

---

Jacques Young  
Alain Gougeon  
Gilbert Schaison

---

## Le cycle ovarien

Chez la femme, l'ovaire a une double fonction exocrine et endocrine. La première assure la maturation et l'émission cyclique du gamète femelle, l'ovocyte. Le deuxième permet l'imprégnation hormonale de l'appareil reproducteur, nécessaire à la fécondation de l'ovocyte et à l'implantation de l'œuf fécondé. Ces deux fonctions folliculaires sont contrôlées par les gonadotrophines hypophysaires, l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). La croissance folliculaire préovulatoire est précédée de la maturation d'une cohorte de follicules de réserve qui deviendront des follicules sélectionnables, réceptifs aux gonadotrophines. Les mécanismes impliqués dans la mise en route et le déroulement de cette croissance folliculaire basale sont imparfaitement connus. Ils feraient intervenir des facteurs de croissance intra-ovariens. FSH assure la croissance d'un follicule sélectionnable en follicule pré-ovulatoire, et LH, l'expulsion de l'ovocyte mûr. Les deux gonadotrophines, LH et FSH, sont par ailleurs indispensables à l'existence d'une stéroïdogénèse ovarienne cyclique. Celle-ci assure en outre le fonctionnement cyclique de l'axe gonadotrope grâce à différents rétrocontrôles qui s'exercent aux niveaux hypothalamique et hypophysaire.

L'activité ovarienne au cours du cycle peut être divisée en quatre phases anatomiques et fonctionnelles : (1) la phase folliculaire ; (2) la phase ovulatoire de transition folliculo-lutéale ; (3) la phase lutéale ; (4) la phase menstruelle de transition lutéo-folliculaire.

### Variations cycliques au niveau de l'ovaire

La phase folliculaire, d'une durée de 12 à 16 jours est marquée par la maturation d'un follicule ovarien sélectionnable qui est destiné à devenir le follicule ovulatoire. Après l'ovulation, la phase lutéale persiste pendant 10 à 16 jours et se traduit par la présence d'un corps jaune. Le couple formé par l'œstradiol et la progestérone,

sécrétés par le corps jaune, entraîne la prolifération puis les modifications sécrétoires de l'endomètre. Si l'ovocyte n'est pas fécondé, le corps jaune régresse en 9 à 11 jours après l'ovulation. Le déclin des taux d'œstradiol et de progestérone entraîne alors la desquamation de l'endomètre éliminée par le flux menstruel.

La croissance folliculaire comporte quatre grandes séquences : l'initiation, la croissance folliculaire basale, la sélection et la maturation préovulatoire avec l'acquisition de la dominance [1]. L'initiation, aussi appelée recrutement, est le phénomène par lequel un follicule primordial quitte le pool des follicules quiescents et débute son développement. Cette entrée en croissance est permanente depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause. Elle est

### ADRESSES

J. Young : docteur ès sciences, praticien hospitalier universitaire. G. Schaison : professeur des universités, praticien hospitalier, chef du service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction. Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, Hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France. A. Gougeon : directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 407, Faculté de médecine Lyon-Sud, 69600 Oullins, France.

marquée par une croissance de l'ovocyte bloqué en prophase de la méiose et par une prolifération des cellules de la granulosa qui deviennent cuboïdes. La transformation du follicule primordial en follicule secondaire (possédant plusieurs couches de cellules de la granulosa) s'effectue dans un délai de plusieurs mois. Le mécanisme et la nature du phénomène inducteur de l'entrée en croissance sont inconnus.

La croissance folliculaire basale débute par la transformation des follicules secondaires en follicules préantraux de classe 1 (avec cellules thécales épithélioïdes) [1]. Chez la femme, à chaque moment du cycle, des cohortes de follicules deviennent préantraux, mais une seule vague de croissance folliculaire donnera naissance à un follicule de taille ovulatoire, les autres vagues disparaissant par élimination progressive des follicules qui la composent. Schématiquement, la croissance de cette cohorte de follicules préantraux, qui dure 65 jours, commence en début d'une phase lutéale (figure 1). Les follicules qui la composent présentent une thèque interne très richement vascularisée, probablement en rapport avec la production, par le follicule lui-même, de facteurs angiogéniques [1]. Vingt-

cinq jours plus tard, en fin de phase folliculaire du cycle suivant, 70% de ces follicules évoluent du stade préantral au stade avec antrum débutant. La suite de la croissance folliculaire basale, caractérisée par l'accumulation de liquide dans l'antrum et la multiplication des cellules de la granulosa et de la thèque interne se poursuivra pendant encore 40 jours pour aboutir à la formation de follicules à antrum de 2 mm (classe 4). Au cours de cette période, on observe une augmentation lente du nombre de récepteurs de LH sur les cellules de la thèque interne tandis que le nombre de récepteurs de FSH sur les cellules de la granulosa ne varie pas [2]. La croissance folliculaire basale semble, chez la femme, être en grande partie indépendante de FSH car elle peut se produire en l'absence de concentrations détectables de cette hormone (grossesse, syndrome de Kallmann) ou en présence d'une mutation inactivatrice de son récepteur [3]. Elle pourrait être sous la dépendance de facteurs sécrétés par l'ovocyte et/ou les cellules de la granulosa tel que l'EGF (*epidermal growth factor*  $\beta$ ), le TGF $\beta$  (*transforming growth factor*) ou bien le facteur GDF-9 (*growth differentiation factor-9*) [4-6].

C'est en fin de phase lutéale que des follicules ayant débuté leur croissance folliculaire basale 70 jours plus tôt deviennent des follicules sélectionnables (stade 5). Leur taille est comprise entre 2 et 5 mm et leur nombre est à ce moment du cycle entre 3 et 11 par ovaire chez les femmes âgées de 24 à 33 ans [7]. Ils acquièrent à ce stade une plus grande sensibilité à la FSH alors que le nombre de récepteurs de cette hormone n'est pas modifié [2]. Leur capacité de produire de l'œstradiol reste cependant très faible. Inversement, la thèque interne du follicule sélectionnable contient davantage de récepteurs de LH que les follicules en croissance basale, ce qui permet la production d'androstènedione. C'est à partir de ce *pool* que le follicule destiné à ovuler est sélectionné. Les autres follicules sélectionnables évolueront vers l'atrophie. Lors du cycle suivant, en début de phase folliculaire, le follicule sélectionné est défini seulement par sa taille qui est plus large, d'un diamètre compris entre 5 et 8 mm. Mais il n'y a pas de différence morphologique avec les autres follicules sélectionnables. Au plan fonctionnel, le follicule sélectionné se caractérise essentiellement par l'apparition de l'activité aromatase dans les cellules de la granulosa et par une augmentation très importante de la biosynthèse d'œstradiol [8]. Le mécanisme intime de la sélection n'est pour l'instant pas connu. Le follicule sélectionné pourrait être celui ayant le seuil de réponse à la FSH le plus bas et dont la croissance serait la plus rapide lors de la transition lutéo-folliculaire. Cette sensibilité accrue à la FSH aurait pu être dépendante d'une production locale plus importante d'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) par le follicule sélectionné. En effet, chez la souris, l'IGF-1 produit par les cellules de la granulosa, qui est co-exprimé avec le récepteur de FSH, augmente l'expression et le fonctionnement de ce récepteur [9]. Cependant, l'absence de production d'IGF-1 par les cellules de la granulosa humaines et sa production controversée par les cellules de la thèque interne rendent peu probable l'implication de ce facteur de croissance dans la sélection du follicule dominant chez la femme.

Au cours de la maturation préovulatoire, la taille du follicule destiné à ovuler passe de  $6,9 \pm 0,5$  mm en

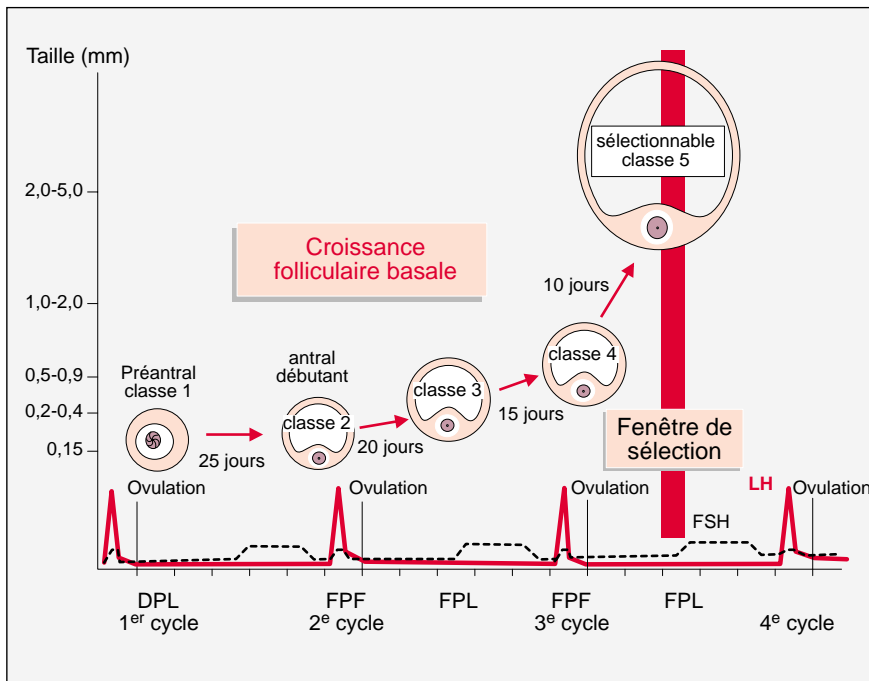


Figure 1. **Chronologie du développement folliculaire de la cohorte d'où sera issu le follicule ovulatoire.** DPL : début de phase lutéale ; FPF : fin de phase folliculaire. FPL : fin de phase lutéale ; LH : luteinizing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone. (D'après Gougeon [1].)

phase folliculaire précoce à 18,8 ± 0,5 mm en phase folliculaire tardive. Cette augmentation de taille est liée à l'accumulation de liquide folliculaire dans l'antrum et à la prolifération des cellules de la granulosa dont le nombre en début de phase folliculaire est compris entre 2 et 5 millions et entre 50 et 100 millions au moment de l'ovulation [1]. En fin de phase folliculaire, les cellules de la granulosa sont, par ailleurs, le siège de nombreuses modifications morphologiques. A partir du milieu de la phase folliculaire, on observe une augmentation marquée de la vascularisation thécale du follicule préovulatoire liée à la production folliculaire de facteurs angiogéniques dont le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), l'angiotensine II, le *basic fibroblast growth factor* (bFGF), et les TGF  $\alpha$  et  $\beta$  (*transforming growth factors*). Sur le plan fonctionnel, la maturation préovulatoire se caractérise par une augmentation considérable de la capacité des cellules de la granulosa de produire de l'œstradiol qui est liée à une augmentation considérable de l'activité aromatasase (700 fois plus importante dans le follicule préovulatoire que dans un follicule sélectionnable) [10]. L'activité aromatasase est, à ce stade, essentiellement stimulée par la FSH. Mais, au niveau des cellules de la granulosa, l'IGF-2 agit par un mécanisme autocrine, en synergie avec la FSH et constitue aussi un puissant stimulateur de cette activité enzymatique [11]. La stimulation autocrine de l'aromatasase par l'IGF-2 serait facilitée par la diminution de la production d'IGF/BP-2 et d'IGF/BP-4 par les cellules de la granulosa. En effet, ces deux protéines de liaison, en diminuant la quantité d'IGF-2 libre, empêcheraient la liaison de ce facteur de croissance à son récepteur et diminueraient donc son efficacité biologique. Parallèlement, la capacité de la thèque interne de produire des androgènes sous l'effet de la LH s'accroît, ce qui permet un apport de substrat suffisant à la biosynthèse de l'œstradiol. L'augmentation de la production d'androgènes par la thèque interne au cours de la maturation préovulatoire pourrait être liée à la diminution de la production d'actine et à une diminution de sa bioactivité par augmentation de la follistatine ainsi qu'à une augmentation de

l'inhibine par les cellules de la granulosa [12]. La maturation préovulatoire est aussi marquée par l'apparition des récepteurs de la LH au niveau des cellules de la granulosa [2]. L'induction des récepteurs de la LH est dépendante de la FSH dans les follicules de plus de 10 mm présents en milieu de phase folliculaire. La liaison de la LH à son récepteur, situé dans ces cellules, induit une augmentation de la production d'AMPc qui permettrait l'achèvement de la maturation préovulatoire malgré la diminution de FSH observée en fin de phase folliculaire.

Il a été postulé que l'œstradiol jouait un rôle déterminant dans la sélection puis dans la maturation folliculaire préovulatoire. En réalité, grâce à l'utilisation de FSH purifiée, ou mieux de FSH recombinante, il a été montré, chez la femme en déficit gonadotrope, qu'une maturation folliculaire normale pouvait s'observer en l'absence de toute production significative d'œstradiol [13].

Le follicule préovulatoire est appelé dominant [14]. Le concept de dominance repose sur le fait qu'en présence d'un follicule préovulatoire, les autres follicules sélectionnables n'arrivent pas à se développer. Inversement, la destruction du follicule dominant permet, chez la femme, une nouvelle ovulation 15 jours plus tard, temps nécessaire à la maturation d'un follicule sélectionnable en follicule préovulatoire [15]. Par ailleurs, la croissance folliculaire induite par l'hMG (*human menopausal gonadotropin*) s'interrompt en présence d'un follicule préovulatoire [16]. Ces données suggèrent qu'en présence d'un follicule dominant, la sélection des autres follicules est inhibée. D'après Di Zerega *et al.*, la dominance résulterait de la sécrétion par le follicule dominant d'une protéine appelée FRP (*follicular regulatory protein*) qui supprimerait la réponse des follicules sélectionnables aux gonadotrophines [17]. Cependant, cette protéine n'a pas jusqu'à ce jour été caractérisée. D'autres auteurs suggèrent que la dominance est un phénomène indirect qui résulte de la diminution de FSH observée en milieu de phase folliculaire induite par l'augmentation de l'œstradiol circulant. D'après cette théorie, le follicule sélectionné en voie de maturation préovulatoire pourrait

croître en présence d'une concentration de FSH incapable de mettre en route la maturation des follicules sélectionnables adjacents. Cela a été suggéré par des expériences chez le singe, en utilisant l'administration de LH et de FSH purifiées après traitement par un antagoniste de la GnRH [18]. Dès que la croissance folliculaire est stimulée, l'augmentation de la sécrétion d'œstradiol et la maturation folliculaire se poursuivent malgré la diminution progressive des doses de FSH. Les cellules de la granulosa du follicule préovulatoire semblent donc plus sensibles à la FSH que celles des follicules sélectionnables. Cette sensibilité accrue à FSH pourrait être en rapport avec une augmentation de l'efficacité de la transduction du signal puisque le nombre de récepteurs de la FSH n'augmente pas. Les facteurs de croissance intra-ovariens, en particulier l'IGF-2, pourraient participer à cette augmentation de la sensibilité à la FSH du follicule dominant [11]. Il faut y ajouter la densité du réseau capillaire qui est plus importante, comme nous l'avons vu, au niveau du follicule préovulatoire qu'au niveau des follicules moins mûrs. Ce réseau permet d'augmenter la quantité de gonadotrophines fournies au niveau du follicule dominant et de compenser la diminution de la FSH circulante. L'ovulation se caractérise par l'expulsion de l'ovocyte mûr. Au niveau de la lame basale du follicule, se détruit une activité protéolytique. La barrière folliculaire se détruit dans la zone du stigma. Les cellules épithéliales de surface se remplissent d'inclusions de type lysosomal. La libération d'enzymes protéolytiques entraîne la rupture des différentes couches de la thèque. Après le pic de LH, on observe une augmentation de la synthèse des prostaglandines PGE et PGF qui sont sans doute responsables de la libération de ces enzymes au niveau du stigma. La plasmine est une protéase impliquée dans l'ovulation. Le liquide du follicule préovulatoire contient son précurseur, le plasminogène. Les cellules de la granulosa produisent l'activateur du plasminogène qui le transforme en plasmine active. Cette activité protéolytique altère la membrane basale, affaiblit le mur folliculaire et favorise la rupture. Le corps jaune est formé juste au moment de la rupture du follicule ovulatoire mature. Le pic de LH

marque cette période de transition. Le corps jaune résulte du plissement de la paroi folliculaire après expulsion de l'ovocyte. Au moment du pic de LH, il y a envahissement vasculaire des cellules de la granulosa lutéinisées par des capillaires provenant de la thèque interne. *In vitro*, les cellules de la granulosa lutéinisées deviennent capables de produire, à la fois de l'œstradiol et de la progestérone. Leur remodelage structural durant la lutéinisation dépend de la LH. Le mécanisme précis n'est pas connu. Le réseau capillaire qui irrigue le follicule préovulatoire se termine brusquement au niveau de la membrane basale qui sépare les cellules de la granulosa des cellules thécales. Peu avant mais surtout après l'ovulation, les vaisseaux sanguins se distribuent à toutes les cellules folliculaires. L'ARNm du facteur angiogénique VEGF, exprimé dans le follicule mûr, se retrouve dans le corps jaune nouvellement formé [19]. Il joue probablement un rôle essentiel dans la néovascularisation nécessaire au fonctionnement de celui-ci.

Durant un cycle non fertile, la durée de vie du corps jaune est de 14 à 16 jours. Chez le singe, dont l'hypothalamus médio-basal a été détruit auquel on administre de manière pulsatile la GnRH exogène, le contrôle de la sécrétion de progestérone peut être dissocié de la durée du vie du corps jaune. L'arrêt de la stimulation par la GnRH en phase lutéale précoce entraîne une chute rapide du taux de progestérone. La reprise de la GnRH pulsatile trois jours plus tard s'accompagne réciproquement d'une nouvelle ascension du stéroïde, témoignant de la persistance de la capacité fonctionnelle du corps jaune. Le mécanisme de la lutéolyse n'est pas parfaitement clair. Il est logique de penser que la diminution de la sécrétion de LH est responsable de la régression lutéale [20]. Cependant, la durée du corps jaune peut être maintenue au cours des cycles non fertiles par l'administration de fortes doses d'HCG (*human chorionic gonadotropin*). Après la phase lutéale moyenne, et jusqu'à la fin du cycle, apparaît une altération – dépendante de l'âge – de la sensibilité du corps jaune à la LH. L'ARNm du récepteur de la LH au niveau du corps jaune augmente en phase lutéale moyenne et diminue en phase lutéale tardive, pour disparaître dès le début des règles [21]. La lutéolyse s'explique

donc également par les modifications intrinsèques du corps jaune, avec diminution progressive des récepteurs de la LH.

### **Variations cycliques des stéroïdes et des peptides ovariens : effets modulateurs sur l'axe gonadotrope**

#### **Variations cycliques des stéroïdes**

Au cours du cycle menstruel, l'ovaire sécrète trois types de stéroïdes, l'œstradiol, la progestérone et l'androstènedione. Les gènes qui codent pour les enzymes responsables de la stéroïdogénèse ovarienne ont été clonés et leur expression ovarienne précisée [22]. La première étape de la stéroïdogénèse dépend de l'enzyme responsable du clivage de la chaîne latérale du cholestérol (P450 scc). Cette enzyme, située dans la membrane interne des mitochondries, entraîne la transformation du cholestérol C27 en prégnénolone C21. Cette réaction biochimique nécessite la translocation préalable du cholestérol dans la mitochondrie par la protéine StAR [23]. La prégnénolone est le précurseur de tous les stéroïdes. En phase folliculaire, elle est synthétisée dans les cellules de la thèque interne où elle est métabolisée rapidement en progestérone grâce à l'action de la  $\Delta 5$  3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase- $\Delta 4$ -5 isomérase exprimée elle aussi dans les cellules de la thèque interne. La voie principale de la stéroïdogénèse de l'ovaire est la voie  $\Delta 4$  qui transforme la progestérone en différents stéroïdes en C19 et en C18. La formation des androgènes en C19 fait appel à l'enzyme P450 17 $\alpha$  qui, comme les précédentes, est exprimée en phase folliculaire exclusivement au niveau de la thèque interne. Celle-ci possède à la fois une activité 17 $\alpha$  hydroxylase et 17-20 lyase et permet donc la conversion de la progestérone en  $\Delta 4$  androstènedione. Dans l'ovaire, la P450 17 $\alpha$  est localisée dans les cellules de la thèque. L'aromatase est l'enzyme responsable de la biosynthèse des œstrogènes. Elle est exprimée dans l'ovaire sous l'effet de la FSH et exclusivement dans les cellules de la granulosa. En effet, par immunocytochimie, il a été montré que les cellules de la granulosa du follicule préovulatoire supérieur à 10 mm, mais non les cellules thécales, contiennent

l'aromatase [8]. Les études faisant appel à des stéroïdes marqués ont cependant révélé qu'une production optimale d'œstradiol par les cellules de la granulosa n'était obtenue que par une co-culture avec des cellules thécales. Cette coopération cellulaire existe aussi dans le sens cellules de la granulosa-thèque interne puisque, comme il a été dit, les cellules de la granulosa favorisent la sécrétion d'androstènedione par la thèque interne grâce à la production locale d'activine. *In vivo*, chez l'animal hypophysectomisé ou chez la femme en déficit gonadotrope, la FSH est capable de stimuler le développement folliculaire, mais non la sécrétion d'œstradiol en l'absence de LH [13]. Cette dernière, au contraire, stimule les cellules thécales mais non le développement folliculaire ni la sécrétion d'œstradiol, sauf lors de la phase finale de la maturation préovulatoire. Ainsi, la production d'œstradiol par le follicule préovulatoire mûr, nécessite l'interaction entre les cellules thécales et les cellules de la granulosa [24]. Au total, les cellules de la thèque qui contiennent des récepteurs de la LH produisent des androgènes en C19. Ceux-ci sont aromatisés en œstrogènes dans les cellules de la granulosa qui contiennent l'aromatase.

En phase folliculaire précoce, la concentration plasmatique d'œstradiol est de 50 pg/ml. Elle s'élève rapidement à 100 pg/ml puis à plus de 200 pg/ml en phase folliculaire tardive. Les concentrations de LH restent stables, mais celles de la FSH s'abaissent rapidement. Vingt-quatre à quarante-huit heures avant le début du pic de LH, la concentration d'œstradiol double en 60 heures. Cette élévation plus précoce et plus abrupte que celle de l'inhibine, est responsable du pic préovulatoire de LH, mais aussi de la diminution de FSH en phase folliculaire tardive.

L'œstradiol exerce au cours du cycle un rétrocontrôle à la fois négatif et positif. Le rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope est situé au niveau hypothalamique et hypophysaire. Le siège hypothalamique a été confirmé par mesure directe de la GnRH dans le sang portal hypothalamo-hypophysaire chez la brebis ovariectomisée. La micro-injection d'œstradiol directement au niveau de l'hypothalamus supprime la sécrétion de LH [25]. Après ovariectomie, la concentration de

GnRH augmente dans le sang portal. Mais chez la femme castrée ou ménopausée, l'œstradiol diminue l'amplitude des sécrétions pulsatiles de LH sans en modifier de façon significative la fréquence. De plus, les récepteurs de l'œstradiol n'ont pas été clairement mis en évidence au niveau des neurones à GnRH. Un site d'action hypophysaire du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol est donc probable. L'œstradiol règle de façon négative l'ARNm des trois sous-unités des gonadotrophines. Dans le modèle du singe ovariectomisé dont l'hypothalamus est remplacé par l'administration pulsatile de GnRH, l'œstradiol diminue la concentration des gonadotrophines et la réponse de LH à la GnRH [26]. Le rétrocontrôle négatif de l'œstradiol a été confirmé récemment par les observations de mutation du gène du CYP450 aromatasé chez la femme. L'hyperandrogénie avec déficit en œstrogènes s'accompagnait d'une élévation de LH et de FSH [27]. De plus, l'invalidation du gène du récepteur  $\alpha$  de l'œstradiol chez la souris provoque une augmentation des ARNm des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  des gonadotrophines, confirmant le rôle répresseur hypophysaire de ce stéroïde au niveau transcriptionnel [28].

L'hypophyse semble être le siège principal du rétrocontrôle positif de l'œstradiol sur la sécrétion de LH [29]. Chez le singe ovariectomisé, dont l'hypothalamus est détruit et remplacé par l'injection pulsatile de GnRH, un pic de LH peut être obtenu par l'administration d'œstradiol. La sécrétion pulsatile de GnRH est nécessaire pour que cette action hypophysaire puisse s'observer. Chez la femme, l'administration d'un antagoniste de la GnRH en phase folliculaire tardive bloque le rétrocontrôle positif de l'œstradiol et le pic préovulatoire. La GnRH possède donc un rôle permissif, mais obligatoire. Au cours du cycle menstruel, l'œstradiol doit s'élever au-dessus d'un seuil de 200 à 250 pg/ml pendant au moins 48 heures pour que le rétrocontrôle positif apparaisse. Celui-ci s'explique essentiellement par l'augmentation de l'ARNm du récepteur de la GnRH au niveau hypophysaire. Mais, quand la sécrétion gonadotrope est contrôlée positivement par l'œstradiol, l'ARNm des sous-unités des gonadotrophines est également stimulé. Au niveau hypophysaire, comme au niveau

hypothalamique, les mécanismes de rétrocontrôle négatif, puis positif sont réglés par l'importance et la durée de l'imprégnation œstrogénique. Chez la femme normale, après administration d'œstradiol, la réponse de LH à la GnRH est supprimée durant les 36 premières heures, puis augmentée après 48 heures. De même, au cours du cycle menstruel, la réponse de LH à la GnRH exogène s'accroît en phase folliculaire tardive et en phase lutéale moyenne lorsque les concentrations plasmatiques d'œstradiol sont élevées. Le rétrocontrôle positif de l'œstradiol n'est peut-être pas le seul responsable du pic préovulatoire de LH. L'administration de stéroïdes sexuels en phase folliculaire précoce réalisant une concentration plasmatique de phase préovulatoire entraîne un pic de FSH, mais non la décharge de LH observée à cette période [30]. D'autres facteurs ovariens, tel le facteur d'inhibition du pic de LH (GnSIF) sont peut-être nécessaires à la programmation dans le temps du rétrocontrôle positif de l'œstradiol.

La phase ovulatoire répond au pic de LH. Le début de l'ascension de la LH sert de référence pour marquer dans le temps les événements à mi-cycle. L'œstradiol est alors à sa concentration maximale aux alentours de 300 pg/ml. Il s'abaisse rapidement dès la phase ascendante du pic de LH. L'ascension de LH est abrupte et dure 14 heures. Elle est suivie d'un plateau, également de 14 heures, répondant au sommet du pic. La troisième période de déclin de la LH est plus longue et dure 20 heures. Le pic préovulatoire de LH a donc une durée totale de 48 heures. Il est accompagné d'un pic semblable de FSH d'amplitude moindre. L'œstradiol plasmatique est à sa concentration la plus faible à la fin du pic de LH. L'augmentation des concentrations plasmatiques de la progestérone et de la 17-hydroxyprogestérone commence quelques heures avant le début de la phase ascendante du pic. L'élévation préovulatoire de la progestérone accroît le rétrocontrôle positif de l'œstradiol. En son absence, l'amplitude et la durée du pic de LH sont moindres. Le déclin de la 17-hydroxyprogestérone suit celui de l'œstradiol lors de la période en plateau du pic de LH. Les taux plasmatiques de progestérone ne marquent qu'un arrêt très transitoire dans leur ascension qui se

poursuit lors de la dernière phase descendante de LH. L'ovulation survient de façon très schématisée, 35 à 44 heures après le début de la montée initiale de LH. Le décalage thermique d'environ 0,5 °C pendant une durée de 14 jours est le témoin de la sécrétion de progestérone. La disparition de la glaire cervicale est également un élément témoignant de l'effet anti-œstrogène du stéroïde. L'élévation de la progestérone plasmatique en phase lutéale et les critères histologiques de son action au niveau de l'endomètre sont sans doute, en dehors de la grossesse, les meilleurs éléments cliniques en faveur d'une ovulation.

La phase lutéale témoigne du changement cyclique capital : la dominance progestative l'emporte sur l'imprégnation œstrogénique. En phase lutéale moyenne, la fréquence de la pulsativité de LH se ralentit sous l'influence de la sécrétion de la progestérone. Celle-ci possède un profil pulsatile synchrone de la pulsativité de l'œstradiol avec un retard d'environ 30 min par rapport aux *pulses* de LH [31]. En phase lutéale moyenne, les concentrations plasmatiques d'œstradiol sont comprises entre 100 et 200 pg/ml et celles de progestérone entre 10 et 20 ng/ml. C'est la fenêtre d'implantation d'une durée de trois jours. L'élévation de la progestérone empêche tout rétrocontrôle positif de l'œstradiol. Durant cette phase lutéale moyenne, l'œstradiol et l'inhibine, suppriment la sécrétion de FSH et empêchent le déclenchement de la folliculogénèse. Il n'en est plus de même en phase lutéale tardive où la lutéolyse et la chute de l'œstradiol permettent la transition lutéo-folliculaire et l'ascension progressive de la FSH qui permettra la sélection du follicule qui deviendra ovulatoire lors du cycle suivant [32]. Les règles marquant le 1<sup>er</sup> jour du cycle surviennent environ 3 jours après la chute de la concentration plasmatique de la progestérone, au-dessous de 1 ng/ml.

### Variations cycliques des peptides ovariens

En dehors des facteurs de croissance intra-ovariens, d'autres peptides gonadiques sont impliqués dans la régulation endocrine, paracrine ou autocrine des fonctions de reproduction [33]. L'inhibine a été isolée et caractérisée en 1985. Il s'agit d'un hétérodimère,

formé d'une chaîne  $\alpha$  de 18 kDa et d'une chaîne  $\beta$ A (inhibine A) ou  $\beta$ B (inhibine B) de 14 kDa, liées par des ponts disulfures [34]. Les trois sous-unités sont codées par des gènes différents. L'ARNm de la sous-unité  $\beta$ A de l'inhibine est surtout retrouvé dans les cellules de la granulosa du follicule dominant et dans le corps jaune. L'ARNm de la sous-unité  $\beta$ B est le plus élevé dans les cellules de la granulosa des follicules antraux durant la transition lutéo-folliculaire. Il est absent au niveau du corps jaune.

Un dosage par ELISA utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre les sous-unités  $\beta$ A et  $\beta$ B et un anticorps dirigé contre la sous-unité  $\alpha$  permet actuellement de reconnaître les inhibines A et B. Au cours du cycle, le taux plasmatique d'inhibine B est élevé en phase folliculaire précoce et moyenne et diminue en phase folliculaire tardive (figure 2) [35]. Après un pic bref, postovulatoire, elle atteint sa concentration la plus faible en phase lutéale. Ce profil est inverse de celui de l'inhibine A qui s'élève progressivement en phase folliculaire tardive, suit le pic de LH puis remonte à nouveau en phase lutéale (figure 2) [35].

Le rôle physiologique essentiel de l'inhibine est de diminuer la sécrétion de FSH [36]. La régulation de la FSH au cours du cycle menstruel est cependant davantage liée à l'œstradiol qu'à l'inhibine. La diminution préovulatoire de la FSH est sous la dépendance de l'œstradiol qui s'élève bien avant la diminution de l'inhibine. L'élévation de la FSH, lors de la transition lutéo-folliculaire est prévenue par le maintien d'une concentration constante d'œstradiol, alors même que l'inhibine s'abaisse [32, 37]. Des études complémentaires d'immunisation passive avec des anticorps anti-inhibine doivent toutefois être faites pour affirmer que l'inhibine ne joue qu'un rôle accessoire dans la régulation de FSH au cours du cycle menstruel.

L'activine est une protéine dimérique formée des sous-unités  $\beta$  de l'inhibine. L'activine A est le dimère de  $\beta$ A, l'activine B le dimère de  $\beta$ B et l'activine AB l'hétérodimère  $\beta$ A  $\beta$ B. L'activine isolée dans le liquide folliculaire de porc stimule la sécrétion de FSH [38]. Elle est fortement liée à l' $\alpha$ 2-macroglobuline et à la follistatine. L'activine a surtout des activités autocrines et paracrines au

niveau de l'ovaire. Les ADNc de plusieurs formes de récepteurs I et II de l'activine ont été clonés et l'ARNm du récepteur de type II est exprimé au niveau de l'ovaire. Les injections d'activine recombinantes chez le rat raccourcissent le cycle et entraînent une augmentation des follicules atréiques, mais aussi des follicules antraux avec superovulation prématurée [39]. Ces effets de l'activine sont autocrines et paracrines car sans élévation concomitante de FSH. La régulation de la FSH par l'activine s'exerce directement au niveau des cellules gonadotropes.

L'ARNm de l'activine a été mis en évidence au niveau de l'hypophyse. Il en est de même pour l'inhibine et surtout la follistatine.

Cette dernière est formée d'une simple chaîne protéique glycosylée qui lie l'activine avec une forte affinité [40]. Elle est produite dans l'ovaire mais aussi dans les cellules gonadotropes de l'hypophyse sous forme immunoactive et bioactive [41]. L'activine et la follistatine, produites localement au niveau de l'hypophyse, règlent la sécrétion de FSH indépendamment de la GnRH [33].

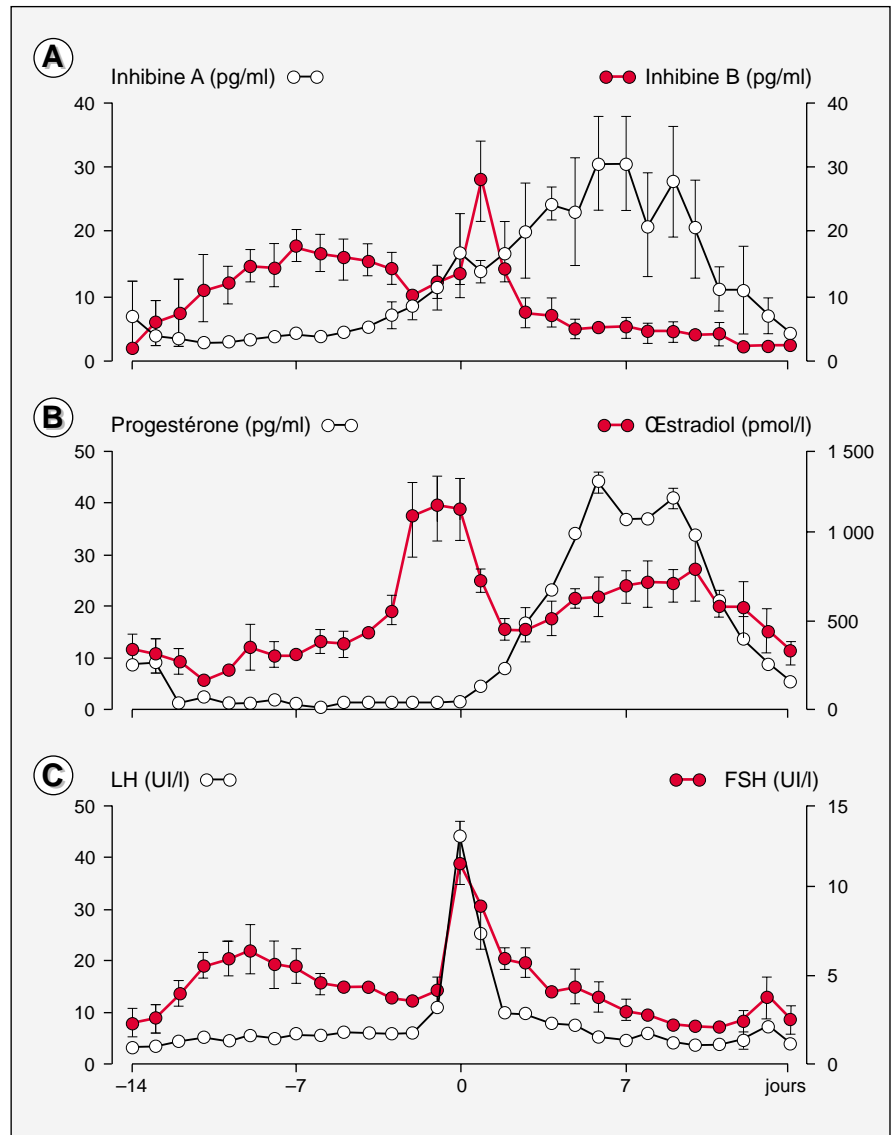


Figure 2. **Évolution des concentrations plasmatiques d'inhibine, des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines au cours du cycle menstruel chez la femme.** A. Inhibine A et inhibine B. B. Œstradiol et progestérone. C. LH et FSH. Moyenne  $\pm$  SE. Le temps 0 correspond au pic ovulatoire de LH. (D'après Groome et al. [35].)

## Contrôle hypothalamique du cycle ovarien

Il est bien connu que seule la sécrétion pulsatile de GnRH permet d'obtenir une activation gonadotrope [42]. Les neurones à GnRH prédominent dans les noyaux de l'hypothalamus antérieur et surtout dans le noyau arqué situé dans l'hypothalamus médio-basal. En fait, ils naissent dans la placode olfactive et migrent dans le cerveau antérieur vers l'hypothalamus et l'aire préoptique [43]. Les techniques d'hybridation *in situ* ont montré que l'expression du gène de la GnRH s'observait dans les cellules de la placode olfactive et jusque dans l'éminence médiane. L'activité rythmique est une propriété intrinsèque des neurones à GnRH. Une libération pulsatile de GnRH peut être observée à partir de fragments d'hypothalamus *in vitro*. Une lignée de cellules neuronales à GnRH, les cellules GT<sub>1</sub>, obtenues à partir de souris transgéniques par oncogénèse ciblée, libère dans un système de superfusion le décapeptide de façon pulsatile, avec une fréquence semblable à celle des cultures primaires d'hypothalamus foetal [44]. Un signal extra-hypothalamique n'est donc pas obligatoire pour la libération de GnRH. La GnRH se lie de façon spécifique à un récepteur membranaire dont l'ADNc a été cloné en 1993 [45]. Il s'agit d'une protéine de 327 acides aminés possédant les sept domaines transmembranaires qui caractérisent les récepteurs couplés aux protéines G. La sécrétion pulsatile de GnRH augmente l'ARNm de son récepteur. L'œstradiol possède également un effet stimulant [46]. A l'inverse, la sécrétion continue de GnRH diminue l'ARNm du récepteur. L'internalisation de la GnRH n'est pas nécessaire à son action mais la microagrégation des récepteurs est indispensable à la libération des gonadotrophines [45]. L'action de la GnRH, relayée par l'interaction de son récepteur et des protéines G du sous-groupe Gq/G11, est dépendante du calcium et des phospholipides [45]. Le décapeptide exerce son action sur la biosynthèse des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  et sur la glycosylation du dimère. Une fréquence relativement rapide de la GnRH stimule de façon prédominante l'ARNm des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de LH. Cependant, la GnRH semble

agir préférentiellement sur le gène de la sous-unité  $\beta$ . Un ralentissement de la fréquence de la GnRH favorise la synthèse de l'ARNm de la  $\beta$ FSH. La GnRH ne peut être mesurée dans la circulation périphérique. Cependant, la sécrétion pulsatile de LH reflète de façon fidèle l'activité pulsatile hypothalamique. Il existe une parfaite concordance entre les sécrétions pulsatiles de GnRH dosées directement dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et celles de LH dosées au niveau de la veine jugulaire. L'augmentation de la fréquence d'administration de la GnRH n'élève pas le rapport LH/FSH. A l'inverse, une fréquence basse d'administration de la GnRH à raison d'un pic de sécrétion toutes les trois ou quatre heures entraîne une diminution de LH avec élévation de FSH. Chez la femme, l'estimation de la sécrétion de GnRH est indirecte à partir des modifications des concentrations plasmatiques des gonadotrophines. La fréquence de la GnRH se modifie au cours des différentes phases du cycle menstruel normal. En phase folliculaire précoce, la fréquence est de 1 à 2 pics par heure. Cette fréquence n'est pas modifiée de façon significative par la suite, en dehors d'une accélération en phase folliculaire tardive. Surtout, il a été montré par mesure directe de la GnRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire chez la brebis, l'existence d'une libération massive de GnRH coïncidant avec le début du pic ovulatoire de LH et qui se prolonge au-delà [47]. Cette sécrétion de GnRH serait plus volontiers continue que pulsatile. Elle expliquerait l'existence d'un silence électrique observé chez le singe au niveau de l'hypothalamus médiobasal lors du pic préovulatoire de LH. Mais la sécrétion de la GnRH au cours du cycle n'est sans doute pas d'importance physiologique majeure car l'administration pulsatile de GnRH à fréquence constante permet d'obtenir chez la femme présentant un déficit en GnRH, des cycles menstruels normaux et une mécanique ovulatoire parfaite. Il faut cependant noter que les doses de GnRH exogène utilisées dans les inductions de l'ovulation sont largement supraphysiologiques. Des doses pharmacologiques peuvent rendre inutiles les modifications de la fréquence pulsatile observées en physiologie au cours du cycle menstruel.

En phase lutéale, on observe un ralentissement dramatique de la fréquence de GnRH parallèle à celui de LH. Ce ralentissement est essentiellement provoqué par la sécrétion de progestérone.

## Conclusions

Le parfait fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien et les différents rétrocontôles assurés par les stéroïdes sexuels sont indispensables au déclenchement de la mécanique ovulatoire et à la survenue d'un cycle menstruel normal. Un tel système est d'une trop grande finesse pour que n'apparaissent jamais des anomalies de synchronisation. Chez la femme normale, certains cycles peuvent être anovulatoires et entraîner des perturbations hormonales au niveau des organes cibles. Toute sécrétion imparfaite des gonadotrophines, toute production insuffisante ou acyclique d'œstradiol empêchent la machinerie de fonctionner. A partir du moment où le caractère cyclique chez la femme n'est plus respecté, la pathologie de la reproduction apparaît ■

## RÉFÉRENCES

1. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 121-55.
2. Yamoto M, Shima K, Nakano R. Gonadotropin receptors in human ovarian follicles and corpora lutea through the menstrual cycle. *Horm Res* 1992; 37 (suppl 1): 5-11.
3. Aittomäki K, Herva R, Sterman UH, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3722-6.
4. Maruo T, Ladines-Llaves CA, Samoto, et al. Expression of epidermal growth factor and its receptor in the human ovary during follicular growth and regression. *Endocrinology* 1993; 132: 924-31.
5. Chegini N, Williams RS. Immunocytochemical localization of transforming growth factor (TGFs) TGF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in human ovarian tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 973-80.
6. Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Rajendra Kumar T, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996; 383: 531-5.
7. Pache TD, Wladimiroff JW, De Jong FH, et al. Growth patterns of non dominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1990; 54: 638-42.
8. Sasano H, Okamoto M, Mason JI, et al. Immunolocalization of aromatase, 17  $\alpha$ -hydroxylase and side-chain cleavage cytochrome P-450 in the human ovary. *J Reprod Fertil* 1989; 85: 163-9.

## RÉFÉRENCES

9. Zhou J, Kumar TR, Matzuk MM, Bondy C. Insulin-like growth factor I regulates gonadotropin responsiveness in the murine ovary. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1924-33.
10. Hillier SG, Reichert Jr LE, Van Hall EV. Control of preovulatory estrogen biosynthesis in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 847-56.
11. Giudice LC. Insulin-like growth factors in ovarian follicular development. *Endocrinol Rev* 1992; 13: 641-69.
12. Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ, et al. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 75: R1-6.
13. Couzinet B, Lestrat N, Brailly S, Forest M, Schaison G. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle-stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 552-7.
14. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertil Steril* 1982; 38: 640-7.
15. Nilsson L, Wikland M, Hamberger L. Recruitment of an ovulatory follicle in the human following follicle-ectomy and luteectomy. *Fertil Steril* 1982; 37: 30-4.
16. Dizerega GS, Hodgen GD. The primate ovarian cycle suppression of human menopausal gonadotropin-induced follicular growth in the presence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 819-25.
17. Dizerega GS, Toneta SA, Westhof G. A postulated role for naturally occurring aromatase inhibitors in follicle selection. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 375-83.
18. Kenigsberg D, Rosenwaks Z, Hodgen GD. Ovarian follicular maturation, ovulation and ovulation induction. In: Degroot LJ, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 2031-45.
19. Ravindranath N, Little-Ihrig L, Phillips HS, et al. Vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid expression in the primate ovary. *Endocrinology* 1992; 131: 245-60.
20. Irianni F, Hodgen GD. Mechanism of ovulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 19-38.
21. Nishimori K, Dumkel L, Hsueh AJW, Yamoto M, Nakano R. Expression of luteinizing hormone and chorionic gonadotropin receptor messenger ribonucleic acid in human corpus lutea during menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1444-8.
22. Simpson E, Lauber M, Demeter Means G, Mahendroo M, Kilgore M, Mendelson C, Waterman M. Regulation of expression of the genes encoding steroidogenic enzymes in the ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 409-13.
23. Lin D, Sugawara T, Strauss JF III, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995; 267: 1828-31.
24. Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. New York: Mc Graw-Hill, 1995; 973-1015.
25. Ordog T, Knobil E. Estradiol and the inhibition of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5813-6.
26. Nakai Y, Plant TM, Hess DL. On the sites of the negative and positive feedback actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 1978; 102: 1008-14.
27. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689-98.
28. Scully KM, Gleiberman AS, Lindzey J, Lubahn DB, Korach KS, Rosenfeld MG. Role of estrogen receptor  $\alpha$  in the anterior pituitary gland. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 674-81.
29. Clarke IJ, Cummins JT. Direct pituitary effects of estrogen and progesterone on gonadotropin secretion in the ovariectomized ewes. *Neuroendocrinology* 1984; 39: 267-74.
30. Taylor AE, Whitney H, Hall JE, Martin K, Crowley WF Jr. Midcycle levels of sex steroids are sufficient to recreate the follicle-stimulating hormone but not the luteinizing hormone midcycle surge: evidence for the contribution of other ovarian factors to the surge in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1541-7.
31. Rossmannith WG, Laughlin GA, Mortola JF, Johnson ML, Veldhuis JD, Yen SSC. Pulsatile cosecretion of estradiol and progesterone by the midluteal phase corpus luteum: temporal link to luteinizing hormone pulses. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 990-5.
32. Le Nestour E, Marraoui J, Lahlou N, Roger M, De Ziegler D, Bouchard P. Role of estradiol in the rise in Follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 439-42.
33. Burger HG. Gonadal regulatory peptides. In: LJ Degroot, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; 2008-15.
34. Burger HG, Igarashi M. Inhibin: definition and nomenclature, including related substances. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 885-6.
35. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401-5.
36. Rivier C, Schwall R, Mason A, Burton L, Vale W. Effect of recombinant inhibin on gonadotropin secretion during proestrus and estrus in the rat. *Endocrinology* 1991; 128: 2223-8.
37. Fraser HM, Lunn SF. Does inhibin have an endocrine function during the menstrual cycle? *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4: 187-94.
38. Rivier C, Vale W. Effect of recombinant activin-A on gonadotropin secretion in the female rat. *Endocrinology* 1991; 129: 2463-5.
39. Erickson GF, Kokka S, Rivier C. Activin causes premature superovulation. *Endocrinology* 1995; 136: 4804-13.
40. Shimonaka M, Inouye S, Shimasaki S, Ling N. Follistatin binds to both activin and inhibin through the common beta subunit. *Endocrinology* 1991; 128: 3313-5.
41. Farnworth PG, Thean E, Robertson DM, Schwartz J. Ovine anterior pituitary production of follistatin *in vitro*. *Endocrinology* 1995; 136: 4397-406.
42. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36: 53-88.
43. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989; 338: 161-4.
44. Stojilkovic SS, Krsmanovic LZ, Spergel DJ, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone neurons. Intrinsic pulsatility and receptor-mediated regulation. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 5: 201-9.
45. Stojilkovic SS, Reinhartj, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocrinol Rev* 1994; 15: 462-99.
46. Yasin M, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Kerrigan JR, Marshall JC. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse pattern regulates GnRH receptor gene expression: augmentation by estradiol. *Endocrinology* 1995; 136: 1559-64.
47. Clarke IJ. The preovulatory LH surge. A case of a neuroendocrine switch. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6: 241-7.

## Summary

### The ovarian cycle

Throughout adult reproductive years, the structural composition and hormonal activity of the ovary are continually changing. The two major functions of the adult ovary, the synthesis of sex steroids and the release of a mature ovum every 28-30 days are closely interrelated. Ovaries, in particular, secrete three types of steroids, namely estradiol, progesterone and androstenedione, which participate to complex controls that evolve over time during the ovarian cycle with negative as well as positive effects. Several peptides are also synthesized by various ovarian cells and play a role in the ovarian function. These include, besides trophic factors, inhibin and activin. The functioning of the ovary depends on a complex feedback mechanism involving the hypothalamus and the anterior pituitary. This paper provides an overview of the different events of the ovarian cycle and their regulation in women.

## TIRÉS À PART

J. Young.