



HAL
open science

Production d'œstradiol par l'ovaire lors de la mini-puberté : Importance du dialogue entre les hormones FSH et AMH

Marie M. Devillers, Florence Petit, Victoria Cluzet, Charlotte M. François, Frank Giton, Ghislaine Garrel, Joëlle Cohen-Tannoudji, Céline J. Guigon

► To cite this version:

Marie M. Devillers, Florence Petit, Victoria Cluzet, Charlotte M. François, Frank Giton, et al.. Production d'œstradiol par l'ovaire lors de la mini-puberté : Importance du dialogue entre les hormones FSH et AMH. *Médecine/Sciences*, 2019, 35 (3), pp.201-203. 10.1051/medsci/2019042 . hal-02969885

HAL Id: hal-02969885

<https://hal.science/hal-02969885>

Submitted on 17 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Production d'œstradiol par l'ovaire lors de la mini-puberté

Importance du dialogue entre les hormones FSH et AMH

Marie M. Devillers¹, Florence Petit¹, Victoria Cluzet¹, Charlotte M. François¹, Frank Giton², Ghislaine Garrel¹, Joëlle Cohen-Tannoudji¹, Céline J. Guigon¹

¹Sorbonne Paris Cité, Université Paris-Diderot, CNRS, Inserm, Biologie fonctionnelle et adaptative UMR 8251, Physiologie de l'axe gonadotrope U1133, 4, rue M.A. Lagroua Weill-Hallé, 75013 Paris, France.

²APHP CIB GHU sud Henri Mondor, Inserm IMRB U955, Eq.07, Faculté de médecine, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.

celine.guigon@univ-paris-diderot.fr

> Chez les mammifères, bien avant la puberté, juste après la naissance, lors de l'élévation des niveaux des hormones gonadotropes hypophysaires LH (*luteinizing hormone*) et FSH (*follicle-stimulating hormone*), l'ovaire produit des quantités importantes d'œstradiol (abrégé par la suite en E2). Ces deux hormones, LH et FSH, jouent un rôle essentiel à l'âge adulte dans le contrôle de l'ovulation à chaque cycle sexuel. La FSH stimule la croissance terminale des follicules ovariens et la production d'E2 par les follicules à partir du stade antral¹. La décharge ovulante de LH permet, au moment de l'ovulation, l'expulsion de l'ovocyte hors du follicule. L'élévation marquée des hormones gonadotropes et de l'E2 après la naissance a conduit à nommer cette période « mini-puberté de l'enfance ». Cette production d'E2 paraît jouer un rôle déterminant dans la programmation² de la fertilité, en particulier pour le déclenchement de la puberté. Malgré l'importance pour la fertilité de l'activation physiologique de l'ovaire lors de la mini-puberté, les mécanismes sous-jacents ne sont pas bien connus. Par des études menées récemment *in vivo* chez la souris et en culture organotypique d'ovaires, nous avons montré le rôle essentiel de LH et de FSH dans ce

processus [1]. En particulier, l'élévation importante de la FSH, dont les concentrations deviennent à ce moment cinq fois supérieures à celles trouvées chez la femelle adulte, permet l'expression de l'aromatase³ (dont le gène est nommé *Cyp19a1*) par les follicules en croissance les plus matures situés au centre de l'ovaire. Dans ce contexte, avec ces niveaux de FSH élevés, il n'y a pas d'induction de l'expression de la cycline D2, un facteur clé stimulant la prolifération des cellules de la granulosa⁴. Ainsi les concentrations élevées de FSH stimulent la synthèse d'E2 par l'ovaire durant cette période sans toutefois entraîner un développement exacerbé des follicules ovariens. Ces données laissent supposer que l'activation précoce de l'axe gonadotrope pourrait jouer un rôle dans la programmation de la fertilité sans entraîner d'ovulation prématurée.

Quel est le rôle de l'hormone anti-müllérienne dans l'ovaire au cours de la mini-puberté ?

Dans cette étude, nous avons évalué le rôle de l'hormone anti-müllérienne (AMH) dans l'activité stéroïdogène de l'ovaire lors de la mini-puberté. Cette glycoprotéine de la famille du TGF- β (*transforming growth factor- β*) a

d'abord été identifiée pour son rôle dans la différenciation sexuelle mâle car elle participe à la régression des canaux de Müller [2, 3] (→).

Plus récemment, il a été montré que l'AMH était également produite par les cellules de la granulosa dès l'entrée en croissance des follicules. Son expression atteint un pic au stade préantral, puis décroît dans les follicules antraux. L'AMH inhibe le recrutement des follicules primordiaux, régulant ainsi l'initiation de la croissance folliculaire [4]. De plus, elle diminue la sensibilité à la FSH des follicules préantraux, ce qui empêche leur croissance prématurée et l'expression de l'aromatase [4].

Nos travaux ont montré que l'AMH était exprimée dans l'ovaire de souris avant la puberté (Figure 1A), comme chez l'humain et chez d'autres espèces de mammifères [1, 5]. Pour étudier l'action de l'AMH lors de cette période, nous avons effectué des cultures organotypiques d'ovaires de souris au stade mini-puberté (12-14 jours postnataux [jpn]) [6]. Les ovaires ont été traités par l'AMH en présence de fortes concentrations de FSH mimant ses niveaux circulants *in vivo*. Nos résultats ont permis de montrer que l'AMH freinait considérablement l'induction de l'aromatase par la FSH (Figure 1B). Ainsi, au cours de cette période, l'AMH présente le même effet inhibiteur sur l'aromatase que dans l'ovaire adulte.

(→) Voir la Nouvelle de G. Garrel et al., m/s n° 12, décembre 2016, page 1076

¹ Follicule antral ou mature.

² Détermination, au cours du développement, d'un processus physiologique adulte.

³ Enzyme de la stéroïdogénèse responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes.

⁴ Cellules nourricières de l'ovocyte au sein du follicule.

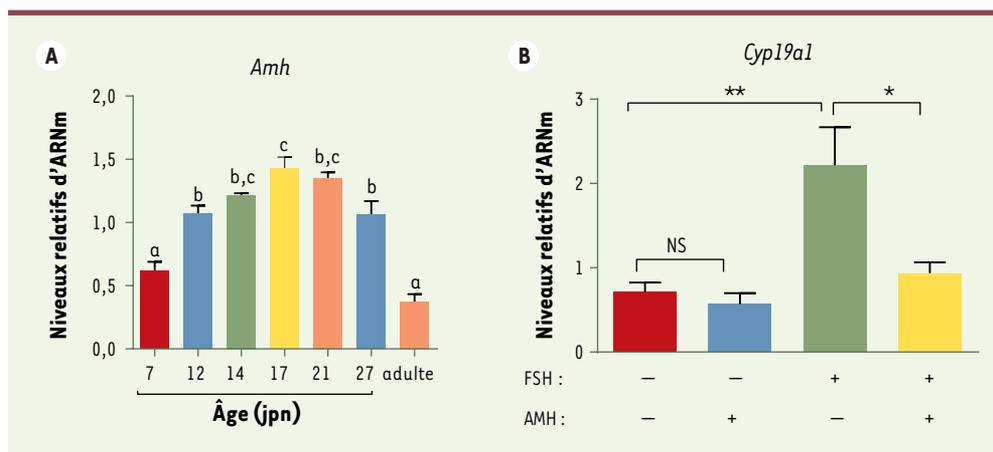


Figure 1. L'AMH est synthétisée par l'ovaire avant la puberté et inhibe ex vivo l'expression de l'aromatase (*Cyp19a1*) induite par la FSH. **A.** Les ovaires de souris femelles ont été collectés aux 7^e, 12^e, 14^e, 17^e, 21^e et 27^e jours postnatals (jpn) et à l'âge adulte. L'abondance relative des transcrits de l'*Amh* (hormone anti-müllérienne) a été mesurée par PCR (polymerase chain reaction)

quantitative en temps réel et rapportée à celle des transcrits d'un gène de ménage (*Hprt*, hypoxanthine phosphoribosyltransferase). Chaque valeur représente la moyenne \pm SEM (erreur standard moyenne) de 6 à 7 ovaires par âge. Des lettres distinctes montrent des différences significatives obtenues par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. **B.** Des ovaires de souris femelles ont été collectés à 12 jours postnatal et mis en culture sur des inserts avant d'être traités ou non par de la FSH (follicle-stimulating hormone) à une concentration mimant celle de la mini-puberté (500 ng/ml) et/ou de l'AMH (400 ng/ml). L'abondance relative des transcrits de l'aromatase (*Cyp19a1*) a été obtenue par RT-PCR (reverse transcriptase - polymerase chain reaction) quantitative en temps réel après normalisation par rapport aux transcrits d'un gène de ménage (*Hprt*). Chaque valeur représente la moyenne \pm SEM (erreur standard moyenne) de 4 à 14 ovaires provenant de souris différentes par groupe de traitement. Données analysées par le test paramétrique « one-way ANOVA » avec *, $P < 0,05$; **, $P < 0,01$. NS, non significatif.

Les niveaux élevés de FSH répriment l'expression de l'AMH au cours de la mini-puberté

Comment, dès lors, réconcilier le fait que, dans cette période, l'ovaire produit de fortes quantités d'E2 malgré la présence d'AMH ? Nos travaux ont montré que l'expression de l'AMH et de l'aromatase s'excluent mutuellement dans les follicules en croissance : l'AMH est en effet exprimée très faiblement dans les follicules qui expriment l'aromatase et qui sont réceptifs à l'action de la FSH [1]. La FSH régule l'expression de l'AMH dans l'ovaire adulte [7]. Nous avons donc cherché à comprendre si, pendant la mini-puberté, la FSH pouvait être responsable de cette perte d'expression de l'AMH. Pour cela, nous avons fait varier, à la fois *in vivo* et en culture organotypique, l'exposition des ovaires à la FSH [6]. Des souris de 12-14 jpn ont été traitées par le ganirelix, un antagoniste du récepteur de la GnRH (gonadotropin-releasing hormone), afin de diminuer les concentrations circulantes des gonadotropines (d'environ 80 % pour la FSH circulante

et de 95 % pour la LH [1]). L'analyse des transcrits de l'AMH a montré que ce traitement augmente leur expression dans les follicules les plus matures situés au centre de l'ovaire (Figure 2A et B). La supplémentation de ces souris avec de la gonadotropine chorionique équine (eCG), qui reproduit l'action de la FSH chez les rongeurs, empêche l'expression de l'AMH dans ces follicules (Figure 2A et B). Les études menées sur des ovaires cultivés en présence de FSH à une concentration faible, moyenne ou mimant celle de la mini-puberté montrent un effet inhibiteur dose-dépendant de la FSH sur l'expression des transcrits de l'AMH (Figure 2C).

Conclusion

Cette étude révèle que les hauts niveaux de FSH de la mini-puberté répriment l'expression de l'AMH dans les follicules les plus matures, levant ainsi le frein inhibiteur de l'AMH sur la stéroïdogénèse [6]. Il est intéressant de mettre en perspective cette étude avec des résultats récents montrant que l'AMH stimule, d'une part, la sécrétion hypo-

physaire de FSH chez la femelle lors de la mini-puberté [8] et, d'autre part, la production de LH par l'hypophyse, en agissant sur les neurones à GnRH hypothalamiques [9, 10] (→).

(→) Voir la Nouvelle de S. Catteau-Jonard et al, *m/s* n° 5, mai 2016, page 441

L'AMH, en ciblant chacun des composants de l'axe gonadotrope lors de la mini-puberté, serait ainsi un acteur central de la programmation de la vie reproductive. ♦

Ovarian estradiol production during mini-puberty: importance of the cross-talk between FSH and AMH

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. François CM, Petit F, Giton F, et al. A novel action of follicle-stimulating hormone in the ovary promotes estradiol production without inducing excessive follicular growth before puberty. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 46222.
2. Josso N, Picard JJ, Rey R, et al. Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006 ; 3 : 347-58.

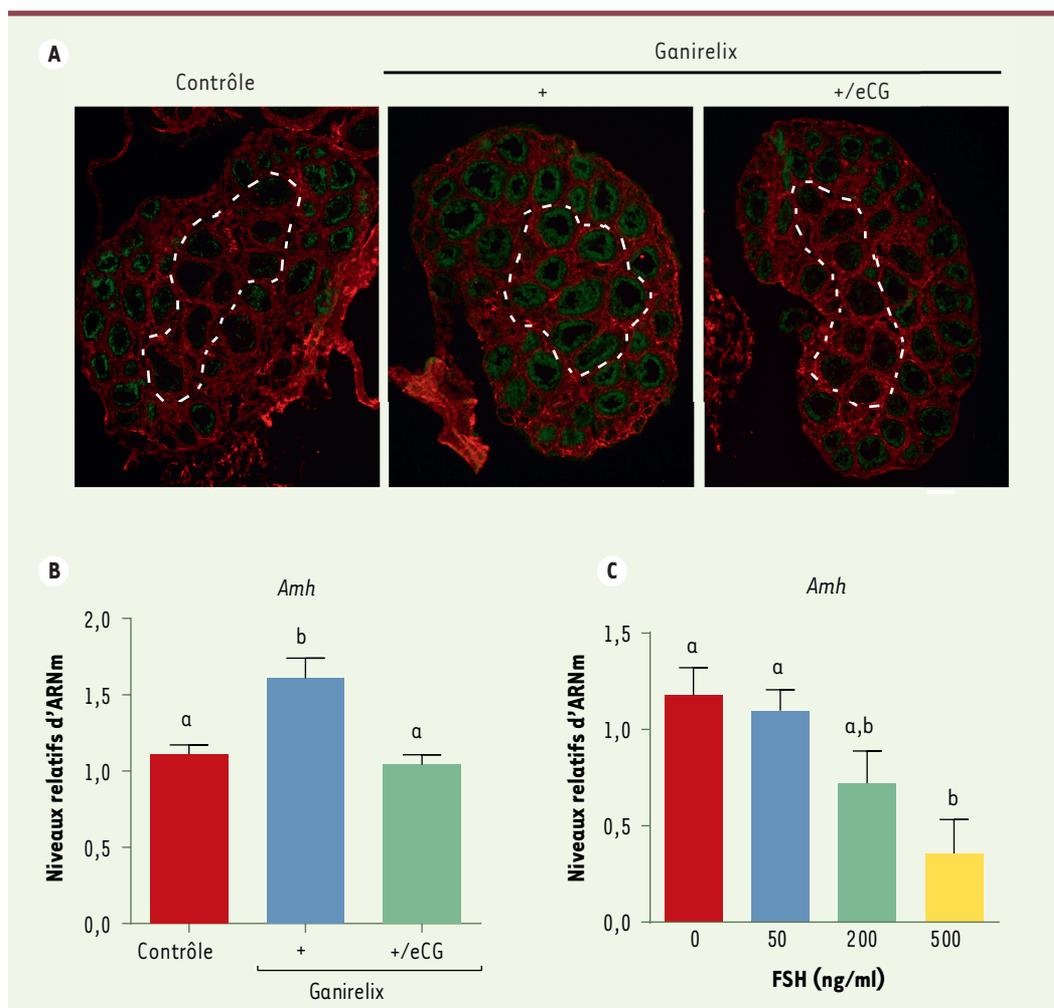


Figure 2. Les concentrations élevées de FSH de la minipuberté diminuent le niveau d'expression de l'AMH dans l'ovaire. **A.** Distribution des transcrits de l'Amh (hormone anti-müllérienne) dans des ovaires de femelles contrôles ou traitées par un antagoniste de la GnRH (gonadotropin-releasing hormone), le ganirelix (10 µg), à 12 et 13 jpn (jours postnatals) et supplémentées ou non en gonadotropine chorionique équine (eCG, 5 UI) à 13 jpn. Détection des transcrits par hybridation *in situ* avec une sonde dirigée contre l'Amh (coloration violette convertie numériquement en vert) et délimitation des follicules par immunodétection de la fibro-

nectine (fluorescence rouge). Les zones délimitées par des pointillés indiquent l'emplacement des follicules les plus matures. Barre d'échelle : 100 µm. **B.** Abondance relative des transcrits de l'Amh dans les ovaires de femelles contrôles ou traitées par le ganirelix et supplémentées ou non en eCG, obtenue par RT-PCR (*reverse transcriptase - polymerase chain reaction*) quantitative en temps réel après normalisation par rapport aux transcrits d'un gène de ménage (*Hprt*, *hypoxanthine phosphoribosyltransferase*). Chaque valeur représente la moyenne ± SEM de 7 à 9 ovaires par groupe de traitement. Des lettres distinctes montrent des différences significatives obtenues par le test paramétrique « *one-way ANOVA* ». **C.** Des ovaires de souris ont été collectés à 12 jours postnatals et mis en culture sur des inserts avant d'être traités par des concentrations croissantes de FSH (*follicle-stimulating hormone*) purifiée (50 à 500 ng/ml). L'abondance relative des transcrits de l'Amh a été obtenue par RT-PCR quantitative en temps réel après normalisation par rapport aux transcrits d'un gène de ménage (*Hprt*). Chaque valeur représente la moyenne ± SEM de 7 à 12 ovaires par groupe de traitement. Des lettres distinctes montrent des différences significatives obtenues par le test paramétrique « *one-way ANOVA* ».

RÉFÉRENCES

- Garrel G, Racine C, L'Hôte D, et al. L'hormone anti-müllérienne : un nouveau régulateur des cellules gonadotropes hypophysaires. Implication dans le dimorphisme sexuel de l'activité gonadotrope avant la puberté. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 1076-8.
- Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 2002 ; 124 : 601-9.
- Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014 ; 82 : 73-80.
- Devillers MM, Petit F, Cluzet V, et al. FSH inhibits AMH to support ovarian estradiol synthesis in infantile mice. *J. Endocrinol.* 2019 ; 240 : 1-14.
- Dewailly D, Robin G, Peigne M, et al. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod. Update* 2016 ; 22 : 709-24.
- Garrel G, Racine C, L'Hôte D, et al. Anti-Müllerian hormone: a new actor of sexual dimorphism in pituitary gonadotrope activity before puberty. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 23790.
- Cimino I, Casoni F, Liu X, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10055.
- Catteau-Jonard S, Dewailly D, Prévot V, et al. L'hormone anti-müllérienne - Une hormone ovarienne exerçant une rétroaction hypothalamique ? *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 441-4.