

Appareil génital féminin

I. Généralités

A. Caractéristiques :

- Les gonades = les ovaires (≈3cm)
- L'unité de base = **follicule ovarien** ++
- Lieu de la fécondation, du transit de l'embryon, de l'implantation, de la gestation & de la parturition
- Fonctionnement **cyclique, discontinu et limité** dans le temps ++
- La cavité utérine doit rester **quiescente** un certain temps pour ne pas provoquer d'accouchement prématuré. Les cellules du myomètre se contracteront de façon coordonnée pour expulser le fœtus lors de l'accouchement
- Le système nerveux central est différencié sexuellement. Il a un rôle déterminant dans le déclenchement, la régulation & l'arrêt du cycle. Le SNC module le cycle en fonction des facteurs endogènes et exogènes

B. Fonctions :

- Exocrine : production de gamètes féminins = Ovocytes
- Endocrine : production d'hormones sexuelles

C. Acteurs :

- Cellules de la **granulosa** (≈ Sertoli)
- Cellule de la **thèque interne** (≈ Leydig)
- **Ovocyte**

D. Organisation de l'AGF :

- Vagin : milieu acide qui fait fuir les spz qui se réfugient dans le col
- Col : glandes endocervicales oestrogéno-dépendantes qui sécrète la glaire cervicale alcaline (*max vers le 11^{ème} jour = pic œstrogène = période fécondante*)
- Cavité utérine : lieu de l'implantation & gestation
- Trompes & pavillons : attrapent l'ovocyte expulsé

II. Période embryonnaire et fœtal

A. Stade indifférencié :

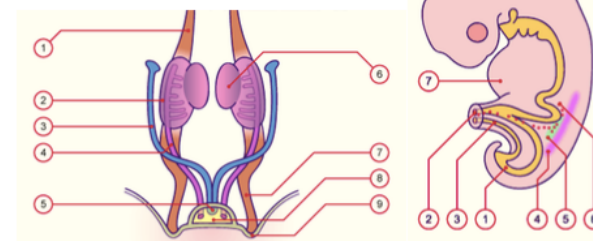


Figure 1 : ② Canal de Wolff
③ Canal de Müller

Figure 2 : ② Allantoïde
⑥ Paroi postérieure du tube digestif

3^{ème} semaine : apparition des cellules germinales primordiales près de l'allantoïde

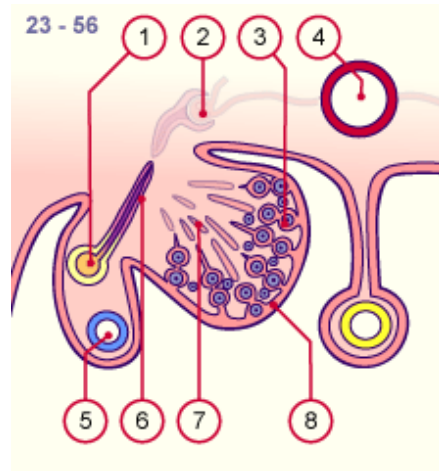
☛ **Etape de la différenciation entre le soma et le germe ++**

→ Elles migreront et se multiplieront le long de la paroi postérieure du tube digestif en direction du corps de Wolff.

B. La différenciation ovarienne : (7-8^{ème} semaine)

A partir de l'épithélium coelomique apparaissent 2 éléments caractéristiques du futur ovaire :

- Les **cellules sexuelles primitives** se détachent et se rassemblent au **niveau cortical** pour former le futur cortex ovarien. Les cordons sexuels vont donner les cordons de Valentin Pflüger, qui sont colonisés par les gonocytes. Ils formeront ensuite les **follicules primordiaux**.



- Au **niveau médullaire**, les cordons sexuels s'atrophient. Cette zone ne comportera ni cordons ni cellules sexuelles seulement du tissu mésenchymateux conjonctif avec des nerfs et des vaisseaux

Les canaux de Muller vont persister car l'ovaire pendant la période fœtale ne fabrique pas d'AMH

- ☼ *L'AMH sera sécrétée à l'âge adulte, elle est dosée en clinique pour évaluer la fertilité d'une femme.*

Les deux canaux de Müller se développent & s'unissent dans leur extrémité distale pour donner :

- ✓ **L'utérus**
- ✓ **Le col utérin**
- ✓ **Les trompes**
- ✓ **Le 1/3 supéro interne du vagin ++**



C'est la plaque issue du sinus urogénital qui formera les 2/3 infero-externes du vagin ++

Les origines :

- **Mésenchymateuses** pour les **dérivés mullériens**
- **Epidermiques** pour les dérivés du **sinus uro-génital**

La **plaque vaginale dérive du sinus uro-génital** & est d'origine épithéliale.

Elle formera :

- Les **OGE**
- Les **2/3 infero-externes du vagin**

💧 Petit point clinique :

Quand les 2 canaux de Müller se réunissent pour former l'utérus, il y a d'abord une cloison qui va normalement se résorber.

Mais il existe des femmes avec un utérus cloisonné. Ceci peut engendrer une stérilité, hypofertilité ou fausses couches spontanée à répétition. Cela s'opère en sectionnant la cloison.

C. La formation des OGE :

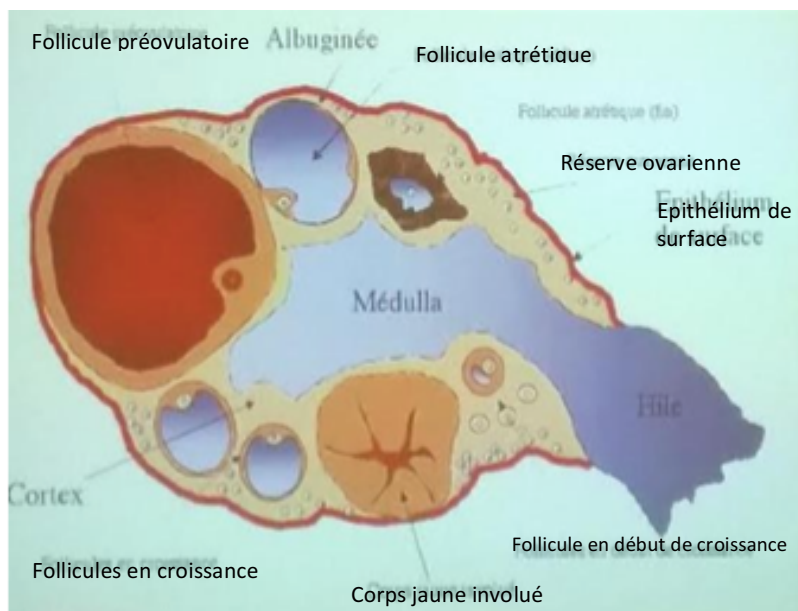
- ☼ Le vagin a une double origine embryologique : mullérienne et épithéliale.

Certaines femmes ont des anomalies de différenciation sexuelle : leur vagin est court & borgne car seule la partie d'origine épithéliale est restée alors que les structures Mülleriennes ont régressé.

III. La fonction ovarienne

Si on coupe un ovaire, on observe des structures folliculaires à différents stades. On a :

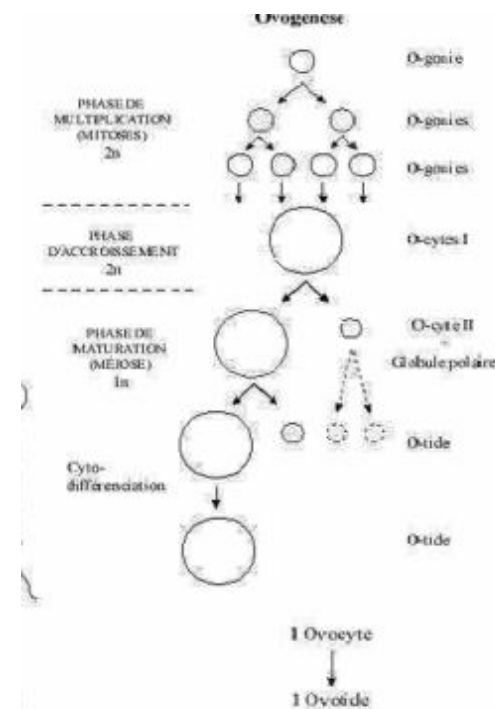
- **La réserve ovarienne** : l'ensemble des follicules primordiaux & primaires au niveau du cortex
- La **médulla**, dépourvue de structures folliculaires, avec le hile où arrive le pédicule vasculo-nerveux
- **Follicule atrétique** : il a stoppé sa maturation à un stade (n'importe lequel)
- **Follicule préovulatoire de De Graaf** : il a une grande cavité liquidienne avec un ovocyte entouré par les cellules du cumulus & de la corona radiata
- **Follicules antraux** = en développement
- **Corps jaune involué** : issu de cycle précédent



☼ Il existe une **synergie** entre l'**ovogénèse** et la **folliculogénèse**

A. Stades de l'ovogénèse :

- ✓ **Multiplication** : limité en nombre (7millions) & dans le temps (s'arrête en intra utérin) cf plus bas
- ✓ **Croissance ++** : L'ovocyte est la plus grande cellules de l'organisme (+ 100µm)
- ✓ **Maturation nucléaire** : (=méiose) **Discontinue, incomplète & lente**
- ✓ **Différenciation** : quasi inexistante, la cellule est ronde



Les ovogonies (=cellules germinales primitives) **arrêtent de se multiplier au 7-8^{ème} mois de la vie utérine**. A ce moment le stock est au maximum (≈7 millions).

A tous les stades, dès la vie fœtale jusqu'à la ménopause, on observe une diminution constante de la réserve ovarienne.

Evolution du stock d'ovocytes :


- ☼ Pic fœtal : 7 millions
- ☼ Naissance : 1 million
- ☼ Puberté : 400 000
- ☼ Ménopause : - de 1000



L'atrésie touche 99% des cellules & se fait à tous les stades y compris les ovogonies ! ++

1 petite minute de silence pour tout ces follicules svp ...

Seulement 450 cellules germinales atteindront le stade pré ovulatoire de De Graaf & seront donc expulsés.

	Spermatogenèse	Ovogenèse
 Gamète	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Très différencié ✓ Mobilité intrinsèque avec un flagelle ✓ Pauvre en cytoplasme (« noyau avec un petit moteur derrière ») ✓ Cellule isolée ✓ Maturation nucléaire <u>complète</u> (méiose I et II achevées) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Non différencié ✓ Immobilité, il se déplace dans la trompe grâce aux cils de la muqueuse tubaire, aux contractions des muscles lisses, et aux mouvements liquidiens (→ <u>passivité</u>) ✓ Riche en cytoplasme (<u>réserves</u> avec de l'ARN et des nutriments) ✓ Entouré d'enveloppes (cellules du cumulus...) ✓ Maturation nucléaire <u>incomplète</u> (ovocyte bloqué en <u>métaphase II</u> ; seule la <u>fécondation</u> va enclencher la fin de la méiose)
Cinétique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Durée brève (74 jours) ✓ 1 spermatogonie peut donner 16 spz ✓ Pool de gonies renouvelé (La spermatogonie est une des rares <u>cellules souches adulte</u>) ✓ Nombre de gamètes très élevé ✓ Production <u>permanente</u> après la puberté ✓ Production <u>régulière</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Durée longue (jusqu'à 50 ans) ✓ 1 ovocyte I donne 1 seul gamète car cela permet à l'un des ovocyte de stocker toutes les réserves (<u>globule polaire</u> tousa) ✓ Pool de gonies fixe ✓ Nombre de gamètes faible ✓ Production <u>limitée</u> à une période (puberté → <u>ménopause</u>) ✓ Production <u>cyclique</u>

B. La folliculogénèse :

Réserve ovarienne = Follicule primordiaux & primaires

But : Croissance, maturation & différenciation

Maturation nucléaire au 8-9^{ème} mois de la vie intra utérine.

La folliculogénèse permet :

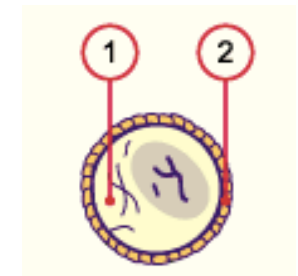
- La maturation ovocytaire
 - Méiose & ovulation
 - Fécondation & dev embryonnaire
- La stéroïdogénèse grâce aux cellules de la thèque interne
 - Œstrogènes
 - Progestérone

a. Les stades de la folliculogénèse

Les premiers stade de la folliculogénèse (stade FSH indépendant):

1. Follicules primordiaux

Les ovogonies, à la fin de la période fœtale, se transforment en ovocytes **bloqués en prophase 1**. L'ovocyte 1 est entouré d'une couche d'une dizaine de **cellules folliculaires aplaties**.

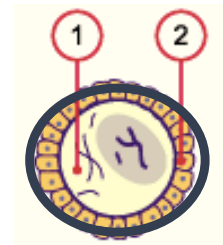


2. Follicules primaires

Les cellules folliculeuses se multiplient et deviennent cubiques.

La **membrane de Slavjanski** (≈ mb basal du tube séminifère) entoure la couche de cellules.

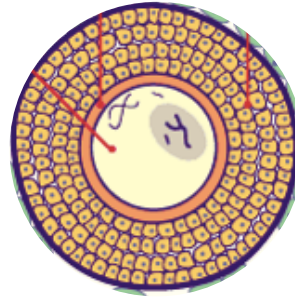
Apparition de la **zone pellucide**



3. Follicules secondaires

Multiplication importante des cellules folliculeuse qui deviennent des cellules de la **granulosa** (= stade de différenciation + avancé mais sinon c'est pareil)

L'ovocyte est plus grand, de même que le follicule dont la croissance est liée à la prolifération des cellules de la granulosa

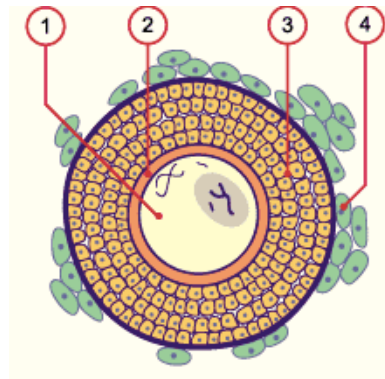


4. Follicules secondaire pré antraux

Les cellules de la granulosa se sont multipliées +++

Des vaisseaux viennent entourer le follicule. Les cellules mésenchymateuses autour de la granulosa & de la membrane de Slavjanski commencent à se différencier autour des capillaires sanguins → différenciation en cellules de la **thèque interne** assurant la stéroïdogénèse. Apparition des cellules de la **thèque externe**

Cellule verte : Théque interne



Stades suivants de la folliculogénèse (stade FSH DÉpendant):

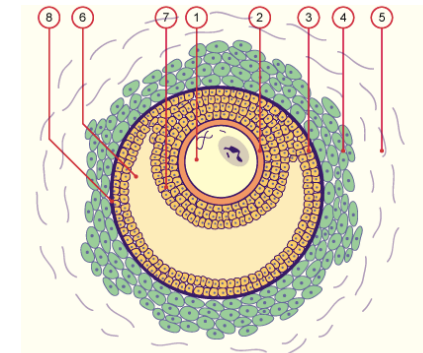
5. Follicules secondaire antraux ou follicules cavitaires

La granulosa sécrète un liquide folliculaire comprenant des hormones fabriquées par elle même : apparition de la **cavité antrale**. Cette dernière croît tout comme les cellules de la granulosa.

La granulosa commence à exprimer des **récepteurs à la FSH**.

Ovocyte toujours bloqué en prophase 1.

Schéma : 5 = thèque externe

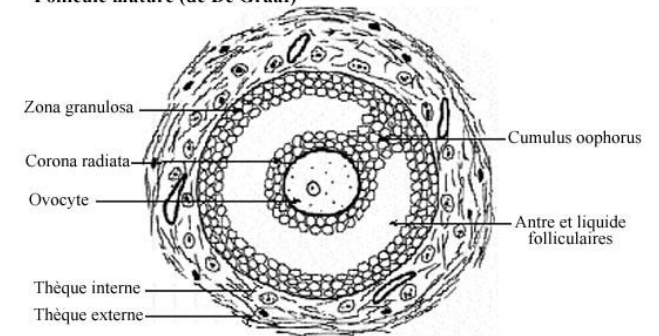


6. Follicule pré-ovulatoire de De Graaf

C'est un énorme follicules (**18-20mm**) saillant sous l'épithélium ovarien. La cavité antrale devient énorme & contient **8 à 10 mL** de liquide folliculaire. Les cellules de la granulosa tapissent la cavité folliculaire.

Apparition des cellules du **cumulus proliger** (stade de différenciation encore + avancé que la granulosa)
La dernière couche de cumulus entourant l'ovocyte va se différencier et est appelée la **corona radiata**.

Follicule mature (de De Graaf)



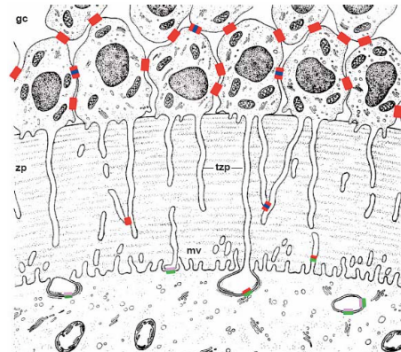
Attention : Les cellules folliculeuses, de la granulosa, du cumulus proliger & de la corona radiata ont toutes la **même origine** mais sont à **un stade de différenciation différent ++**

Sur un follicule de De Graaf, on retrouve de l'extérieur vers l'intérieur :

- 1) Thèque **externe**
- 2) Thèque **interne**
- 3) **Membrane de Slavjanski**
- 4) Cellules de la **Granulosa**
- 5) Cellules du **cumulus proliger**
- 6) Cellules de la **corona radiata**
- 7) **Zone pellucide**
- 8) **Membrane de l'ovocyte**



Les cellules de la corona radiata émettent des prolongements jusqu'à la mb ovocytaire, ainsi vont se constituer des gaps jonctions qui permettront un dialogue entre la corona et l'ovocyte par l'intermédiaire de petites molécules de taille inférieure à 1000 Å ou 1K dalton (AMPc, calcium, IP3, GMPc...)



Les gaps jonctions existent entre :

- ✓ **Cellules péri-ovocytaire** (Folliculeuse/granulosa/cumulus/corona) & **ovocyte** → Voir réponses du prof
- ✓ **Granulosa & Granulosa**
- ✓ **Cumulus & Cumulus**

✓ Thèque interne & Thèque interne

Ce sont les cellules de la granulosa & de la corona qui maintiennent l'ovocyte bloqué en prophase 1 grâce aux contacts intimes qu'elles ont avec la cellule germinale. (= Sertoli & spermatocytes)
C'est l'ovulation qui lève le frein & permet à l'ovocyte de reprendre sa méiose. **Les jonctions communicantes sont rompus grâce au pic de LH.**

Pour maintenir ce blocage on parle d'OMI (Inhibiteur de la méiose ovocytaire), ce qui englobe, entre autre, l'AMPc. Les OMI sont sécrétés par les cellules de la granulosa, du cumulus et de la corona. Ils atteignent l'ovocyte grâce aux gaps jonctions. Si on sort l'ovocyte du follicule, la méiose reprend.

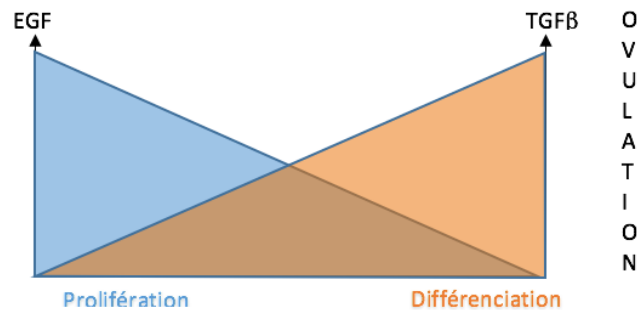
OMI = Frein à la méiose ++

b. Les contrôles paracrines

Il existe une communication paracrine entre les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa. **Cette communication est donc inter-cellulaire & intra-folliculaire ++**

On a un système de frein & d'accélérateur, par le biais de différents facteurs de croissances sécrétés par la thèque interne et qui trouvent leur récepteur sur la mb de la granulosa. 2 facteurs essentiels :

- **L'EGF**, sécrété par la thèque interne et possédant des rc sur la Granulosa : stimule la **prolifération** & inhibe la **différenciation en cellules lutéales**
- **TGF-β** idem mais effet inverse



La **prolifération** est **maximale en début de phase folliculaire**, (elle inhibe l'expression de rc à la LH) plus on se rapproche du pic de LH plus elle diminue, jusqu'à ne plus proliférer du tout au moment de l'ovulation. La **différenciation** amène les cellules de la granulosa à **exprimer des récepteurs à la LH**. Elle se met en place très doucement au début de la phase folliculaire et est **maximale au moment de l'ovulation**.

c. L'atrésie folliculaire

Mis à part les rares follicules qui vont arriver aux stades pré-ovulatoires, on a un **destin commun** de la majorité des follicules. 99% vont mourir par apoptose et s'atrésier. Ce mécanisme concerne **TOUS les stades de la folliculogénèse**. On retrouve un phénomène semblable chez l'homme : 50% des spz meurent par apoptose. On peut avoir une atrésie de façon anormale ou accélérée ou prématurée ce qui amènera à ne plus avoir de follicule dans ses ovaires & sa réserve ovarienne sera complètement altérée : C'est **l'insuffisance ovarienne précoce ou ménopause précoce**.

d. La sélection folliculaire

Le follicule pré-ovulatoire qui va donner lieu à l'ovulation a été prédéterminé dans une cohorte sélectionnée 3 mois avant l'ovulation.

Cette cohorte est d'à peu près 200 follicules. Ils sont recrutés au stade antraux (à partir de ce stade ils sont FSH dépendant, avant ils étaient autonomes).

Croissance folliculaire basale = du stade pré-antral à antral

- ☛ **85 jours** avant l'ovulation : formation de la **cohorte de follicules** pré-antraux qui commencent à être sensibles à la FSH, il y en a environ **200**
- ☛ A chaque fois que la FSH va augmenter, c-à-d à la fin de chaque phase lutéale, cette cohorte va peu à peu **devenir des follicules antraux** & vont maturer
- ☛ A la fin de la phase lutéale qui précède le cycle considéré, la FSH augmente, car la progestérone baisse, et parmi les 200 **une dizaine** vont poursuivre l'évolution. Les autres meurent.



→ **La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la FSH**. Si au 24^{ème} jour il n'y a pas de grossesse, la progestérone baisse et donc la FSH remonte

- ☛ A partir du 1^{er} jour des règles, on a la fin de la phase lutéale et le début de la phase folliculaire, la cohorte de 10 follicules progressent. La première semaine du cycle, la **FSH augmente puis diminue au 8^{ème} jour**. A ce stade il ne reste plus qu'un seul follicule : le **follicule dominant**, celui qui va libérer l'ovule. Les autres meurent aussi #RIP

Explication : Si la concentration en FSH baisse, seul le follicule exprimant le plus de Rc à la FSH va capter toute cette FSH, c'est donc le seul apte à survivre et poursuivre sa croissance.

IV. L'ovulation

Il s'agit de l'expulsion de l'ovocyte par l'ovaire, il sera capté par la trompe. Elle survient 24 à 36h après le pic de LH soit au 14^{ème} jour du cycle.

Le pic entraîne la libération des connections entre l'ovocyte & la corona radiata, ce qui permet la reprise de la méiose. **L'ovocyte se bloquera une seconde fois en métaphase 2 ++**

Deux cellules asymétriques auront été produites : l'ovocyte & le 1^{er} globule polaire (il va se coller contre la ZP -espace péri vitellin- et finira par disparaître)

L'ovocyte et le GP1 possèdent tout deux nK & 2nADN ++

L'ovocyte restera bloqué jusqu'à ce qu'il y ait éventuellement fécondation.

A. L'Ovocyte bloqué en métaphase II :

Il possède des granules corticaux (sous la mb ovocytaire, contenant des protéases, important pr la fécondation++), des microvillosités et son noyau bloqué en métaphase.

→ Autour de l'ovocyte on a une **zone pellucide** (c'est une matrice extra cellulaire faites de glycoprotéines, pas une membrane). Lors de la fécondation le spz va faire un trou dans cette matrice en libérant des protéases qui vont la digérer. Ces protéases se trouvent dans l'acrosome. L'ovocyte a été expulsé avec plein de cellules de la granulosa autour : appelé cellules du **cumulus oophorus**.

→ Après l'ovulation, il ne reste du follicule que les **cellules de la thèque externe & interne** & quelques cellules de la **granulosa**.

Sous l'effet de la pression & du pic de LH, la mb de Slavjanski s'est rompue, le sang s'est précipité & a formé un caillot.

☼ Au moment du pic de LH, les cellules de la **granulosa & de la thèque interne** se transforment en cellules du corps jaunes (**cellules lutéales**) & sécrètent **des œstrogènes & de la progestérone** pour assurer respectivement la maturation de l'endomètre et sa préparation à la nidation

- Si **l'ovocyte est fécondé** : l'embryon envoie des signaux pour **maintenir le corps jaune** en activité et assure la synthèse des hormones jusqu'au 3^{ème} mois.
- **S'il n'y a pas fécondation**, le **corps jaune dégénère** à partir du 25^{ème} jour → **chute des taux d'œstrogène & de progestérone** provoquant les **règles** au 28^{ème} jour.

Constitution du corps jaune :

- ☼ Les **Grandes cellules lutéales** sont issues de la **Granulosa**
- ☼ Les **Petites cellules lutéales** sont issues de la **thèque interne**

B. Mécanismes entraînant l'expulsion de l'ovocyte :

- ✓ Phénomène **mécanique** : le follicule **grossit**, se **remplit** et va **saillir** sous l'épithélium ovarien, jusqu'à la **rupture** de la paroi.
- ✓ Sécrétion d'**acide hyaluronique par la granulosa** : contribue à l'augmentation de la pression osmotique & à l'augmentation du liquide folliculaire
- ✓ Du coup, Augmentation de la **pression osmotique** : Due à une sécrétion de substances importantes (dont la progestérone) pour que le liquide folliculaire augmente de volume.
- ✓ Sécrétion de **protéases** : **L'activateur du plasminogène** est sécrété par la granulosa (remember Sertoli !)
- ✓ Sécrétion de **prostaglandines** par la granulosa : agissent sur les vaisseaux (dilatation) & muscles (contraction) qui entourent le follicule

- ✓ D'abord une **vasodilatation** puis un œdème contribuant à l'augmentation du liquide
- ✓ Puis une **vasoconstriction** entraînant une nécrose locale fragilisant la paroi pour favoriser sa rupture
- ✓ **Pic de LH** : rompt les gaps jonctions, arrêt de passage des OMI

V. Le cycle menstruel

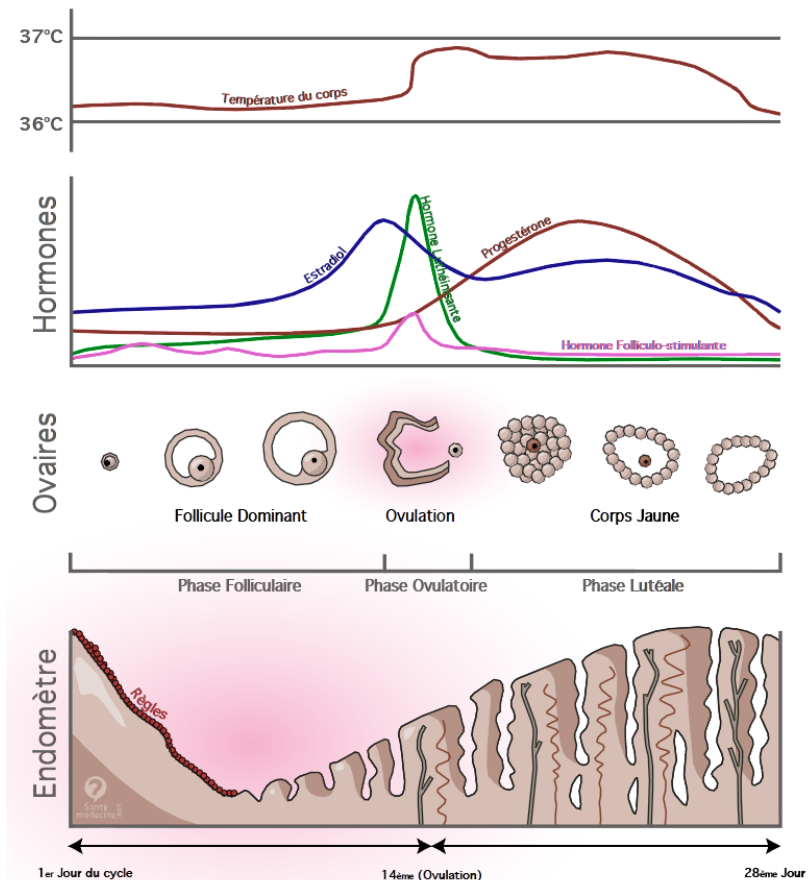
A. Rappel sur les hormones :

- ✓ La **FSH** (hormone folliculo-stimulante ++): sécrétée par l'hypophyse. Elle n'intervient qu'à partir du **stade antral**. (*Contrôle Sertoli chez l'homme*).
- ✓ La **LH** (hormone luthénisante ++) permet la **transformation du follicule en corps jaune**. (*Contrôle Leydig chez l'homme*). Stimule les sécrétions de la thèque interne
- ✓ La **progestérone** (= « pour la gestation ») : c'est l'hormone de la gestation. Elle va maintenir l'œuf durant **les 3 premiers mois de gestation** avant d'être reléguée par les sécrétions du placenta. La proG a un rôle **d'inhibition de la contraction du muscle utérin** en maintenant l'utérus dans un état **quiescent**. Lors de l'accouchement son taux va chuter pour lever l'inhibition & permettre l'expulsion du bébé.

B. Le cycle :

Après l'ovulation, on a une **augmentation de 0,4°C** : la proG sécrétée par le corps jaune a un effet **thermogène**. C'est le moyen le plus simple de repérer l'ovulation. S'il y a eu fécondation ce plateau lutéal ne baissera pas car les cellules du corps jaune vont continuer à sécréter de la proG. La

température baisse au moment de la chute de proG & c'est cette chute qui entraîne le mécanisme des menstruations.



C. Les variations cycliques des concentrations hormonales :

- ✓ **LH** : sécrétion **basale** tout au long du cycle sauf au moment **du pic en période ovulatoire**. (≈13^{ème} jour)
- ✓ **FSH** : Elle augmente à la première semaine jusqu'au **7^{ème} jour** puis baisse. Cela permet une **ovulation unique**. Petit pic qui suit celui de la LH. Sécrétion minimale au 25/26^{ème} jour. Elle ré-augmente avant les règles le 27-28^{ème} jour.

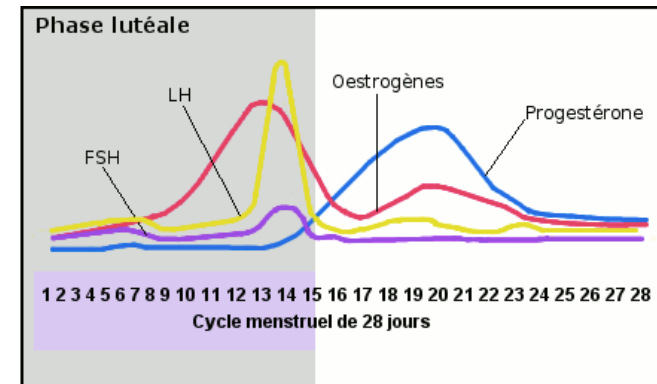
La FSH joue un rôle important dans les **7 premiers jours** du cycle dans la **maturation des follicules**. Pendant cette **première semaine** on aura que **10 follicules** qui vont pousser sous l'effet de cette hormone. Après le 7^{ème} jour, la FSH baisse car il y a un **rétrocontrôle négatif** exercé par l'**œstradiol**. Cette baisse importante permet de sélectionner le **follicule dominant**, le seul et unique qui aboutira à l'ovulation. Après le 26^{ème} jour, la **FSH augmente**, c'est à ce moment-là que se fait le **recrutement des 10 follicules**, parmi lesquels sortira le follicule dominant à la baisse suivante.

- ✓ **Progestérone** : sécrétée **QUE** pendant la **phase lutéale** (2^{ème} partie du cycle). Mais elle commence à être sécrétée juste avant l'ovulation (24h avant) juste **après le pic de LH**, pour favoriser/aider l'**implantation** en préparant l'endomètre. Elle fait une cloche avec un sommet au 21^{ème} jour (=nidation).

Pourquoi juste après le pic de LH ? Car ce pic permet de **transformer les cellules de la granulosa en cellules lutéales** qui vont sécréter de la progestérone.

- ✓ **L'œstradiol** : Elle présente 2 pics. Elle **monte pendant la phase folliculaire** et fait un pic pré-ovulatoire qui **précède** le pic de LH (11-

12^{ème} jour). Un deuxième pic en **simultanée** avec l'augmentation de la **progestérone** en phase lutéale, car petites cellules lutéales sécrètent de l'œstradiol.



L'œstradiol monte pendant plusieurs jours à taux suffisants. Cette augmentation brutale entraîne le pic de LH, qui entraîne l'ovulation.

Remarque : L'hypophyse n'est pas sexuellement différenciée. ++

A retenir : C'est l'augmentation croissante & à taux suffisant & prolongée de l'**œstradiol** qui lève le **rétrocontrôle négatif** et même l'inverse en provoquant un **pic de LH**. Le rétrocontrôle négatif devient transitoirement **positif** +++

D. Les modes de régulation au cours de la folliculogénèse :

1. Endocrine

FSH : Récepteurs uniquement sur la **granulosa**.

- Contrôle la folliculogénèse à partir du **stade antral** ++

- Rôle capital dans la sélection & la dominance du follicule
- Stimule l'**aromatase** au sein de la granulosa (= transformation androgènes en oestrogènes)

LH : Récepteurs sur la **thèque interne** (pas uniquement)

- Stimule la stéroïdogénèse androgénique par les cellules de la theque interne → synthèse de la **Δ4-androstenedione** (=androgène ovarien) qui va traverser la membrane Slavjanski pour se faire transformer en œstradiol.
- Capitale en péri-ovulatoire

2. Paracrine

Facteurs de croissances et cytokines :

- Permettent la prolifération & la croissance des cellules de la granulosa puis de leur différenciation
- Dès la croissance basale (=stade hormono-independant)
- Modulent ensuite l'action de la FSH & la LH

Régulation paracrine entre la theque & la granulosa.

→ cf « les contrôles paracrine »

3. Communication jonctionnelle

Permettent le **bloquage & la reprise** de la **méiose**, ainsi que la **synchronisation** des cellules de la granulosa, du cumulus & de la thèque.

Passage de calcium et d'AMPC

Aparté GnRH (=LHRH):

La GnRH est une hormone polypeptidique sécrétée par l'hypothalamus de manière pulsatile : **une pulse toute les 90 minutes** environ. Cette sécrétion entraîne une **sécrétion pulsatile de la FSH & LH**.

Le déclenchement de la puberté chez la femme (7-10 ans) est dû à l'**apparition progressive** et l'**augmentation** de la **fréquence pulsatile** de sécrétion de **GnRH** au niveau de l'éminence médiane hypothalamique, et qui permet le **maintien** du **cycle menstruel** à l'âge adulte.

Toute altération de la pulsatilité amène des csq que le fonctionnement du cycle menstruel :

- Sécrétion **continue** de GnRH = **arrêt total** des sécrétions de LH & FSH
- Sécrétion pulsatile toutes les **90 minutes** = sécrétion de **LH & FSH**

Cependant il existe **une variation de la pulsatilité** au cours du cycle :

- il y a une **accélération** pendant la phase folliculaire
- elle atteint son **pic** lors de l'ovulation (1 pulse/60min)
- en phase lutéale, la fréquence **ralentit**

Petit point clinique :

- ✓ Dans une situation stressante le SNC va envoyer des **signaux** aux centres hypothalamiques et la **pulsatilité** de la GnRH va se **réduire** → la LH et la FSH ne seront plus sécrétées : **arrêt du cycle**.
- ✓ Chez des femmes très sportives, les sécrétions d'**endorphines** inhibent la douleur. Ces endorphines **inhibent** aussi les stimulations électriques des neurones à **GnRH**, entraînant un **arrêt des sécrétions hypophysaires** de LH & FSH et une mise au **repos du cycle**. Les sportives ont souvent des troubles du cycle avec absence de règles.

Comme chez le garçon, dans les **6 premiers mois** de la vie survient une **vague néo-natale ou mini-puberté** chez le bébé fille. Sous l'action d'une augmentation de FSH & LH, il y a une augmentation transitoire de l'œstradiol.

- *Sécrétion pulsatile transitoire de la GnRH*
- *Qui stimule les gonades & entraine chez la fille de petites*

sécrétions d'œstrogènes avec parfois de petites poussées mammaires.

Aparté sur la leptine :

C'est l'hormone de la **maigreur** sécrétée par le tissu adipeux. Ce dernier est plus important chez la femme que chez l'homme (On a besoin de plus de gras pour assurer la gestation, la croissance foetal & l'allaitement) #sexebras

C'est une **hormone polypeptidique** qui appartient à la famille des cytokines. Elle agit au niveau de l'hypothalamus & exerce 2 rôles : entraîne une **sensation de satiété, bloque l'appétit** & stimule la **sécrétion pulsatile de GnRH**.

La leptine agit **indirectement**. C'est à dire qu'elle intervient sur un neurone intermédiaire (**le neurone à kiss peptide**). Cela va engendrer une sécrétion pulsatile de GnRH, les sécrétions de LH & FSH, l'ovaire va être stimulé, l'oestradiol va être sécrété etc...

Au moment de la puberté, il faut que la jeune fille ait un tissu adipeux en quantité suffisante pour permettre une sécrétion suffisante de leptine pour déclencher les pulses de GnRH et ainsi déclencher le cycle.

2nd aparté sur le neurone à kiss peptide :

C'est un neurone à proximité de l'hypothalamus. Il va intégrer tous les signaux **exogènes & endogènes** et **contrôle l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (rien que ça)**. Ce neurone sécrète la **kiss peptide (=Kiss1)** qui est une neurohormone qui va agir sur le neurone de la GnRH via son **récepteur membranaire à Kiss1 : GPR54**

GPR54 est un récepteur à protéine G (#Gilson) qui va intervenir via une protéine G qui va stimuler l'adénylate cyclase & former de l'AMPc

🌟 Petit point clinique :

Comme chez la femme, les endorphines vont agir sur le neurone à kiss peptide en l'inhibant ce qui va inhiber la sécrétion de GnRH, donc inhiber la sécrétion de LH, donc inhiber la synthèse de stéroïdes & donc le cycle. Ce système fonctionne dans les 2 sexes.

Chez la lapine : Elle ovule à la vue du mâle. En le voyant elle stimule la sécrétion de mélatonine qui va stimuler le neurone Kiss1 etc ce qui emmène à l'ovulation qui lui donne envie de s'accoupler. #chagasse

Ce neurone est influencé par le stress, l'alimentation, la température, la lumière (active), le sport, les stéroïdes sexuels.

Environnement/Leptine → Neurone à Kiss-peptide → Neurone à GnRH → sécrétion pulsative → Pulses de LH & FSH → Cycle démarre

Le neurone à kiss peptide c'est **LE** neurone intégrateur concernant la reproduction ++

E. La théorie bi-cellulaire :

2 hormones gonotropes (LH & FSH) ayant 2 cellules cibles (Thèque interne & Granulosa)

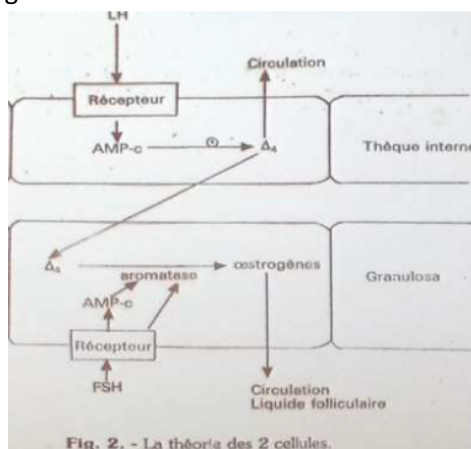
LH → Thèque interne → stéroïdogénèse → fabrication d'androgène (Δ -4-androstenedione)
FSH → Granulosa → Stimulation aromatasase → Transforma° des androgènes en oestrogènes

La théorie bi cellulaire se retrouve aussi chez l'homme.

Les cellules de la granulosa vont se multiplier & grossir. **Cette prolifération se fait sous l'effet des œstrogènes** qui joue ici le rôle de

facteurs de croissance (autocrine/paracrine). Tout ceci permet la maturation folliculaire.

Au 13^{ème} jour, les cellules de la Granulosa vont **exprimer des Rc à la LH**, ce qui va leur permettre d'atteindre leur **degré ultime de différenciation**, assurer la stéroïdogénèse, devenir des Grandes cellules Lutéales et sécréter la progestérone.



Recette pour produire des œstrogènes :

Ingrédients :

- Androgènes provenant de la thèque interne stimulées par la LH
- L'Aromatase pour aromatiser en œstrogènes stimulées par la FSH

- **Les cellules de la thèque interne expriment en PERMANENCE, tout le long du cycle menstruel, des récepteurs à la LH et donc fabriquent des androgènes ++**
- Les cellules de la granulosa expriment à partir du stade de follicules antraux des récepteurs à la FSH, elles vont donc exprimer

l'aromatase. **Les androgènes pourront être aromatisés en œstrogènes.**

VI. La stéroïdogénèse

Rappel :

Thèque interne = androgène

Granulosa = œstrogènes

Petites & Grandes cellules lutéales = œstrogènes & progestérone

Ce qui permet de faire passer la cellule de la granulosa en cellule lutéale est l'expression de **récepteurs membranaire à la LH**. Une fois cette étape réalisée, la cellule va **sécréter de la progestérone** en plus des œstrogènes. Avant cette étape il n'y avait pas de **stéroïdogénèse** à proprement dit, la cellule ne faisait qu'**aromatiser** la testostérone en œstrogène.

La progestérone & l'œstradiol pénètrent passivement la membrane plasmique & se lient à leurs récepteurs nucléaires.

Le **complexe hormone-récepteur** constitue un facteur de transcription qui va venir se fixer sur un élément de réponse à cette hormone stéroïdienne présent sur le promoteur des gènes cibles. Il va déclencher la **transcription du gène** pour finir par permettre la **synthèse des protéines** correspondantes responsables de l'effet biologique considéré.

☞ Leydig est capable d'aromatiser les androgènes en œstrogènes

VII. L'évolution de l'endomètre

L'endomètre est l'épithélium qui est à la surface de la cavité utérine. C'est un **organe cible des hormones stéroïdiennes**.

- ✓ On commence au moment juste après les menstruations, l'endomètre est totalement **abrasé**.
- ✓ Sous l'effet des **oestrogènes**, on va avoir une **régénération de l'épithélium** utérin
- ✓ **Des glandes apparaissent & la vascularisation augmente**, tout ceci se fait uniquement sous l'effet des **oestrogènes** (on est en phase folliculaire doc pas de proG). On a une multiplication cellulaire, une prolifération et une augmentation de la vascularisation jusqu'au 14^{ème} jour. **Cet endomètre ne sécrète pas encore**.
- ✓ Le pic de LH entraîne la formation du **corps jaune**, qui sécrète de la **progestérone** en plus de l'oestradiol.

→ **La progestérone stoppe la prolifération de l'endomètre, elle a un rôle anti-prolifératif ++ & pro-sécrétoire.**

→ **Elle va transformer l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire (=nidatoire +++)**

Si à ce moment (21^{ème} jour) un œuf passe par là, il pourra tranquillement s'implanter et évoluer.

- ✓ Au 26^{ème} jour, s'il n'y a pas eu fécondation & donc pas de signal embryonnaire (HCG) qui maintient le corps jaune, celui ci a involué. **L'oestradiol & la progestérone vont chuter**, l'endomètre va disparaître. Les vaisseaux vont subir une **vasoconstriction** et l'endomètre va se nécroser. S'en suit une **vasodilatation** qui va libérer l'endomètre nécrosé et tout ceci va constituer les **menstruations**.

Comme promis j'ai attendu les réponses du prof avant de vous mettre à jour la fiche (du coup allez y jeter un coup d'œil). J'espère qu'elle vous a plu. Ne lâchez rien, tout peut se jouer maintenant, vraiment ! Et faites les annales ++

De gros poutoux à Chloé, bien sûr, à Roxane, je crois en toi lâche rien, à mes fillotes Fanny & Matilde. A mes fillot(e)s officieux Iris, Sarah et Devit (soit prêt pour un bizutage de l'espace, on ne rachète pas la BDR si facilement)

Et un bisou au meilleur parrain de l'univers, Julien ♥