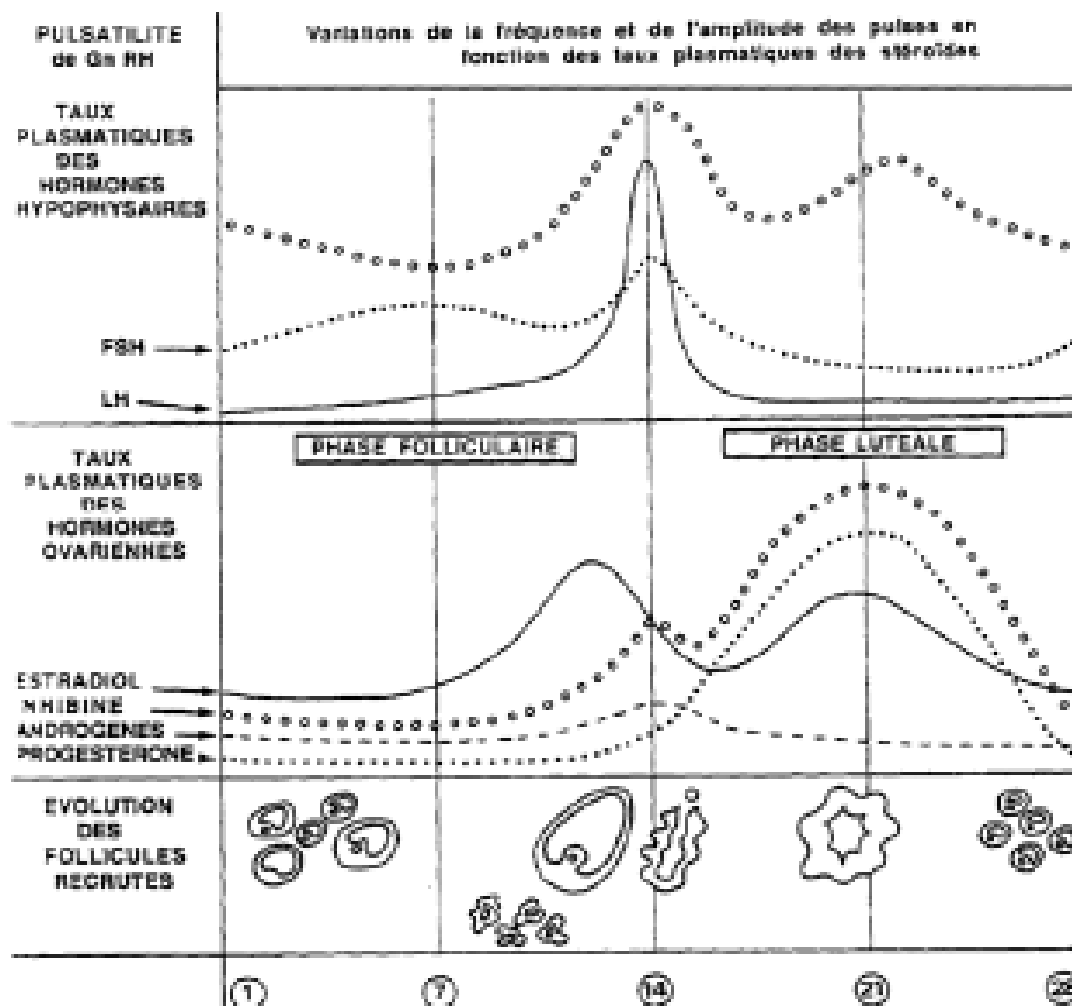
III/ Variation des taux hormonaux

1°) De la naissance à la puberté



On observe une vague néonatale des FSH et de LH durant les 6 premiers mois puis un taux très faible pendant l'enfance. Au début de la puberté, la FSH et la LH recommencent à être sécrétées et une sécrétion d'œstrogènes apparaît, associée aux premières manifestations de la puberté.

2°) Au cours du cycle menstruel



a) La LH

Deux aspects sont à noter :

- _ il existe une sécrétion de base continue qui assure la stimulation des cellules de la thèque interne et donc de la stéroïdogénèse
- _ on voit également le pic, très important, qui permet l'ovulation.

Bien retenir qu'en dehors du pic, la LH est quand même indispensable pour assurer la maturation folliculaire. Sans cette sécrétion basale permanente de LH il n'y a pas de cycle menstruel (*on ne voit pas trop cette sécrétion sur la courbe*).

b) La FSH

Durant la phase folliculaire la FSH augmente avec un maximum au 7^{ème} jour. S'ensuit une baisse (*c'est très important dicit le prof*). Cette baisse permet d'expliquer pourquoi un seul follicule de la cohorte (*voir IV/ 3°*) va arriver au stade pré-ovulatoire et donc pourquoi la femme est mono-ovulante. Cette baisse est liée à l'augmentation de l'œstradiol et de l'inhibine qui ont un rétrocontrôle négatif sur cette sécrétion.

On observe ensuite un léger pic pré-ovulatoire qui pourrait servir à recruter les follicules pour les 2 à 3 cycles suivants (*ce pic ne joue donc pas sur la cohorte du cycle en cours*).

Au cours de la phase lutéale, la FSH chute beaucoup sous l'effet du rétrocontrôle négatif de la progestérone. Elle recommence à augmenter juste avant le 28^{ème} jour (J24-25), ce qui permet le recrutement des 10 follicules qui vont participer à la maturation folliculaire durant les 7 premiers jours de la phase folliculaire du cycle à venir (*voir IV/ 3°*).

c) L'œstradiol

Trois événements importants sont à retenir :

- _ l'augmentation progressive au cours de la phase folliculaire qui est responsable de l'accumulation de LH dans l'hypophyse et puis du pic de LH (*si on administre de manière progressive et prolongée de l'œstradiol à un homme on induira un pic de LH, car l'hypophyse humaine n'est pas sexuellement différencié*).
- _ le pic vers le 11-12^{ème} jour, puis la chute
- _ le profil en cloche en phase lutéale qui est l'expression de la formation du corps jaune puis de sa disparition

d) La progestérone

C'est l'hormone de la gestation.

Elle est nulle en phase folliculaire. Elle va être sécrétée à partir de la veille de l'ovulation (J13) lorsque les cellules de la granulosa sont complètement différenciées et commencent à sécréter de la progestérone.

Elle est sécrétée durant la phase lutéale (c'est l'hormone de la phase lutéale) puis chute comme les œstrogènes sauf si le corps jaune est « récupéré » par l'HCG du fœtus.

e) L'inhibine

Elle est déjà fortement sécrétée par les cellules de la granulosa en phase folliculaire et augmente nettement comme l'œstradiol au cours de cette phase (*peu visible sur le schéma*). Elle contribue au rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH et est responsable de la baisse de cette hormone à partir du 7^{ème} jour de la phase folliculaire.

3°) A l'ovulation

Le pic d'œstradiol au 12^{ème} jour provoque le pic de LH (J13) qui déclenche l'ovulation (J14).

IV/ Cinétique de la folliculogénèse

Seulement 400 follicules vont atteindre le stade pré-ovulatoire de la puberté à la ménopause d'une femme. Tous les autres vont être conduits vers l'atrésie, et ce à tous les stades de la maturation folliculaire, par expression des facteurs de mort.

1°) Initiation

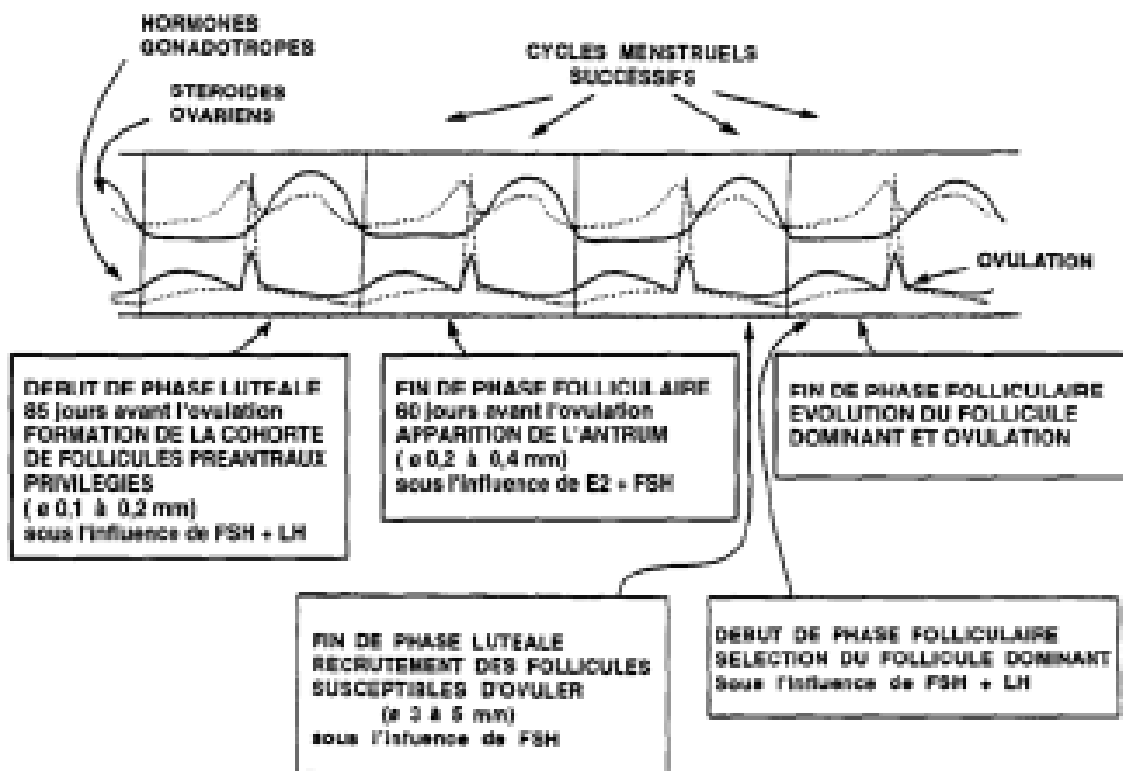
C'est la prolifération avant la naissance : les ovocytes de 1^{er} ordre se mettent en place au sein des follicules primordiaux pour constituer la réserve ovarienne. Elle est FSH indépendante.

2°) Croissance folliculaire basale

Elle dure 70 jours, du follicule pré-antral au follicule antral, la stéroïdogénèse des follicules est pratiquement nulle.

L'initiation de cette croissance folliculaire basale n'est pas hormono-dépendante, elle se passe spontanément et de façon continue depuis la naissance (cependant ce n'est qu'après la puberté que des follicules pré-ovulatoires se forment), ce qui provoque l'épuisement progressif de la réserve ovarienne par entrée des follicules en phase de croissance.

3°) Phases essentielles au cours des 3 mois avant l'ovulation



a) Formation d'une cohorte

Le follicule pré-ovulatoire est issu d'une cohorte qui se prépare trois mois auparavant, au fur et à mesure tous les autres follicules de cette cohorte vont s'atrésier.

Au début de la phase lutéale (3 cycles avant celui considéré) se forme une cohorte de 200 follicules pré-antraux privilégiés parmi les follicules qui ont spontanément évolué vers le stade pré-antral. Ils sont sélectionnés car ils commencent à exprimer des récepteurs à la FSH et sont donc sensibles aux variations des taux de cette hormone.

60 jours avant l'ovulation considérée, l'antrum apparait, les follicules font 0,2 à 0,4 mm.

Ces follicules sont sensibles à la FSH et commencent donc à sécréter de l'œstradiol (*l'aromatisation des androgènes en œstradiol est stimulée par la FSH*), ce qui va permettre la prolifération des cellules de la granulosa et donc la maturation et la croissance des follicules.

b) Recrutement

A la fin de la phase lutéale précédant le cycle considéré (20 jours avant l'ovulation considérée), la FSH commence à augmenter (J24-25). Cette augmentation va permettre le recrutement de 10 follicules parmi les 200 de la cohorte. Ce sont ceux qui ont le plus de récepteurs à la FSH qui sont recrutés car ce sont les plus sensibles à la légère augmentation de cette hormone.

Ces follicules font 3 à 5 mm et sont au stade antral.

Au début du cycle considéré (14 jours environ avant l'ovulation), les 10 follicules recrutés vont subir le début de la phase folliculaire. Leur thèque interne est stimulée par action de la LH, parallèlement, l'augmentation de la FSH permet l'aromatisation des androgènes en œstrogènes.

(Dans le cadre de la Fécondation In Vitro, on va administrer de la FSH afin de sauver ces 10 follicules de l'atréisie et de les amener au stade pré-ovulatoire).

c) Dominance

A partir du 7^{ème} jour du cycle considéré, la FSH baisse, ce qui provoque l'atréisie de tous les follicules sauf un (*ou deux, dans le cadre de grossesse gémellaire*). Le follicule dominant sera celui qui exprimera le plus de récepteurs à la FSH et qui sera capable de fabriquer assez d'œstradiol malgré la baisse de la FSH. Il continuera à mûrir jusqu'à la phase pré-ovulatoire puis subira l'ovulation.

Il reste deux cours sur la fécondation : vendredis 17 et 24 Avril.

Il répondra en principe aux questions au prochain cours.

Encore désolé pour le retard.