

3. FONCTIONS ENDOCRINES DE L'OVAIRE

3.1. BIOSYNTHESE DES STEROÏDES FOLLICULAIRES

Le cholestérol est d'abord transformé en prégnénolone (21C) dans la mitochondrie. Les autres étapes ont lieu dans le réticulum endoplasmique. La transformation du cholestérol en prégnénolone est assurée par un complexe enzymatique comportant un cytochrome spécifique, le P-450_{scc}. Elle procède par l'introduction de deux groupements hydroxyl (OH, hydroxylation) en 20 α et 22 sur la chaîne latérale du cholestérol qui est alors accessible à une 20-22 desmolase qui rompt la chaîne latérale et libère la prégnénolone. Ce dernier sera transformé en androgènes (voir biosynthèse des androgènes).

L'aromatisation des androgènes en œstrogènes est assurée par le cytochrome P450_{aro}. Elle comporte 2 hydroylations du groupement méthyl en C19 et une hydroxylation sur le C3 suivies de la perte du carbone 19 et du réarrangement phénolique du cycle A.

Les différentes glandes endocrines (cortico-surrénales, ovaires, testicules) conduisent à des sécrétions hormonales différentes. Elles possèdent l'équipement enzymatique qui leur permet par des étapes analogues de réaliser la synthèse de stéroïdes actifs à partir de l'acétate (2C) en passant par le cholestérol.

3.2. COMPARTIMENTATION DE LA STEROÏDOGENESE SEXUELLE

Le follicule ovarien contient 2 types de cellules stéroïdogènes : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa. Elles diffèrent par leur équipement, elles synthétisent de la progestérone mais ne peuvent donc pas synthétiser des enzymes. Les cellules de la granulosa sont dépourvues de cytochromes P-450_{17 α} androgènes, précurseurs des œstrogènes. Les cellules de la thèque peuvent assurer la conversion du cholestérol en progestérone et en testostérone. Les cellules de la granulosa importent les androgènes thécaux pour synthétiser les œstrogènes (figure 27).

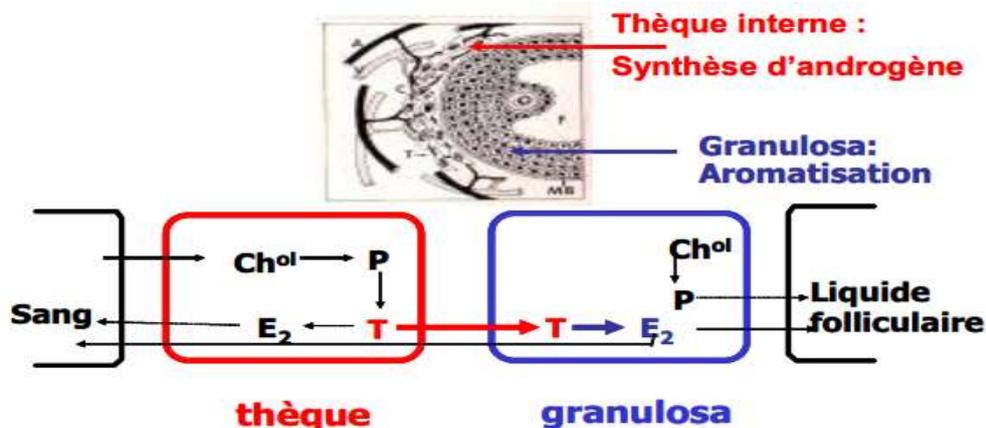


Figure 27 : La stéroïdogénèse dans les 2 types de cellules stéroïdogènes de l'ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E2 : œstradiol

3.3. ROLES DES HORMONES SEXUELLES FEMELLES :

3.3.1. Les gestagènes

Ce sont des hormones sexuelles femelles en C21 produites par les ovaires, le placenta et les surrénales. Le représentant unique des gestagènes naturels est la progestérone. La progestérone exerce différents effets biologiques qui sont nécessaires à la mise en place et au maintien de la gestation.

- La sécrétion de progestérone est indispensable à la progression du zygote dans les trompes utérines et à sa descente dans l'utérus.
- La muqueuse utérine comprend un épithélium simple qui recouvre l'endomètre formé d'un chorion conjonctif richement vascularisé qui contient des glandes utérines. La progestérone stimule les sécrétions utérines qui vont servir de nutriment pour le conceptus avant son implantation et permettre sa survie dans le tractus génital.
- La progestérone agit sur les cellules du myomètre pour inhiber leur activité contractile. L'inhibition des contractions utérines n'est cependant pas totale.
- Sous l'influence de la progestérone, le mucus cervical peu abondant change de consistance: il devient visqueux, opaque et épais, il forme un bouchon qui obstrue le canal cervical et protège le contenu utérin du milieu extérieur.
- La progestérone stimule la mammogenèse. La croissance et le développement des glandes mammaires permettent le démarrage de la lactation immédiatement après la parturition

L'inhibition des divisions cellulaires par la progestérone induit un amincissement de l'épithélium vaginal. L'action contraceptive de la progestérone résulte l'inhibition de l'activité ovulatoire cyclique et de la modification des caractères de la glaire cervicale dont la viscosité s'oppose à la progression des spermatozoïdes. L'imprégnation progestéronique joue également un rôle essentiel dans la préparation à la parturition et l'établissement du comportement maternel.

La progestérone a d'autres actions : rétention sodée et action hyperthermisante chez les femelles primates à l'origine de l'aspect biphasique de la courbe de température.

3.3.2. Les Œstrogènes :

Ce sont des hormones sexuelles femelles en C18 produites essentiellement par les ovaires.

Les œstrogènes naturels ont plusieurs représentants œstradiol 17- β , œstrone, œstriol. Le plus représenté est l'œstradiol 17- β .

Les œstrogènes déterminent l'apparition des caractères sexuels secondaires femelles : développement des seins, modifications de la forme du bassin et de la taille, développement des poils pubiens et des aisselles, croissance, développement du tissu adipeux, acné...). A chaque cycle, ces hormones sont responsables de la reprise de la méiose et de la croissance folliculaire.

Au cours du cycle ovarien, les œstrogènes sont responsables du comportement d'œstrus et induisent la prolifération de la muqueuse vaginale et de l'endomètre.

Sous l'influence des œstrogènes, le cervix sécrète un mucus riche en glycoprotéine qui s'aligne en filaments. Ce mucus sécrété en grande quantité devient clair et filant. Une de ses caractéristiques qui a été utilisée à des fins diagnostiques est sa cristallisation sous la forme de feuilles de fougères. Chez la vache, le mucus cervical peut s'écouler par la vulve au moment de l'œstrus. Cette consistance du mucus cervical faciliterait la progression des spermatozoïdes dans le canal cervical.

Pendant cette période qui précède l'ovulation, la stimulation de l'activité contractile du myomètre (muscleuse de l'utérus) par les œstrogènes joue un rôle important dans le transport des spermatozoïdes dans l'utérus. Le rétrocontrôle positif de l'œstradiol qui s'exerce sur l'hypophyse et l'hypothalamus lorsque les concentrations plasmatiques ont atteint un certain seuil est responsable du pic préovulatoire de LH qui induit l'ovulation. Pendant la gestation, les œstrogènes stimulent le développement de la glande mammaire et la multiplication des canaux galactophores.

Les œstrogènes ont également une action abortive qui résulte de l'induction de la lutéolyse (vache, brebis, chèvre) ou de l'inhibition de la descente du zygote (chienne) et des actions diverses : rétention osseuse du calcium, rétention d'eau et de sodium, action hypothermisante.

3.3.3. Autres sécrétions folliculaires

Les cellules de la granulosa sécrètent l'inhibine composée de 3 sous unités : α , β_A et β_B . Ces 3 sous unités sont codées par 3 gènes différents, inductibles et régulés par la FSH et tous les ARNm correspondants sont exprimés dans l'ovaire.

Sous l'influence de la FSH puis de la LH, les cellules de la granulosa produisent des prostaglandines de type E2 et F2 α qui ont joué un rôle dans la rupture du follicule au moment de l'ovulation. Les cellules de la granulosa synthétisent des inhibiteurs de la méiose qui diffusent à travers les jonctions perméables, atteignent l'ovocyte et interviennent dans le blocage de la méiose jusqu'au moment de l'ovulation.

Le corps jaune produit une autre hormone protéique, qui est la relaxine, ayant un rôle au cours de la gestation.

3.4. REGULATION DU FONCTIONNEMENT OVARIEN

3.4.1. Contrôle de la stéroïdogénèse ovarienne

Le follicule est la principale cellule stéroïdogène de l'ovaire. Son activité de biosynthèse et la nature des facteurs qui la régulent évoluent au cours de ses différents stades de développement et de différenciation qui vont aboutir à l'ovulation et la lutéinisation du follicule. L'activité stéroïdogène du follicule dépend de l'action concertée de 2 types de cellules : les cellules de la thèque et les cellules de la granulosa dont les profils stéroïdogéniques diffèrent pour plusieurs raisons :

- Différence de la nature des récepteurs membranaires
- Différence des activités enzymatiques stéroïdogènes
- Compartimentalisation cellulaire qui restreint la vascularisation aux cellules de bordure de la thèque et qui crée ainsi un micro-environnement différent des 2 types cellulaires.

L'activité stéroïdogène des 2 types de cellules folliculaires est sous le contrôle des sécrétions des hormones gonadotropes hypophysaires : FSH, LH d'où le concept « 2 cellules-2 hormones » pour le contrôle des sécrétions d'œstrogènes par le follicule (figure 26). L'action de FSH est restreinte aux cellules de la granulosa, tous les autres types cellulaires ovariens n'ont pas de récepteurs à FSH. A l'opposé, LH exerce son action sur les 2 types de cellules folliculaires et sur le corps jaune. Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs à FSH à tous les stades de développement alors que les récepteurs à LH sont présents seulement au cours des derniers stades de développement, en partie sous l'influence de FSH. Les cellules de la thèque ont des récepteurs à LH dès les premiers stades de développement folliculaire.

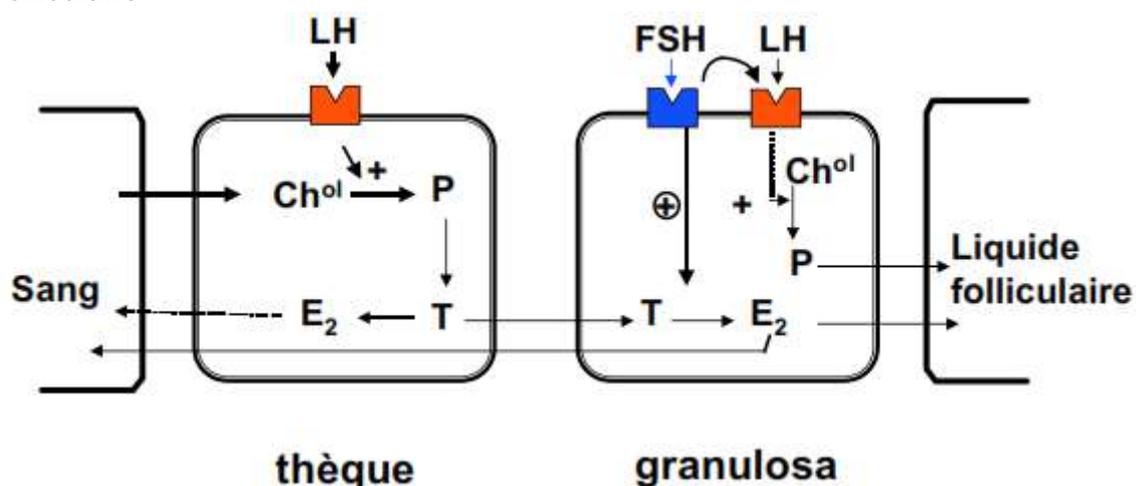


Figure 28 : Effets des hormones gonadotropes sur les 2 types de cellules stéroïdogènes de l'ovaire : les cellules de la thèque et les cellules de la Granulosa. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E₂ : œstradiol

La réponse des cellules folliculaires aux gonadotropines va dépendre de l'équipement enzymatique des cellules cibles. La première réponse stéroïdogène des

cellules de la granulosa à l'action de FSH au stade préantral du développement folliculaire est une augmentation de l'activité du complexe enzymatique aromatasase.

En l'absence d'enzymes de biosynthèse des androgènes (complexe 17 α hydroxylase-C17, 20 lyase) des cellules de la granulosa, la sécrétion d'œstrogènes par les cellules de la granulosa va dépendre de la fourniture en androgènes exogènes par les cellules de la thèque.

FSH augmente aussi la capacité des cellules de la granulosa à produire de la progestérone à travers l'induction de 2 étapes limitantes de la chaîne de biosynthèse des stéroïdes : les complexes enzymatiques P450_{scc} et 3 β HSD. L'absence de vascularisation des cellules de la granulosa limite la production de progestérone qui nécessite un apport de cholestérol véhiculé par les LDL. Au cours du développement folliculaire, les cellules de la granulosa vont acquérir des récepteurs à LH induits par l'action de FSH.

La principale fonction stéroïdogène des cellules de la thèque est la production d'androgènes stimulée par l'action de LH. Cette action couplée à l'induction de l'activité aromatasase des cellules de la granulosa via FSH est à l'origine du concept « 2 cellules, 2 hormones gonadotropes » pour le contrôle de la sécrétion d'œstrogènes par le follicule.

3.4.2. Modulation de l'action des gonadotropines sur la stéroïdogénèse : désensibilisation, action locale des stéroïdes

Lorsque le follicule a une activité de biosynthèse importante, les stéroïdes peuvent moduler l'action des hormones gonadotropes sur la production de stéroïdes ou exercer un contrôle direct sur l'activité des enzymes de la stéroïdogénèse.

➤ Les désensibilisations homologues

Ce sont des pertes de la sensibilité à l'action des hormones gonadotropes. Elles sont dues à des actions modulatrices inhibitrices des gonadotropines sur leurs cellules cibles. Les effets diffèrent en fonction des concentrations hormonales:

Par conséquent, des concentrations en gonadotropines faibles (de l'ordre des concentrations basales circulantes) exercent un contrôle permanent sur leurs cellules cibles en amortissant la réponse de ces cellules à une augmentation de leur propre sécrétion.

En plus de leurs actions spécifiques sur la stéroïdogénèse des cellules cibles, les gonadotropines ont des propriétés trophiques permettant d'une part la sécrétion de protéines spécifiques (inhibine, peptide gonadique) et d'autre part, le maintien de leur état différencié et/ou leur multiplication.

➤ La sécrétion pulsatile des hormones gonadotropes hypophysaires

Par définition, un pulse est un épisode de libération hormonale dans le sang intense mais bref.

On désigne souvent par pulse, le résultat de l'événement du pulse sur les cinétiques hormonales. Un pulse se traduit ainsi par une montée rapide des concentrations sanguines suivie d'une diminution exponentielle liée à la demi-vie de l'hormone. Le pulse ainsi défini a une durée supérieure au temps réel de sécrétion.

Le phénomène pulsatile n'est pas figé. La fréquence des pulses de LH varie pour coder l'état physiologique. Ainsi, l'ovulation est déclenchée par le pic préovulatoire de LH qui implique une augmentation de la fréquence des pulses de LH. De même, le passage de la période prépubère à la puberté se traduit par une augmentation de la fréquence des pulses de LH. Inversement, un ralentissement de l'activité sexuelle (anœstrus saisonnier) est associé à une réduction de la fréquence des pulses de LH. Il est important de comprendre l'origine et les mécanismes de régulation de la fréquence des pulses de LH puisque l'activité des gonades et, de façon plus générale, la reproduction dépend de la fréquence d'apparition des pulses de LH.

La sécrétion des hormones gonadotropes n'est pas spontanément pulsatile. Elle dépend de la libération pulsatile des gonadolibérines.

3.4.3. Rôle physiologique et sécrétion pulsatile du GnRH

Les effets du GnRH sur la sécrétion de FSH sont moins aigus que ceux sur la sécrétion de LH. Ainsi, alors que la sécrétion de GnRH est le modulateur essentiel de la sécrétion de LH, le GnRH serait indispensable au maintien d'un niveau suffisant de la biosynthèse de FSH par l'hypophyse qui est modulée par différents facteurs gonadiques, stéroïdiens ou protéiques. Ainsi la sécrétion de FSH est inhibée par l'inhibine, les follistatines (peptides sécrétés par les cellules de la granulosa). La fréquence des pulses de GnRH est l'élément clé déterminant l'intensité et la qualité de la réponse gonadotrope. Il est important de comprendre les mécanismes de régulation de la fréquence des pulses de GnRH.

3.4.4. Régulation de la sécrétion du couple GnRH-LH

Des neurones de l'hypothalamus produisent la GnRH qui est libérée dans le réseau sanguin à proximité de l'adénohypophyse. Elle va déclencher la libération par des cellules de l'adénohypophyse de LH et FSH dans la circulation sanguine. Ces hormones vont jouer des rôles distincts et complémentaires sur l'ovaire : LH va activer la production de E et tandis que FSH va activer la production d'E. E et P vont exercer un rétrocontrôle sur la production de GnRH par l'hypothalamus et sur l'adénohypophyse (LH et FSH). P et de faibles concentrations en E exercent un rétrocontrôle négatif. Au contraire, de fortes concentrations en E exercent un

rétrocontrôle positif qui a pour effet (en fin de phase folliculaire) de déclencher un pic de LH et FSH. C'est ce pic qui déclenche l'ovulation.

Il existe aussi des régulations d'origine extérieure à l'axe gonadotrope :

- Le stress entraîne l'activation de la fonction corticotrope qui induit une inhibition des sécrétions gonadotropes. Les corticoïdes inhibent les sécrétions hypophysaires (GH, LH, ACTH).
- Stimuli olfactifs : Les phéromones sexuelles mâle et femelle sont capables de moduler l'activité ovarienne (déclenchement et synchronisation de l'œstrus, démarrage de la puberté).
- Photopériode : Chez la ratte, une variation circadienne de sensibilité aux stéroïdes du système générateur de pulse a été mise en évidence. Chez les mammifères sauvages et certaines espèces de mammifères domestiques, la saisonnalité de la reproduction est contrôlée par la photopériode.

Ces régulations ne sont pas indépendantes. En effet chez la brebis, le contrôle de la libération du GnRH par la photopériode ou le stress nécessite la présence de stéroïdes.

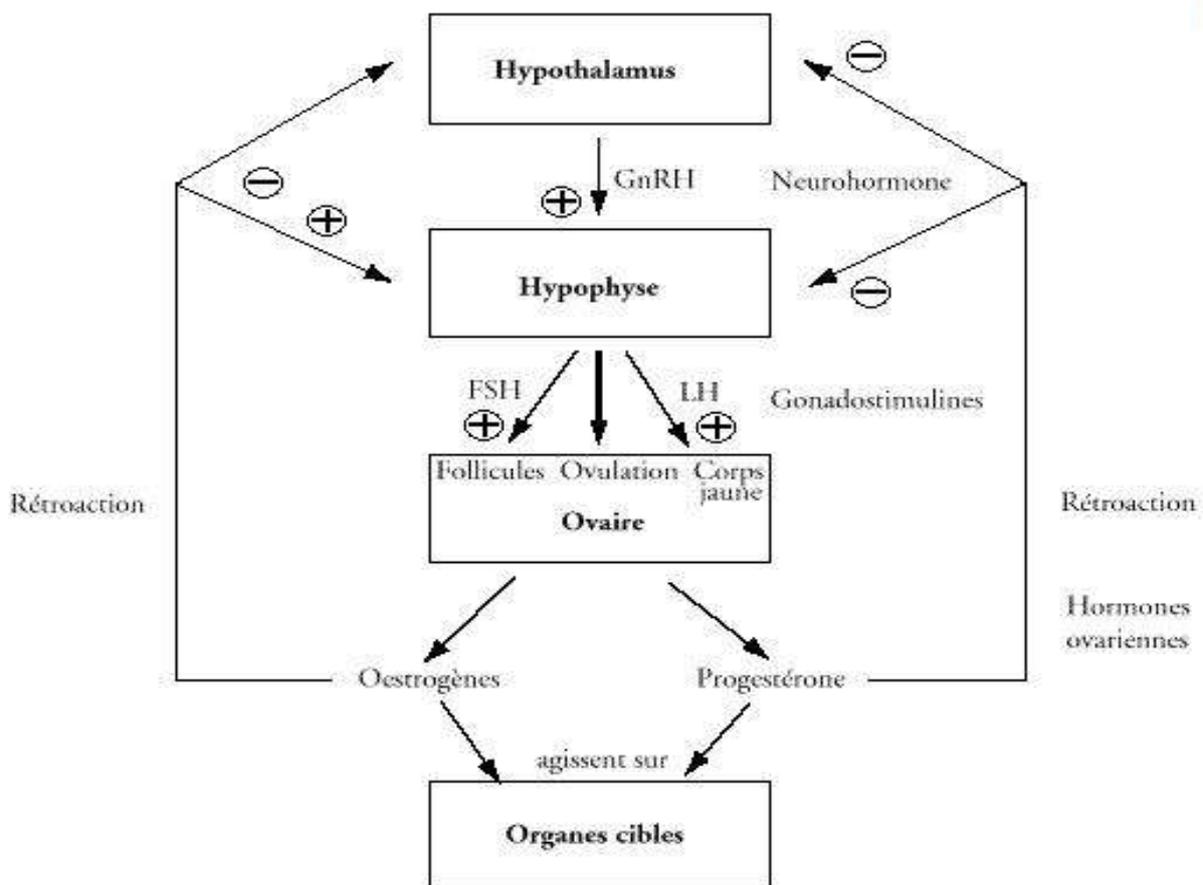


Figure 29 : contrôle de l'activité ovarienne