

Mise au point sur la folliculogénèse

K. TOUATI, J.-F. BECKERS, F.J. ECTORS, F. ECTORS

*Chaire d'Obstétrique et des Troubles de la Reproduction
Faculté de Médecine Vétérinaire
Université de Liège
rue des vétérinaires n° 45
1070 BRUXELLES*

RESUME

Classiquement la folliculogénèse est divisée en deux périodes, l'une allant du follicule primordial au follicule secondaire, l'autre s'étendant du follicule préantral au follicule mûr. La nature des facteurs intra-ovariens intervenant en première période n'est pas encore parfaitement connue. Il semble toutefois que les facteurs de croissance jouent un rôle important.

Actuellement de nombreuses études font intervenir la FSH dès cette période, au moment où le follicule possède 40 cellules.

Dans la deuxième période, il est évident que la FSH joue un rôle crucial dans la croissance folliculaire. La régulation de cette hormone hypophysaire est conditionnée par l'intervention de l'inhibine. Ce qui chez certaines espèces permet d'observer des profils caractéristiques de la FSH. L'intervention de la FSH au cours de la phase finale du développement folliculaire explique pourquoi, selon les espèces, un seul ou un nombre limité de follicules arrivent à l'ovulation (follicule « dominant »).

INTRODUCTION

La folliculogénèse est l'ensemble des phénomènes qui caractérisent l'apparition, la croissance et la maturation des follicules (Maillet, 1974). L'étude de la

folliculogénèse et plus spécialement des mécanismes qui en contrôlent la dynamique revêt une importance considérable dans le cadre de la physiopathologie de la reproduction et du transfert d'embryons. Dans cette mise au point nous décrirons

tout d'abord les différents stades de croissance folliculaire, ensuite nous envisagerons la régulation de celle-ci et le processus de sélection du follicule « dominant ».

CROISSANCE FOLLICULAIRE

La réserve de cellules germinales est constituée depuis le stade fœtal. Tout au long de la vie de l'individu, des follicules vont se former à partir de cette réserve. Quelques uns arriveront à maturité, la plupart subiront l'atrésie.

Du point de vue histologique le développement folliculaire passe par différents stades qui peuvent se définir comme suit :

- les follicules primordiaux : ceux-ci sont nombreux et disposés en plusieurs couches à la périphérie de l'ovaire ; ils sont constitués de l'ovocyte I, entouré de 3 à 4 cellules aplaties ; ils représentent la réserve d'où s'échapperont les follicules destinés à la maturation.
- le follicule primaire (Fig. I) : celui-ci se caractérise par une augmentation de volume de l'ovocyte, qui est entouré d'une couche de cellules cubiques. Durant cette période de croissance rapide, l'ovocyte synthétise et sécrète les glycoprotéines qui donneront naissance à une enveloppe hyaline poreuse : la zone pellucide (Wasarman, 1989).
- le follicule secondaire (Fig. II) : il est constitué d'un ovocyte volumineux, enveloppé d'une zone pellucide complètement différenciée. Celle-ci est entourée de plusieurs couches de cellules cubiques formant la granulosa.

La granuleuse est limitée à l'extérieur par la membrane de Slavjansky.

- le follicule tertiaire (Fig. III) : il présente un stade encore plus évolué du développement folliculaire. Le volume de l'ovocyte reste inchangé ; les cellules folliculaires qui l'entourent se disposent d'une manière radiée (corona radiata) (Vaissaire, 1977). De petites cavités apparaissent dans l'amas de cellules folliculaires et confluent pour former une seule cavité : l'antrum, qui apparaît, quand le diamètre du follicule atteint 300 à 400 microns (Turnbull et al., 1977). L'antrum provient de l'accumulation de la sécrétion des cellules de la granulosa. A ce stade, les deux thèques sont plus ou moins différenciées.
- le follicule mature, ou follicule de DE GRAAF (Fig. IV), est caractérisé par une cavité centrale, unique et remplie de liquide. Le liquide folliculaire s'accroît de plus en plus et refoule la granulosa vers la périphérie. L'ovocyte, quant à lui, reste enfermé dans un massif cellulaire, le cumulus oophorus, qui le rattache par un pédicule à une partie de la granuleuse. Au pourtour du follicule, et en dehors de la membrane de Slavjanski, se disposent la thèque interne et la thèque externe. La première, véritable glande à sécrétion interne, sera le point de départ de la stéroïdogénèse de l'ovaire. La seconde est de nature fibreuse.

Après la formation de l'antrum, l'ovocyte entretient des échanges métaboliques avec le liquide folliculaire via les cellules du cumulus et avec le sang via les cellules de la granulosa et de la membrane basale.

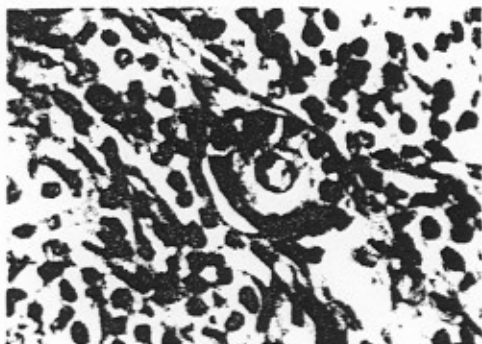


Figure I
Coupe d'ovaire de chatte représentant
un follicule primaire

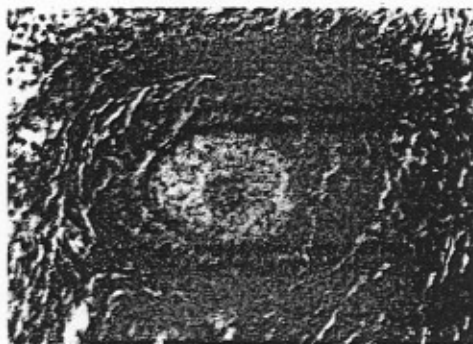


Figure II
Coupe d'ovaire de chatte représentant
un follicule secondaire

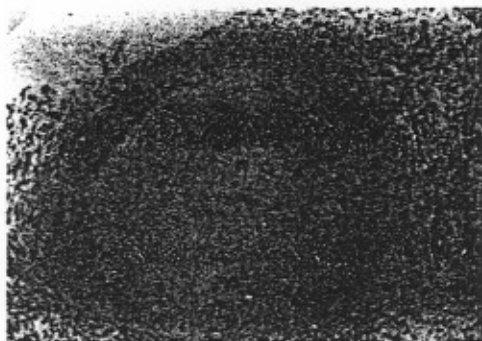


Figure III
Coupe d'ovaire de chatte représentant
un follicule tertiaire

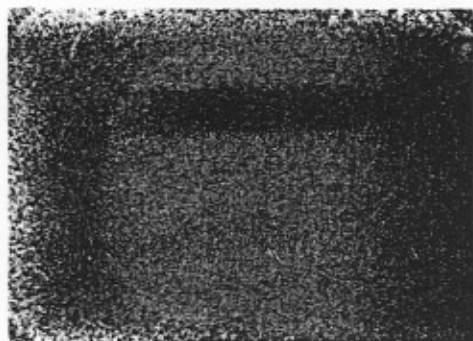


Figure IV
Coupe d'ovaire de chatte représentant
deux follicules de De Graaf

Les follicules jeunes ne possèdent pas de vascularisation propre; celle-ci s'édi-
fie peu après la formation de l'antrum, et
est constituée d'un réseau capillaire
dense situé au niveau de la thèque in-
terne, et alimenté par les vaisseaux de la
thèque externe. Ce système vasculaire
est doublé d'un réseau lymphatique im-
portant. Celui-ci est relié au système
lymphatique de l'ovaire qui est particu-
lièrement bien développé.

REGULATION DE LA CROISSANCE FOLLICULAIRE

Classiquement la régulation de la folli-
culogénèse est divisée en deux périodes,

l'une allant du follicule primordial au
follicule secondaire, l'autre s'étendant du
follicule préantral au follicule mûr ou
cavitaire. La première période serait sous
contrôle intra-ovarien (Mauléon et Pelle-
tier 1964) tandis que la seconde dépendrait
des hormones gonadotropes hypo-
physaires (Thibault et Levasseur 1979).

Le nombre de follicules qui débutent
leur croissance dépend de l'importance
de la réserve de follicules primordiaux;
cette réserve diminue avec l'âge, si bien
que le nombre de follicules commençant
leur croissance ira en diminuant (Peder-
sen, 1970). C'est ainsi que chez la vache,
le nombre de follicules qui débutent leur

développement est maximum entre 3 mois et 2 ans et décroît par la suite. A l'heure actuelle on ne connaît pas les facteurs qui sont responsables de la sortie des follicules du pool de réserve (recrutement). On considère généralement que ce recrutement se fait de manière régulière (base journalière) sous l'influence du développement de la vascularisation locale (Greenwald et Terranova 1988). Ensuite la croissance folliculaire est sous le contrôle de facteurs intra-ovariens qui ne sont pas encore parfaitement connus. Parmi ceux-ci ont été évoqués, l'EGF (Epidermal Growth Factor) (Jones et al. 1982), le FGF (Fibroblast Growth Factor) (Gospodarowicz et Bridwell 1977), le TGFB (Transforming Growth Factor) (Skinner, 1986) et les somatomédines (IGF I et IGF II pour Insulin Growth Factor) (Davoren et Hsueh 1986). Les premiers interviennent essentiellement dans la multiplication cellulaire, tandis que les somatomédines ainsi que l'insuline se comportent comme agonistes des hormones gonadotropes dans la stéroïdogénèse (Davoren et al. 1985). Outre l'action de ces facteurs intra-ovariens, il paraît de plus en plus admis aujourd'hui que les hormones gonadotropes hypophysaires et notamment la FSH puissent intervenir durant la première période de croissance du follicule. En effet de nombreux follicules primordiaux entament leur développement juste avant la puberté probablement grâce à des niveaux élevés de gonadotrophines en cette période de la vie sexuelle.

Les expériences de Davoren et Hsueh (1986), ont montré que l'hormone de croissance hypophysaire peut stimuler la synthèse de somatomédines ovariennes. Ceci concorde bien avec une théorie basée sur l'intervention simultanée de plusieurs hormones dans la folliculogénèse : gonadotrophines, facteurs de croissance et hormone de croissance hypophysaire.

A partir du stade préantral, le follicule est sous la dépendance trophique des gonadotrophines hypophysaires qui le conduisent jusqu'au stade de follicule mûr. Cette étape dure une quarantaine de jours chez la vache et la brebis ; c'est-à-dire 2 à 2 cycles et demi, et se déroule sous la dépendance d'une sécrétion constante mais néanmoins modulée d'hormones gonadotropes hypophysaires. En effet, dans la plupart des espèces, il a été observé une élévation du taux de FSH en début de cycle (2 à 3 jours après l'ovulation), (Thilbault, 1985). Cette décharge de FSH est conditionnée par le profil des concentrations d'inhibine. Celles-ci sont maximales juste avant l'ovulation et chutent rapidement ensuite (Meunier et al., 1988). La FSH a un rôle crucial sur la croissance folliculaire. Elle stimule la multiplication des cellules de la granulosa et la formation de l'antrum et elle intervient de manière déterminante dans la synthèse des œstrogènes. A partir de ce stade, les hormones gonadotropes induisent la sécrétion de stéroïdes par l'intermédiaire des cellules de la thèque interne et de la granulosa. Sous l'effet de LH, les cellules de la thèque synthétisent des androgènes (androsténone et testostérone) à partir du cholestérol apporté par les lipoprotéines sanguines. Ces androgènes sont transformés en œstrogènes, et en particulier en 17β œstradiol, grâce à l'activité aromatasase des cellules de la granulosa contrôlées par la FSH. Cette évolution du follicule est entièrement dépendante du climat hormonal. Si l'une ou l'autre des gonadotrophines est déficiente, le follicule s'atrophie. Par contre, si l'évolution du follicule est favorable, le 17β œstradiol se fixe sur ses récepteurs et en synergie avec FSH assure la multiplication des cellules de la granulosa, contribue à la formation du liquide folliculaire et à l'agrandissement de la cavité antrale pour en arriver à la formation du follicule complet : le follicule de De Graaf.

En fin de croissance folliculaire, la FSH induit l'apparition de récepteurs LH au niveau des cellules de la granulosa ; les préparant ainsi à se transformer en cellules lutéales (Thibault et Levasseur 1979). Le nombre de récepteurs et par conséquent la fixation de LH est d'autant plus importante que le follicule est plus différencié. Si la FSH contrôle la croissance folliculaire, c'est la LH qui assure la maturation finale du follicule.

Depuis le stade préantral, le développement folliculaire est donc sous le contrôle des gonadotropines hypophysaires. Il semble qu'au départ l'action de la FSH seule soit indispensable. Au fur et à mesure du développement, l'intervention de la LH devient nécessaire puis prépondérante pour obtenir la maturation finale et l'ovulation. Au cours de la phase folliculaire du cycle œstral, un ou plusieurs follicules, suivant les espèces, commencent leur développement, mais rappelons qu'il n'y en aura qu'un ou quelques-uns qui arriveront à maturité. Ce sont les follicules «dominants», les autres subiront l'atrésie.

SELECTION DU FOLLICULE DOMINANT

Le nombre d'ovulations varie en fonction des espèces : une en général chez la vache et la jument, 2 ou 3 chez la brebis et la chèvre, une dizaine chez la truie, la chienne et la chatte.

Au moment de la régression lutéale, on a observé que, chez la vache plusieurs follicules se trouvent au stade cavitaire (diamètre de 3 à 5 mm). On peut supposer que tous sont candidats à devenir dominants. Cependant, dans les conditions naturelles, l'un de ces follicules se développe plus rapidement que ses contemporains et d'emblée, sécrète un ou

plusieurs facteurs tels l'inhibine qui provoque l'atrésie des follicules voisins. L'inhibine est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de la granulose et accumulée dans le liquide folliculaire. Elle aurait une action paracrine provoquant l'atrésie par modification de la vascularisation et l'ischémie (Thibault, 1987; Steinberger et Wand, 1988). Mais, elle interviendrait également par voie générale exerçant un contrôle «Feed back» négatif sur la sécrétion de FSH au niveau hypophysaire inhibant ainsi la croissance des follicules dominés. Le follicule dominant ayant lui une taille suffisante pour se passer du contrôle trophique de la FSH, échappe évidemment à l'atrésie. Cette dernière se traduit histologiquement par une augmentation des espaces intercellulaires, une disparition des «gap jonction» et une diminution des récepteurs à LH et FSH.

CONCLUSION

En conclusion, le processus de la folliculogénèse se déroule sur une période relativement longue, les premières étapes restent mal connues et font intervenir des facteurs intra-ovariens ainsi que des facteurs de croissance. A partir du stade préantral le développement du follicule est essentiellement sous le contrôle des gonadotropines hypophysaires parmi lesquels la FSH joue un rôle prépondérant.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé sous les auspices de l'IRSI, rue de Crayer 6, 1050 Bruxelles. Les auteurs remercient M^{lle} J. HOFMANS pour son aimable collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

- DAVOREN BENJAMIN, J.; HSUEH AARON, J.W.; CHO HAO LI Somatomedin C augments FSH-induced differentiation of cultured rat granulosa cells. *Am. J. Physiol. Sc.* 1985, **249**, E 26-E 33.
- DAVOREN, J.B.; HSUEH.AARON, JW. Growth hormone increases ovarian levels of immunoreactive somatomedin C/insulin-like growth factor I in vivo. *Endocrinology*, 1986, **118**, 888-890.
- GOSPODAROWICZ, D. et BIRDWELL, CR. Effects of fibroblast and epidermal growth factor on ovarian cell proliferation «in vitro». *Endocrinology*, 1977, **100**, 1108-1120.
- GREENWALD, G.S. et TERRANOVA, P.F. Follicular selection and its control. in the physiology of reproduction. E. Knobil and J. neill, eds, 1988, ch. 11, 387-446.
- JONES, PBC.; WELSH, Jr.TH; HSUEH, AJW. Regulation of ovarian progesterin production by epidermal growth factor in cultured rat granulosa cells. *J. Biol. Chem.* 1982, **257**, 11268-11273.
- MAULEON, P. et PELLETIER, J. Variations génétiques du fonctionnement hupophysaire de trois sodes de rattes immatures, relations avec la fertilité. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.* 1964, **4**, 105-112.
- MAILLET, M. Histophysiologie de l'appareil génital féminin. Gautier-Villard, 1974, **1**, 273 p.
- MEUNIER, H.; CAJANDER, S.B.; ROBERTS, V.J.; RIVIER, C.; SAWCHENKE, P.E.; HSUEH, A. J. W. et VALE, W. Rapid changes in the expression of inhibin α , β A, and β B-subunits in ovarian cell types during the rat estrous cycle. *Mol. Endo.*, 1988, **12**, 1352-1363.
- PEDERSEN, T. Follicle kinetics in the ovary of the cyclic mouse. *Acta. endocr.*, 1970, **64**, 304-323.
- SKINNER, M. K. Ovarian thecal/interstitial cells produce an epidermal growth factor-like substance *Endocrinology*, 1986, **121**, 1892-1896.
- STEINBERGER, A.; WARD, D.N. Inhibin. In the physiology of reproduction. E. KNOBIL and J. NEIL eds, 1988, ch. 15, 567-584.
- THIBAUT, C. Mécanismes régulateurs du taux d'ovulation et de la maturation de l'ovocyte. Maturation provoquée et superovulation. *Ann. Biol. Clin.*, 1985, **43**, 7-16.
- THIBAUT, C. et LEVASSEUR, M.C. La fonction ovarienne chez les mammifères. *Actualités scientifiques et agronomiques, INRA*, 1979, 99 p.
- THILBAULT, C.; SZOLLOSI, D.; GERARD, M. Mammalian oocyte maturation. *Reprod. Nutr. Develop.*, 1987, **27**, 865-896.
- TURNBULL, K.E.; BRADEN, A.W.H.; MAT-TUER, P.E. The pattern of follicular growth and atresia in the ovine ovary *Aust. J. Biol. Sci.*; 1977, **30**, 229-232.
- VAISSAIRE, J.P. Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. Ed. Maloine, Paris, 1977, 457 p.
- WASSARMAN P. The mammalian ovum In the physiology of reproduction. Knobil E., D. Neil j. eds, 1989, **1**, 69-102.

SUMMARY

Focusing on folliculogenesis

Folliculogenesis is usually divided in two stages : the first one going from the primordial follicle to the secondary or preantral, the second leading the preantral follicle to the preovulatory or Graafian follicle. During the first period, follicular development is depending of intra ovarian factors mainly of growth-factors. However many studies involve the FSH hormone in this period, when follicles have reached the 40 cells stage. During the second period, FSH plays an essential role in follicular growth and maturation.

Regulatory process for FSH secretion and liberation depends mainly of inhibin. This fact is underlined in many species by typical FSH secretion profiles.

The FSH levels can explain the ovarian control leading to one or to a limited number of preovulatory follicles according to the species characteristic (dominant follicle).