



L'appareil Génital

Féminin



I. Introduction

Caractéristiques principales :

- ✓ L'AGF est le siège de la **fécondation**, de l'**implantation**, de l'**embryogénèse**, du **développement fœtal** et de la **parturition**.
- ✓ Son mode de fonctionnement est **cyclique**, **discontinu** et **limité** dans le temps
- ✓ Les **gonades** sont les **ovaires**.
Elles vont produire à partir du follicule pré-ovulatoire → l'ovocyte (capté ensuite par la trompe)
- ✓ La **fécondation** a lieu dans le **tiers externe** de la trompe.

Fonctions de l'AGF :

- ✓ Production des ovocytes (**fonction exocrine**) et d'hormones sexuelles (gonade) (**fonction endocrine**)
- ✓ Réactions sexuelles et orgasmes (cerveau sous effet des hormones sexuelles)
- ✓ Transit des spermatozoïdes et fécondation
- ✓ Préparation de l'endomètre à la nidation
- ✓ Migration du zygote et nidation
- ✓ Grossesse
- ✓ Parturition

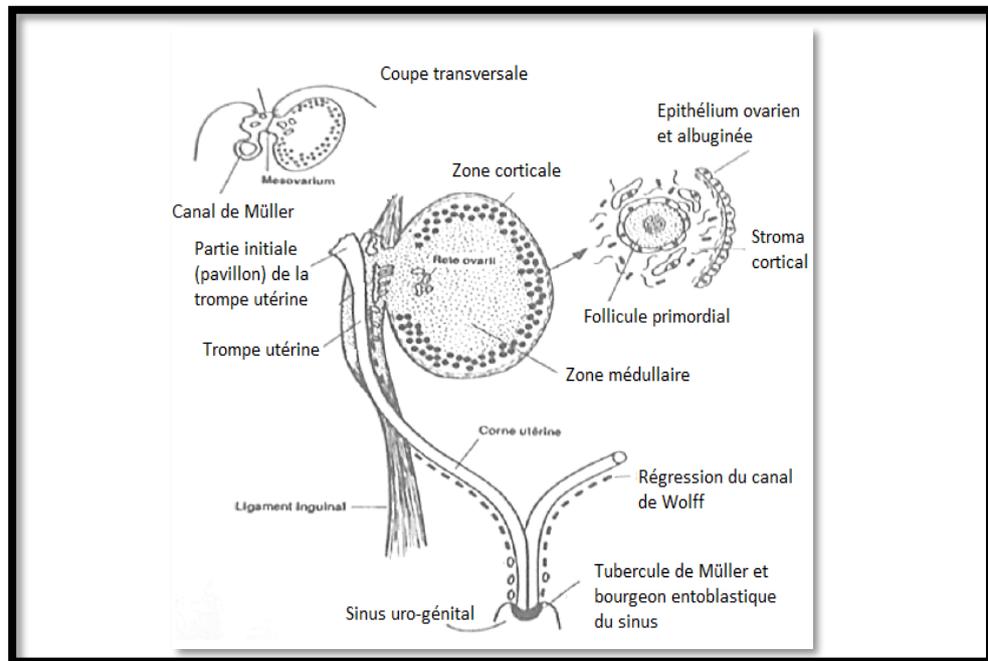
II. La différenciation sexuelle féminine

Ontogénèse = Développement de la fécondation jusqu'à la mort.

Elle comprend :

- Un stade indifférencié
- Un stade de différenciation
- Un stade de maturation
- Un stade fonctionnel de reproduction
- Un stade de vieillissement (ménopause)

| ➤ Stade indifférencié | ➤ Lors de la différenciation |
|--|---|
| <p>Lors des premières semaines du développement embryonnaire, la gonade est indifférenciée (identique chez le garçon ou la fille). Celle-ci deviendra ovaire ou testicule en fonction de l'<u>environnement hormonal</u>.</p> <p>→ Apparition auprès de l'allantoïde des cellules germinales primitives.</p> <p>→ Celles-ci vont migrer le long de la partie postérieure de l'appareil digestif, proliférer et rejoindre les tubules méso-néphrotiques et le canal de Wolff.</p> | <p>→ Autour de la 8^{ème}-9^{ème} semaine de développement embryonnaire (après la différenciation dans le sens masculin) La gonade se différencie en ovaires.</p> <p>◆ La Zone médullaire (au centre de la gonade) : S'appauvrit en cordons sexuels et cellules germinales . Elle comprendra uniquement des vaisseaux, des nerfs, du tissu conjonctif.</p> <p>◆ Le cortex (zone corticale) : Cordons sexuels persistent + cellules germinales.</p> <p>Le canal de Wolff régresse → car pas de sécrétion de testostérone Le canal de müller se développe → car il n'y a pas d'AMH</p> |



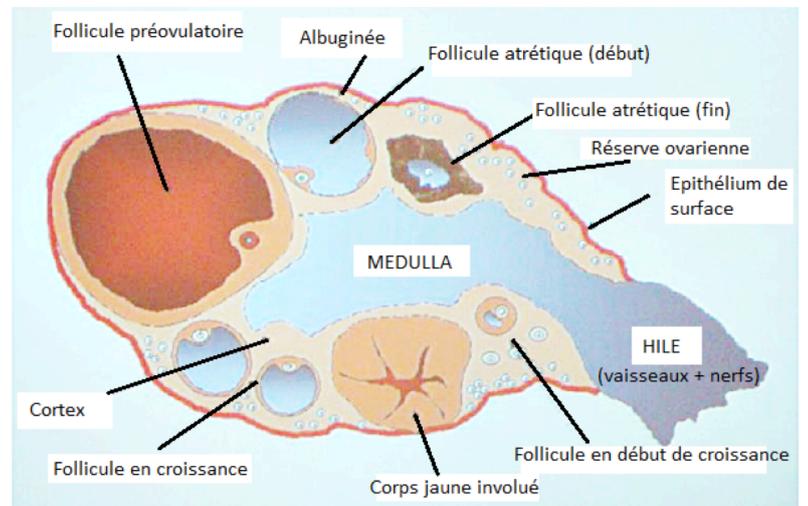
Qui dérive de qui ?

Les canaux de müller → donnent → trompes, utérus, col utérin, tiers interne du vagin

Le sinus uro-génital → donne → Les 2 tiers-externes du vagin

III. La Fonction ovarienne

- **Structures folliculaires** à la périphérie (cortex)
- **Médulla** composée de tissu conjonctif, en contact avec le **hile**.
- On peut voir des follicules à **tous les stades**.
- Le follicule énorme à gauche est un follicule pré-ovulatoire qui saille à la surface de l'ovaire.
- On peut voir aussi les **follicules primordiaux quiescents** : la **réserve ovarienne** (follicules primordiaux + follicules primaires)



L'unité fonctionnelle de l'ovaire → le follicule ovarien

→ **La folliculogénèse** = maturation du follicule ovarien.

Chaque follicule ovarien contient un ovocyte qui mature au cours de l'ovogénèse (4 processus principaux)

→ **Ovogénèse** = processus aboutissant à la production de gamètes.

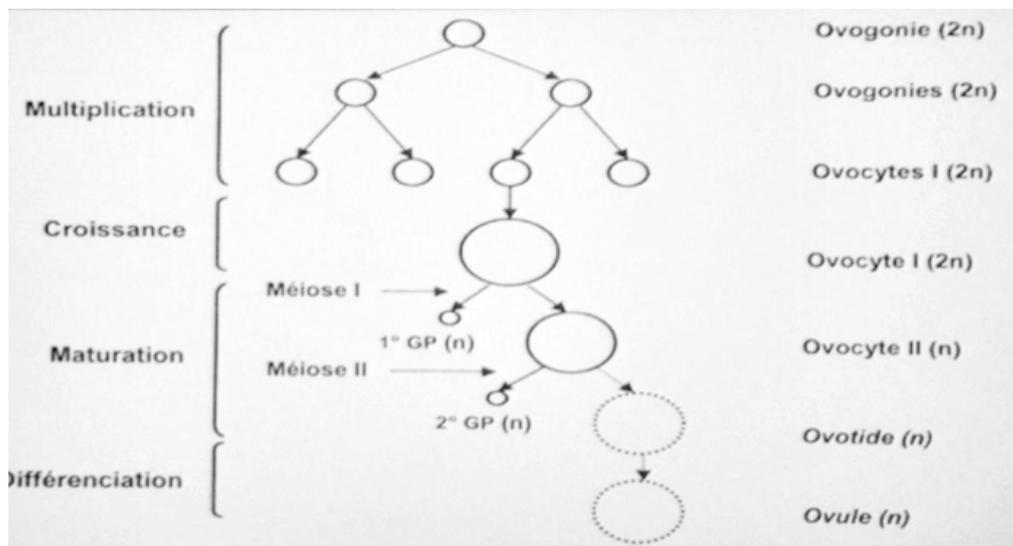
La maturation du follicule a pour but d'assurer la maturation de la cellule germinale :

→ **l'ovogénèse + la folliculogénèse = intimement liées.**

IV. L'ovogénèse

Il existe **4 processus majeurs** dans l'ovogénèse

| | |
|-----------------------------|--|
| Multiplication | Concernes les ovogonies . Réduite et limitée dans le temps. Stock définitif à la naissance de cellules germinales (bloquées en stade diacinèse de prophase) Multiplication qui s'arrête 8^{ème}-9^{ème} mois de vie intra-utérine |
| Croissance | ++ Importante (nécessaire pour les 7 premiers jours de développement embryonnaire) Ovocyte bourrée de réserve → ARN messenger (et non en nutriment). → Ovocyte I = la plus grosse cellule |
| Maturation Nucléaire | Incomplète, discontinue, prolongée dans le temps : elle va s'arrêter et reprendre à 2 reprises. Avant la naissance → transformation des ovogonies en ovocytes I bloqués en diacinèse de prophase 1. Lors du pic de LH pré-ovulatoire → reprise et fin de méiose 1, début de méiose 2 → se bloque en métaphase 2 (au stade de follicule pré-ovulatoire) |
| Différenciation | Inexistante |



Parlons un peu du Globule polaire

La méiose de l'ovocyte est particulière

1. Au lieu de créer deux cellules filles à la première division → elle en crée une « parfaite » et une autre toute petite qui va **s'atrophier** → le **globule polaire**.

Ce Globule polaire va en quelques sortes se **sacrifier** pour **l'autre cellule fille**, pour que celle-ci ait une **taille**, un **contenant** adapté à **une future fécondation**.

2. Lors de la deuxième division, l'ovocyte II va se diviser en deux cellules, le deuxième globule polaire et l'ovotide.

Ces globules polaires vont être **expédiés** à la fin de chaque méiose dans **l'espace péri-vitellin** (espace entre la zone pellucide et la membrane ovocytaire) → ils vont **s'atrophier** en même temps que l'ovocyte s'il n'y a pas fécondation et lors du développement précoce de l'embryon s'il y a fécondation.

Au final au lieu d'obtenir à la fin de la méiose 4 cellules haploïdes, on en obtient qu'une !!!

→ Le GP 1 possède le même matériel génétique que l'ovocyte II → **2nADN + nK**

→ Le GP 2 possède le même matériel génétique que l'ovotide → **nADN + nK**

Le phénomène d'atrésie

99,9% des cellules germinales → évoluent vers l'atrésie (apoptose) au cours de l'ontogénèse à n'importe quel stade de la maturation folliculaire (même le follicule pré-ovulatoire)

C'est un phénomène continu qui commence dès la vie fœtale :

- 7-8 ème mois de vie fœtale → **7 millions**
- A la naissance → **1 million**
- A la puberté → **400 000**
- A la ménopause → **< 1000**
- Fin de ménopause → **environ 0**

Environ **450 ovocytes ovulatoires** au cours de la vie d'une femme.

→ La **pilule** n'a aucun effet sur le phénomène d'atrésie → atrésie complètement indépendante du contrôle hypophysaire.

IV. Récapitulatif Gamètes / Cinétique

| | |
|-----------------------------|---|
| Gamètes | |
| Différenciation | Inexistante |
| Mobilité | Passive (peu mobile) |
| Cytoplasme | Riche en cytoplasme (ARN +++) |
| Contour | Cellule entourée d'enveloppes (cumulus, zone pellucide) |
| Maturation nucléaire | Incomplète, discontinue, prolongée dans le temps. |

| | |
|--------------------------|---|
| Cinétique | |
| Durée ovogénèse | Très longue (jusqu'à 40 ans) |
| Rendement | 1 ovocyte → 1 gamète |
| Pool de gonies | Fixe |
| Nombre de gamètes | Faible (max 450) |
| Production | Cyclique, limitée dans le temps (puberté → pré-ménopause) |

IV. La folliculogénèse

A partir des **ovocytes 1 bloqués en prophase 1 de méiose**, entourés de **cellules folliculeuses** au sein des follicules primordiaux quiescents, la **folliculogénèse** permet un processus de **croissance**, de **différenciation** et de **maturation**.

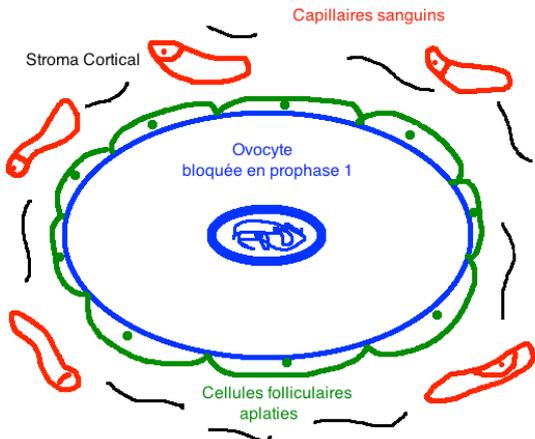
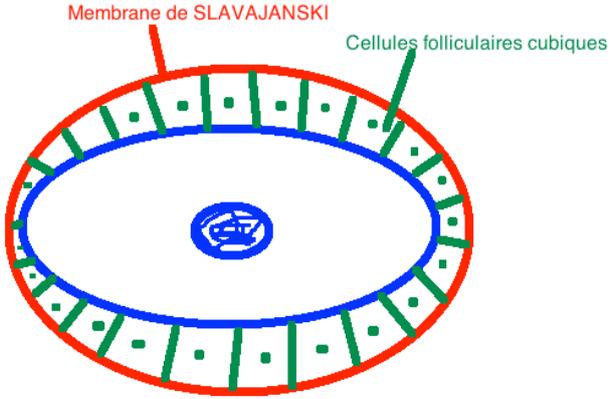
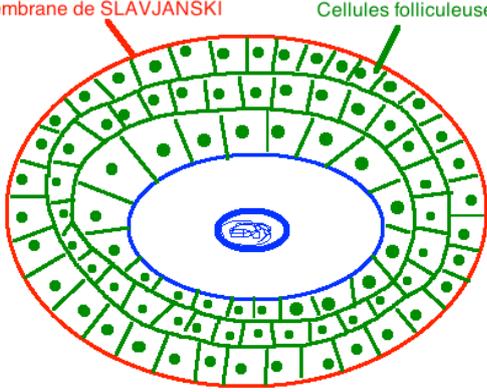
1. La maturation ovocytaire

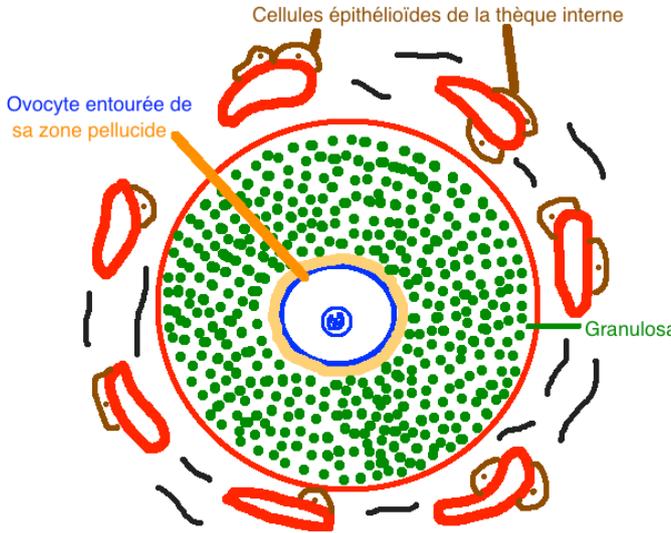
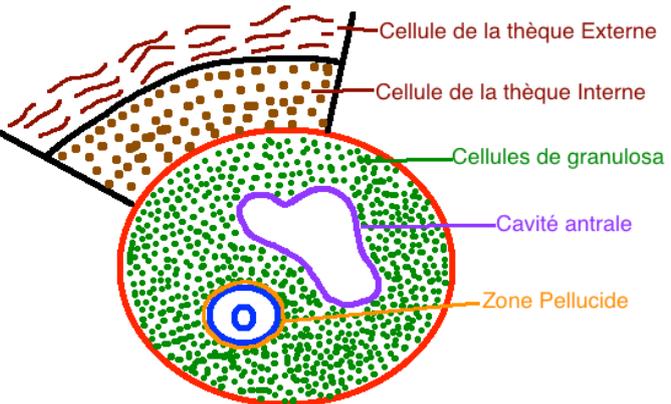
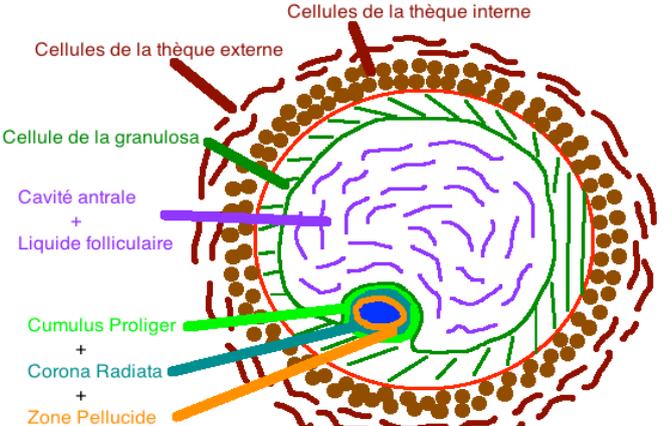
2. La stéroïdogénèse = les **cellules somatiques folliculeuses fabriquent les hormones ovariennes** (androgènes, oestrogènes, progestérone).

Les cellules clefs de l'AGF

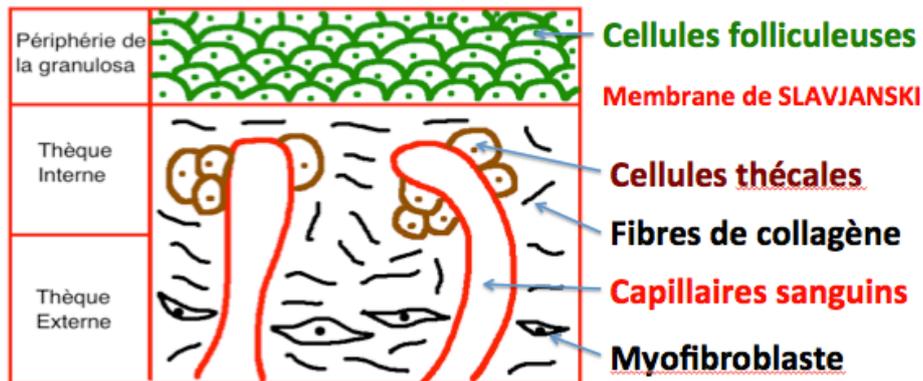
- **Les cellules de la granulosa** → l'équivalent de la cellule de **Sertoli** chez l'homme.
- **Les cellules de la thèque interne** → elle fabrique les **androgènes** → l'équivalent des cellules de **Leydig** chez l'homme.

Les stades de la folliculogénèse

| | | |
|--|---|--|
| <p>Le follicule primordiale</p> |  | <p>→ L'ovocyte 1 est bloqué en prophase 1. (stade diacynèse)</p> <p>→ Il est entouré d'une unique couche de - de 10 cellules folliculeuses aplaties</p> |
| <p>Le follicule primaire</p> |  | <p>→ Les cellules folliculeuses s'épaississent et deviennent cubiques.</p> <p>→ Les cellules folliculeuses s'entourent d'une membrane basale appelée membrane de Slavjanski</p> |
| <p>Le follicule secondaire</p> |  | <p>→ Les cellules folliculeuses prolifèrent et augmentent de volume +++.</p> <p>→ Elles ont franchi une étape de différenciation, on les appelle les cellules de la Granulosa.</p> |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Le follicule secondaire pré-antral</p> |  <p>Cette MEC est faite de mucopolysaccharides, de glycoprotéines produites par les cellules folliculeuses, \neq de la membrane ovocytaire qui est plus interne et qui entoure directement le cytoplasme ovocytaire.</p> | <p>→ On parle de follicule pré-antral car il n'y a pas encore de cavité liquidienne.</p> <p>→ A proximité des vaisseaux sanguins, de nouvelles cellules se différencient. Ce sont les cellules de la thèque interne qui viennent entourer le massif de la granulosa.</p> <p>→ Ces cellules fabriquent des stéroïdes, notamment des androgènes.</p> <p>→ A ce stade, l'ovocyte est entouré de la zone pellucide. Ce n'est pas une membrane, c'est une MEC: une <u>matrice extra-cellulaire</u>.</p> |
| <p>Le follicule secondaire antral</p> |  | <p>→ Apparition de la cavité antrale (liquide contenant des stéroïdes et peptides) produits par les cellules de la granulosa.</p> <p>Augmentation du liquide folliculaire → Augmentation de la taille du follicule</p> <p>(taille maximale atteinte au stade de follicule pré-ovulatoire de De Graaf).</p> <p>Apparition des cellules de la thèque externe.</p> |
| <p>Le follicule pré-ovulatoire de De Graaf</p> |  | <p>→ Massif de cellules de la granulosa qui entourent le liquide folliculaire.</p> <p>→ Les cellules folliculeuses qui entourent l'ovocyte sont appelées le cumulus proliger.</p> <p>→ Cependant, la couche de cellule la plus interne qui entoure l'ovocyte est la corona radiata. (cellules du cumulus les + \neqciées).</p> |

Rappel ♥



→ Cellules de la thèque externe

Tissu conjonctif non spécifique avec entre autre des fibres élastiques: PAS de fonction hormonale.

→ Cellules de la thèque interne

Autour des vaisseaux sanguins, plaquées sur la membrane basale de Slavjanski. Elles ont toutes les caractéristiques de cellules assurant la stéroïdogénèse.

→ Membrane basale de Slavjanski

→ Cellules de la granulosa

Très nombreuse, et intimement liées entre elles par des gaps-jonctions, leur permettant de coordonner leur prolifération, leur croissance et leurs sécrétions.

→ Encore plus à l'intérieur, on va retrouver la zone pellucide, la membrane ovocytaire, le cytoplasme ovocytaire.

Les cellules folliculeuses initiales donnent:

- Les cellules de la granulosa
- Les cellules du cumulus
- Les cellules de la corona radiata

→ Ces trois types de cellules ont donc la même origine.

Les deux périodes de la folliculogénèse

FSH Indépendante

Jusqu'au stade de follicule pré-antral

- Indépendante du contrôle hypophysaire
- Aléatoire
- Aucun effet de la pilule → épuisement de la réserve ovarienne

FSH dépendante

A partir du follicule pré-antral/antral

- Les cellules folliculeuses se différencient en cellule de la granulosa → contrôlées par l'hypophyse
- Effet de la pilule

Les OMI : inhibiteurs de la méiose ovocytaire

- Les OMI sont sécrétés par les cellules de la **granulosa**, du **cumulus** et de la **corona radiata**.
- Ils passent à travers les **gaps-jonctions** de ces cellules et permettent la reprise de la méiose.
- **Pic de LH → rupture des gap-jonctions → reprise de la méiose par « libération du frein »**

V. L'ovulation

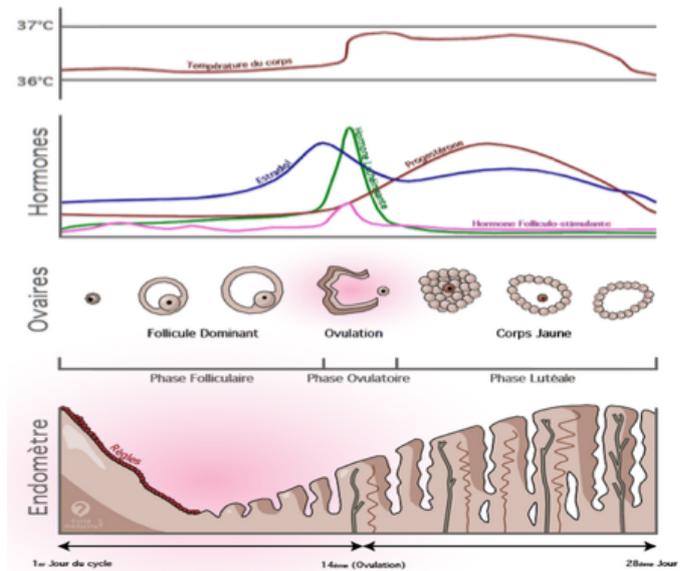
L'ovulation correspond à l'**expulsion** de l'**ovocyte** par l'ovaire.

Elle se fait généralement au **14^{ème} jour** du cycle menstruel.

- **Pic de LH → Ruptures de GJ**
- → **Reprise de la méiose 1**
- → **Achèvement de la méiose 1.**

Expulsion du 1^{er} Globule Polaire dans l'**espace péri-vitellin** (espace entre la zp et la mb ovocytaire → en dehors du follicule pré-ovulatoire).

Bloquage de l'ovocyte II en métaphase.



24h à 36h après le pic de LH

→ **Rupture du follicule pré-ovulatoire → expulsion de l'ovocyte II (avec la CR et un peu de cumulus autour, en rompant la membrane de slavjanski).**

→ La méiose de l'ovocyte a repris puis s'est de nouveau bloqué en métaphase 2.

Une cellule de la granulosa est dite **cellule lutéale** (24h avant l'ovulation) quand elle a atteint son **degré ultime de différenciation** → acquisition de Rc à la LH (sensible au pic de LH + sécrétion de progestérone)

Après l'expulsion de l'ovocyte

→ **Follicule déhiscent** envahi de vaisseaux → création du **corps jaune** = c'est le follicule déhiscent formé des cellules de la granulosa et des cellules de la thèque interne qui va être envahi par les vaisseaux + riche en cholestérol.

→ Il sera à l'origine de **sécrétion de progestérone & œstradiol**.

- **Thèque interne** → **petites** cellules lutéales
- **Granulosa** → **grandes** cellules lutéales (*mémo de ouf!*)
- **Corps jaune** → sécrétion **maximale** de **progestérone** au **21^{ème} jour** par les **petites et grandes cellules lutéales** (C'est le *jour de la nidation*)

Mécanismes contribuant à la rupture folliculaire et à l'ovulation

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Augmentation du liquide folliculaire. ➤ Augmentation de la pression osmotique à l'intérieur de la cavité folliculaire. ➤ Sécrétion de l'activateur de plasminogène par les cellules de la granulosa → rupture du revêtement ovarien. ➤ Le pic de LH → rupture des jonctions perméables (gaps-jonctions) entre les cellules folliculeuses et l'ovocyte. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vasoconstriction de l'apex entraînant une ischémie et une nécrose de l'apex (= extrémité de la cellule). ➤ Sécrétion de prostaglandines (PGF2) par les cellules de la granulosa → contribue à la libération d'hydrolases qui digéreront l'apex. ➤ Début de la pénétration des capillaires des cellules de la thèque dans les cellules de la granulosa. |
|---|---|

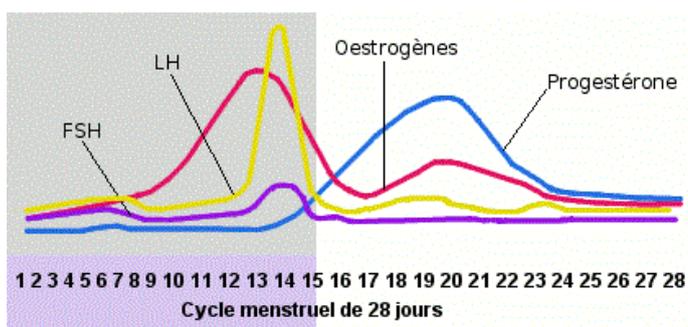
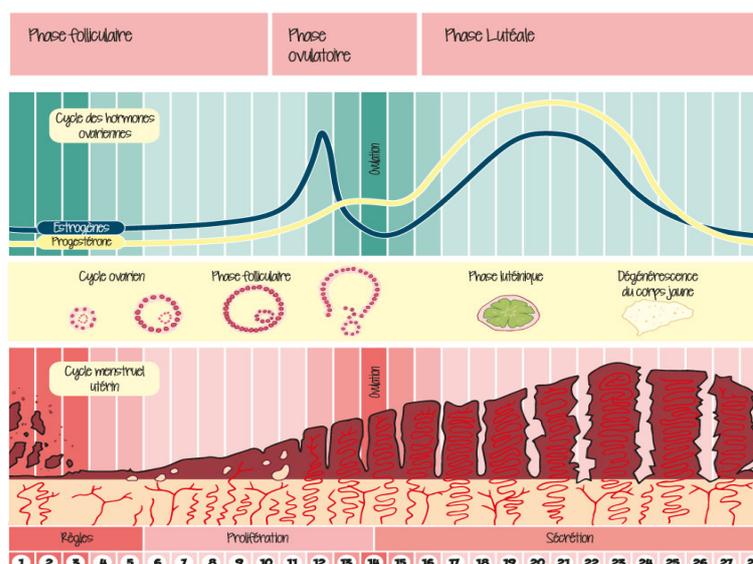
VI. L'ovulation

→ Période de **28 jours**.

Ensemble de **phénomènes hormonaux** et **physiologiques** permettant l'ovulation, la fécondation...

→ **2 phases** :

- **Folliculaire** = début de cycle, avant l'ovulation
- **Lutéale** = fin de cycle, après l'ovulation



→ On a simultanément une sécrétion d'**hormones**:

- **Hypophysaires** (LH & FSH)
- **Ovariennes** (progestérone et œstrogène)

Parallèlement à la **maturation folliculaire** et **utérine**.

Les sécrétions hypophysaires

LH (Hormone lutéinisante)

Sécrétion basale → stimulation de la stéroïdogénèse.

Pic pré-ovulatoire : ponctuelle, brève, massive, permet l'ovulation.

FSH (Hormone folliculo-stimulante)

↗ jusqu'au 7^{ème} jour (maximum), puis baisse, → permet une ovulation unique

Petit pic qui suit le pic de LH

Baisse en phase lutéale puis ré↗ qui permet le recrutement des 10 follicules pré-ovulatoires

Les sécrétions ovariennes

Œstradiol (œstrogènes): montée en phase folliculaire qui est à l'origine de l'ovulation:

Pic d'œstradiol → Pic de LH → Ovulation

Progestérone: ≈ nulle durant la phase folliculaire

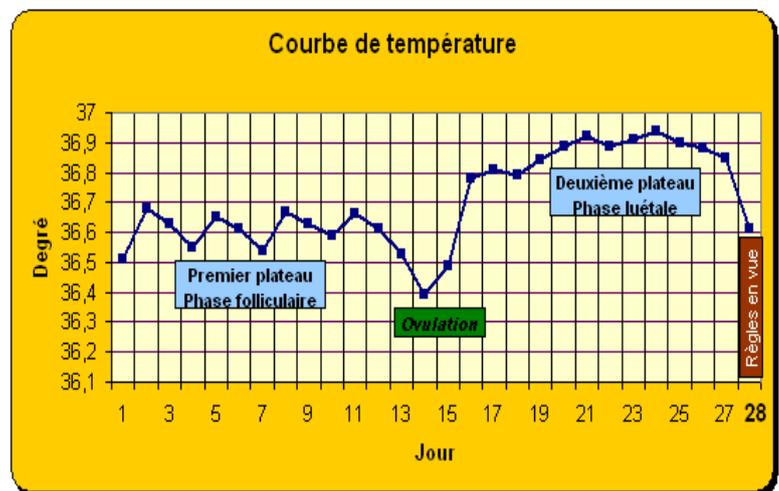
Augmentation juste avant l'ovulation: maximum au 21^{ème} jour (*cloche*)

→ Permet la transformation de l'endomètre **prolifératif** en endomètre **sécrétoire** = apte à la nidation.

Inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH → rétrocontrôle négatif

La courbe ménothermique

- Seul moyen clinique simple de repérer l'ovulation: décalage thermique de $+ 0,4^{\circ}\text{C} = + 4/10^{\text{ème}}$
- Plateau lutéal/ thermique durant 12 jours, jusqu'aux menstruations
- Due à l'effet **thermorégulateur** de la **progestérone** qui stimule le centre hypothalamique
- Permet d'évaluer une éventuelle grossesse et son maintien (∅ fausse couche)
- La T° chute au moment des règles



→ Sur le plan hormonal, le cycle menstruel est réglé par tout un tas de paramètres dont les hormones.

Définition: Substance chimique sécrétée par une glande endocrine, agissant à distance et par voie sanguine sur des récepteurs spécifiques d'une cellule cible.

→ Elle transmet un message sous forme chimique et joue donc un rôle de messager dans l'organisme.

Il existe deux types d'hormones :

- ✓ **Hormone polypeptidique** : Récepteur membranaire
- ✓ **Hormone stéroïdienne** : Récepteur nucléaire

La théorie bicellulaire
→ Régulation endocrine

Via la LH: hormone polypeptidique

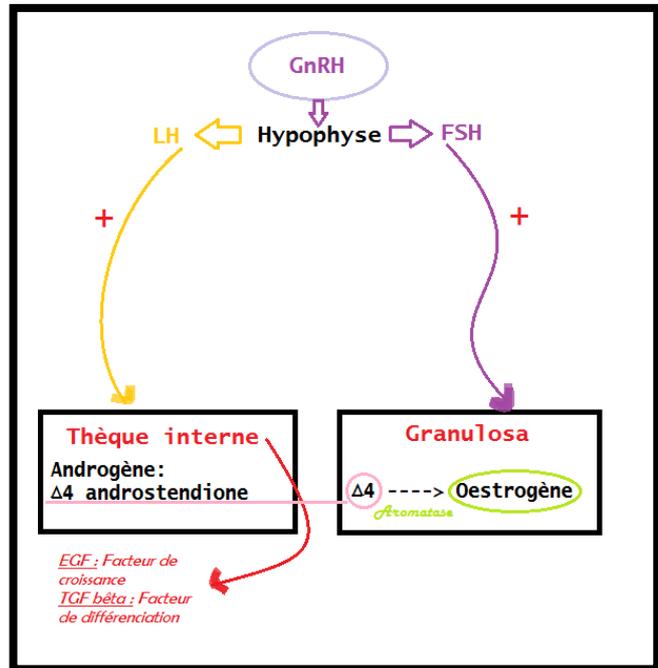
- Récepteurs sur **les cellules de la thèque interne**
- Stimule la synthèse d'androgènes (= stéroïdogénèse)
- ☛ NB: L'androgène ovarien est la $\Delta 4$ androstenedione (et NON la testostérone) ☛
- **C'est un stéroïde lipophile**
- Régule l'ovulation via son pic (*capitale en péri-ovulatoire*)
- Régule le corps jaune après l'ovulation

Via la FSH: hormone polypeptidique

- Récepteurs membranaires sur les **cellules de la Granulosa**
- Stimule l'expression de l'**aromatase** (enzyme)
- Transforme les androgènes en œstrogènes:

$\Delta 4$ androstenedione → œstrone (E1)

- Elle va réguler la deuxième partie de la folliculogénèse = celle qui est FSH dépendante.
- La synthèse d'**œstrogènes** est essentielle pour la **prolifération du follicule** !



| Régulation hormonale endocrine | Régulation hormonale paracrine |
|---|---|
| <p>Rappel : endocrine : hormone qui arrive par le sang et qui agit sur le récepteur spécifique.</p> <p>Via des facteurs de croissance (exemple: EGF) et cytokines (exemple: leptine)</p> | <p>Rappel : régulation paracrine : agit dans le voisinage de la cellule qui a sécrété les messagers chimiques régulateurs.</p> <p>Facteurs sécrétés par la cellule de la thèque interne agissant sur les cellules de la granulosa :</p> |
| <p>Autre mode de régulation : Les jonctions communicantes</p> <p>Il y a une communication inter-cellulaire entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Granulosa / granulosa - Cumulus / cumulus - Theque / theque - Ovocyte / corona radiata <p>→ Permet la synchronisation des cellules entre elles. → Permet également le blocage puis la reprise de la méiose, au moment du pic de LH et au moment de l'ovulation.</p> | <p>EGF (facteur de croissance) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stimule la prolifération (mitose) ✓ freine la différenciation <p>TGFβ (facteur de différenciation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Freine la prolifération (mitose) ✓ stimule la différenciation |

La régulation hormonale : Axe hypothalamo-hypophysaire

NB : Ce schéma vous servira + en fin de semestre, ne l'apprenait pas par cœur pour la tut' rentrée, c'est + pour la compréhension ☺

Notre cerveau sécrète, via le système porte et de façon **pulsatile** et **discontinue**, une **hormone non stéroïdienne** importante : **la GnRH (ou LHRH)**

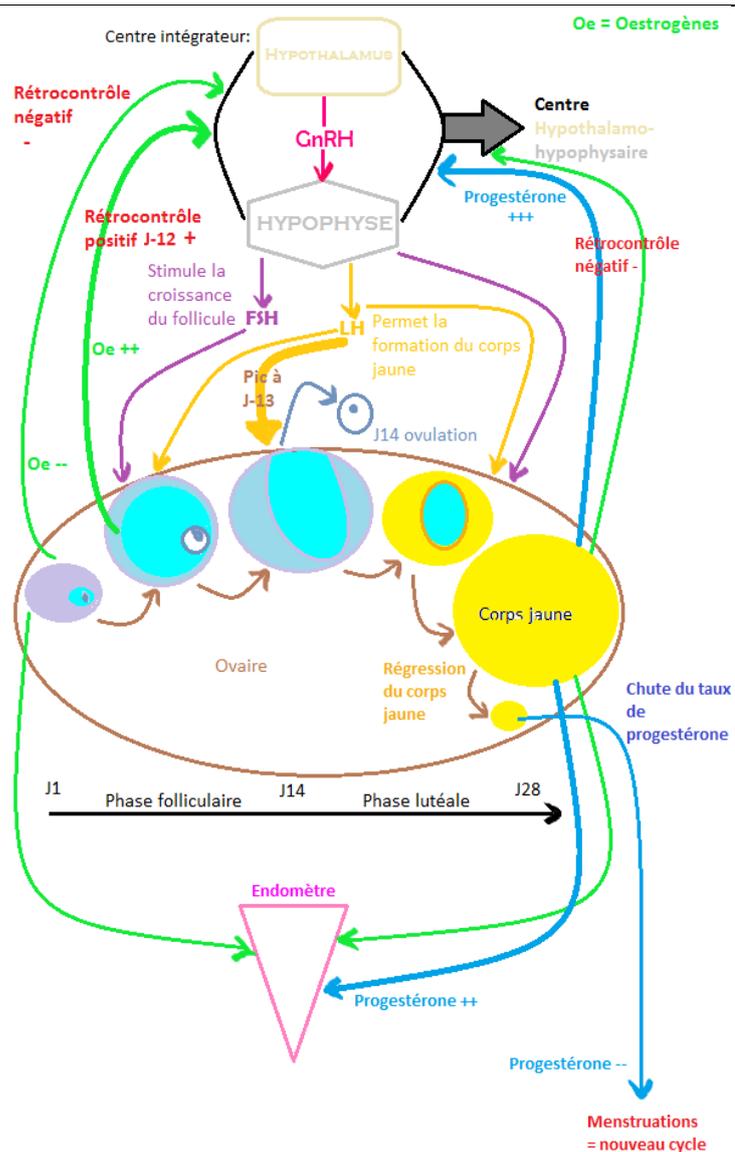
La GnRH transite par le système porte entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

Chez la **fillette** la sécrétion **pulsatile** apparaît vers **7-8 ans la nuit**, puis pendant tout le **nyctémère (24heures)**

Une \nearrow ou \searrow de la sécrétion de GnRH modifie le profil de la sécrétion pulsatile de la LH et de la FSH

Une sécrétion continue de GnRH provoque un effondrement de LH et FSH

Ce qui est important est donc le **maintien** de cette **sécrétion pulsatile** qui permet le **bon fonctionnement du cycle menstruel**.



Les jonctions communicantes

Permettent le **blocage**, puis la **reprise de la méiose** au moment du pic de LH et au moment de l'ovulation

✓ **Synchronise** les cellules entre elles → **Régulation +++**

✓ **Gap-jonctions au sein du follicule ++ :**

→ **Corona Radiata / Ovocyte**

→ **Granulosa / Granulosa**

→ **Cumulus / Cumulus**

→ **Thèque / Thèque**

La leptine, hormone de la **maigreur** est sécrétée par le tissu adipeux et stimule les centres hypothalamiques en :

- Diminuant l'appétit
- Augmentant le sentiment de satiété
- Stimulant la sécrétion pulsatile de GnRH

→ Une certaine **quantité de masse grasseuse** est donc **nécessaire** pour **déclencher la puberté et le cycle**.

→ Le **stress** peut également mettre le cycle menstruel au repos

La sélection du follicule dominant

3 mois avant le cycle en question:

Sélection d'environ → **200 follicules pré-antraux** privilégiés (ceux commençant à exprimer des Rc à la FSH).

- Les **cellules folliculeuses** deviennent les **cellules de la granulosa** (exprime des récepteurs à la FSH).
- Ces **follicules pré-antraux** vont commencer à subir l'**action de la FSH** et se transformer petit à petit en **follicule antraux**.

En fin de phase lutéale du 3^{ème} cycle:

Baisse du taux de FSH (à environ J24-25)

- → Recrutement des **10 follicules susceptibles d'ovuler** (ceux exprimant le plus de Rc à la FSH)
- Les autres follicules vont **s'atrophier**.
- **Au 7^{ème} jour de la phase folliculaire du cycle considéré nous observons une nouvelle baisse du taux de FSH**
- → **Sélection** du follicule dominant (celui possédant le plus de Rc à la FSH)
→ Les autres follicules vont **s'atrophier**.
- Dans la deuxième partie de la phase folliculaire considérée, le follicule dominant va continuer sa croissance et donner **le follicule pré-ovulatoire de De Graaf** (qui va poursuivre sa maturation et ovuler)
- La **femme** est donc considérer comme une **espèce mono- ovulante**.



Gros poutoux et bon courage ! <3
Bossez bien pour le concours de la tut' rentrée

Marion et Tess