

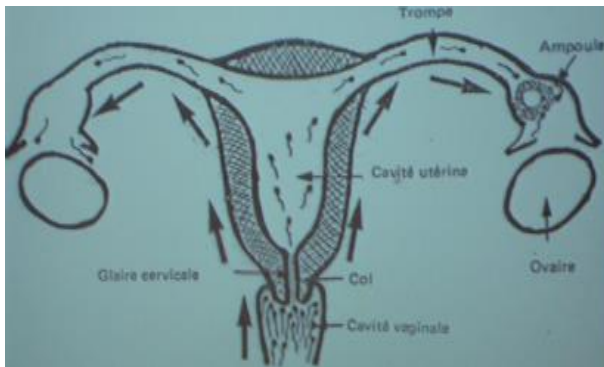
# APPAREIL GENITAL FEMININ

## Introduction

- L'AGF : (2 différences essentielles avec l'AGM)

⇒ Siège de la **fécondation**, de l'**implantation**, de l'**embryogénèse**, du **développement foetal** et de la **parturition**.

⇒ Mode de fonctionnement : **cyclique**, **discontinu** et **limité dans le temps**



- ✓ Les **gonades** sont les **ovaires**.
- ✓ L'**ovocyte émis par l'ovaire** (à partir du follicule de De Graaf) sera capté par la trompe.
- ✓ La **fécondation** a lieu dans le **1/3 ext de la trompe**.

- Fonctions de l'AGF :

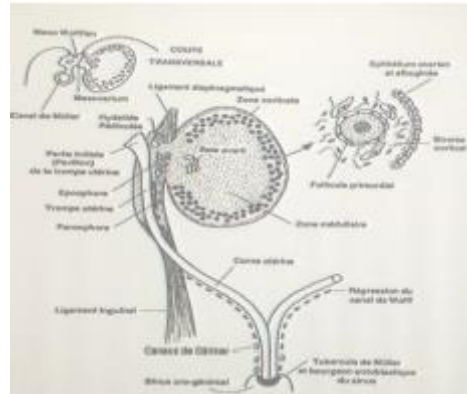
⇒ Production des ovocytes et des hormones sexuelles (gonade)  
⇒ Réactions sexuelles et orgasmes  
⇒ Transit des Spermatozoïdes et fécondation  
⇒ Préparation de l'endomètre à la nidation  
⇒ Migration du zygote et nidation  
⇒ Grossesse  
⇒ Parturition

## La différenciation sexuelle féminine

- A 8-9 semaines : La gonade se différencie dans le sens de l'ovaire ;

⇒ **Zone médullaire** : Les cordons sexuels **régressent**. Il va rester uniquement des **vaisseaux**, des **nerfs** et du **TC**.

⇒ **Zone corticale** : Les cordons sexuels **persistent**. On va y retrouver les **cellules germinales**.



- ✓ Les **canaux de Wolff régressent** (Absence de testostérone)
- ✓ Les **canaux de Müller se développent** (Absence d'AMH)
  - La fusion des 2 canaux de Müller donneront :
    - Les trompes
    - L'utérus
    - Le col utérin
    - Les **1/3 int** du vagin
- ✓ Les **2/3 ext** du vagin proviennent du **Sinus Uro-Génital** (ou plaque vaginale)

## La fonction ovarienne

- L'unité fonctionnelle de l'ovaire :

→ **Le follicule ovarien**

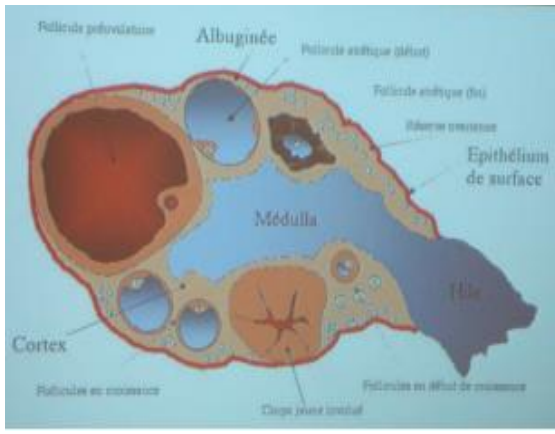
- La maturation du follicule a pour but d'assurer la maturation de la cellule germinale :

→ **L'ovogenèse et la folliculogénèse sont intimement liées**

- Sur une coupe d'ovaire :

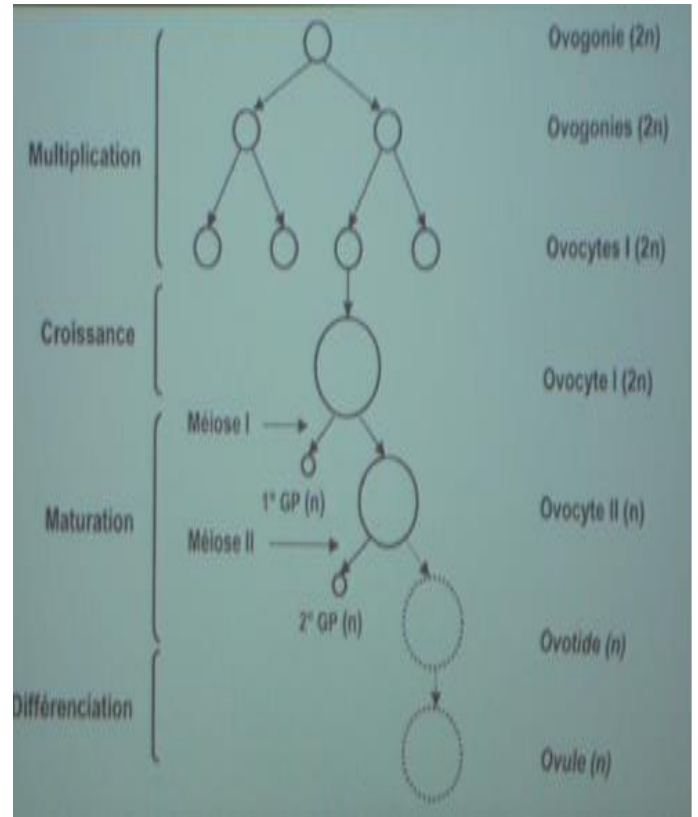
- ✓ On peut voir des follicules **à tous les stades** (→ Même le follicule pré-ovulatoire ++)
- ✓ Les structures **folliculaires** sont à la **périphérie**
- ✓ La **médulla** (TC + Nerfs + Vx) est en contact avec le **hile**
- ✓ La **réserve ovarienne** est composée des follicules **primordiaux et primaires quiescents**

(=> On détermine leurs nombres pour évaluer la fertilité d'une femme)



## Ovogenèse

- **Multiplication** : Réduite et limitée dans le temps. Concerne les **ovogonies** :
  - **S'arrête** vers le 7-8<sup>ème</sup> mois de la vie intra-utérine (= Une femme naît avec son stock **acquis et définitif** d'ovogonies)
  - Vont se bloquer au stade **diacinèse** de la **prophase I**
- **Croissance** : Importante. Concerne l'**ovocyte I** (environ 100 microns).
  - Nécessaire pour les 7 premiers jours du développement embryonnaire (ARNm ++)
- **Méiose** : Incomplète, discontinue et prolongée dans le temps :
  - **Avant la naissance** : transformation des ovogonies en ovocyte I **bloqués** en diacinèse de **prophase I**
  - **Lors du pic pré-ovulatoire de LH** : Fin de la méiose I. Début de la méiose II qui **se bloque** en **métaphase II** (L'ovocyte expulsé n'a donc pas achevé sa méiose)
  - **Seule la fécondation** permettra d'achever la méiose de l'ovocyte (vague calcique ++)
- **Différenciation** : Inexistante

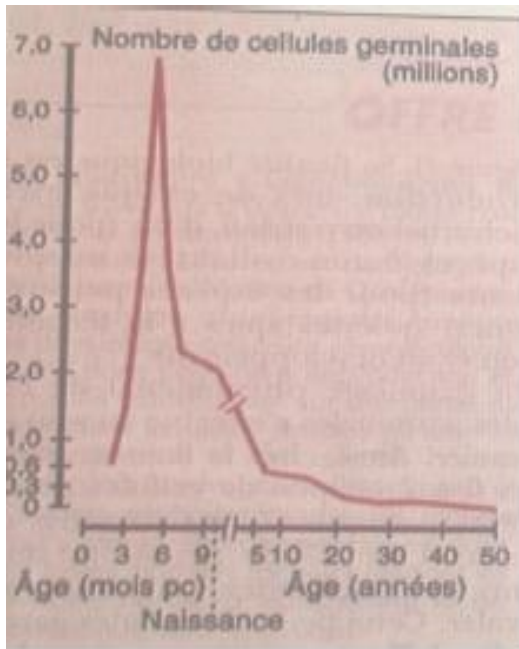


## L'atrésie

- **A n'importe quels stades** (même le follicule préovulatoire) de la maturation folliculaire, une très grande **majorité** des cellules germinales (**99%**) vont évoluer vers l'atrésie (apoptose ++)
- L'atrésie est un phénomène **continu** qui **commence** dès la vie fœtale :
  - **7-8<sup>ème</sup> mois vie fœtale** : 7 millions
  - **A la naissance** : 1 million
  - **A la puberté** : 400 000
  - **Ménopause** : < 1000
  - **Fin de ménopause** : 0
- Une femme a environ **450 ovocytes ovulatoires** au cours de sa vie. **Après 42ans**, il est très dur pour une femme d'avoir des enfants. (→ Période restreinte pour avoir des enfants ++)
- **La pilule n'a aucun effet** sur le phénomène d'atrésie (= Atrésie indépendante du contrôle hypophysaire)
- Le follicule **meurt** par arrêt de la prolifération par apoptose des cellules de la granulosa, par

fragmentation de la membrane basale, par pertes des jonctions perméables entre la granulosa, par réduction de la vascularisation de la thèque et par **déséquilibre du rapport : facteur de survie / facteur d'atrésie**

- Situation pathologique où l'atrésie est accentuée → **insuffisance ovarienne précoce** (de cause génétique ou radio-environnemental)



## Ovogenèse vs Spermato-genèse

### ❖ Gamètes

	<u>Spermatozoïde</u>	<u>Ovocyte</u>
<u>Différenciation</u>	+++	inexistante
<u>Mobilité</u>	mobile	immobile
<u>Cytoplasme</u>	Pauvre en cytoplasme	Riche en cytoplasme (ARNm++)
<u>Contour</u>	Cellule isolée	Cellule entourée d'enveloppes (Cumulus, zone pellucide)
<u>Maturation nucléaire</u>	Complète, continue, rapide	Incomplète, discontinue, prolongée dans le temps

### ❖ Cinétique

	<u>Spermatogénèse</u>	<u>Ovogénèse</u>
<u>Durée</u>	Très brève (74 jours)	Très longue (jusqu'à 40 ans)
<u>Rendement</u>	1 spermatocyte 1 → 4 gamètes	1 ovocyte 1 → 1 gamète
<u>Pool de gonies</u>	Renouvelé	Fixe
<u>Nombre de gamètes</u>	Elevé	Faible (450 max)
<u>Production</u>	Régulière, permanente après la puberté	Cyclique, limitée dans le temps (puberté – pré ménopause)

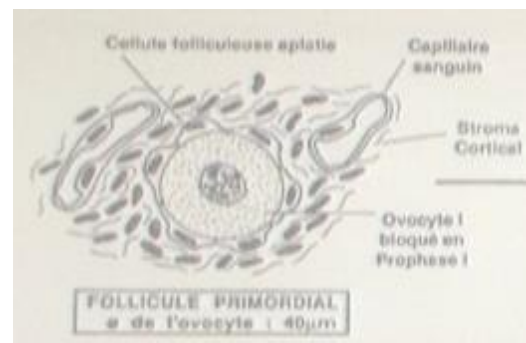
## La folliculogénèse

- Elle permet :
  - ✓ **La maturation ovocytaire**
  - ✓ **La stéroïdogénèse** (les cellules somatiques folliculeuses fabriquent les hormones ovariennes)

Remarques : Sertoli ⇔ Granulosa  
Leydig ⇔ Thèque interne

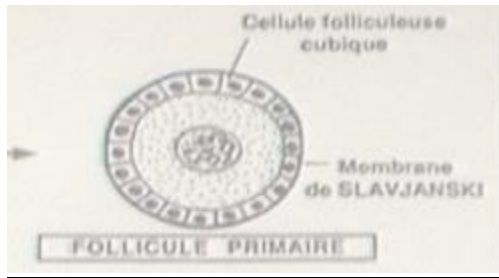
- Les stades de la folliculogénèse :

- ✓ **Le follicule primordial**



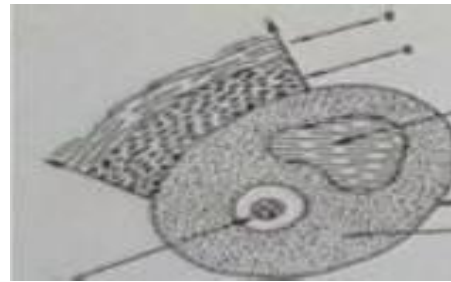
- Ovocyte I bloqué au stade diacinèse de prophase I
- Ovocyte entouré de **moins de 10 cellules folliculeuses aplaties**

### ✓ Le follicule primaire



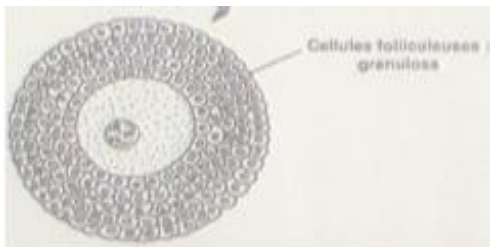
- Ovocyte I tjs bloqué en prophase I
- Les cellules folliculeuses se multiplient et s'épaississent  
→ Deviennent **cubiques**
- Apparition de la **membrane de Slavjanski** autour des cellules folliculeuses (⇔ Équivalent de la BHT chez l'H)

### ✓ Le follicule secondaire antral



- Apparition de la **cavité antrale** (liquide contenant des stéroïdes et peptides produit pas les cellules de la granulosa)
- **Augmentation** du liquide folliculaire → **Augmentation de la taille** du follicule (Taille maximal atteinte au stade de follicule pré-ovulatoire de De Graaf)
- **Apparition** cellules de la **thèque externe**

### ✓ Le follicule secondaire



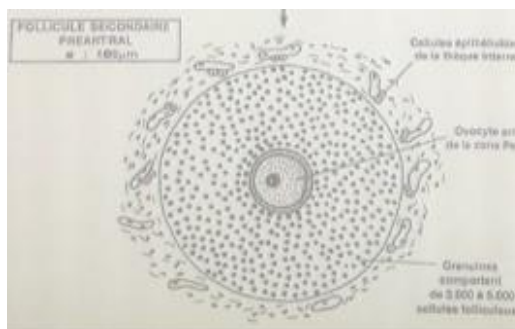
- Ovocyte tjs bloqué en PI
- Les cellules folliculeuse prolifèrent et se différencient ++. On les appelle alors :  
→ **Cellules de la granulosa (Rc FSH)**

### ✓ Le follicule pré-ovulatoire de De Graaf



- **Massif des cellules de la granulosa** qui entourent le liquide folliculaire
- Les cellules folliculeuses qui **entourent** l'ovocyte sont appelées **le cumulus proliger** (ou cumulus oophorus)
- Cependant, la couche de cellules la plus **interne** qui **entoure** l'ovocyte est la **Corona Radiata** (cellules du cumulus les plus différenciées)

### ✓ Le follicule secondaire pré-antral

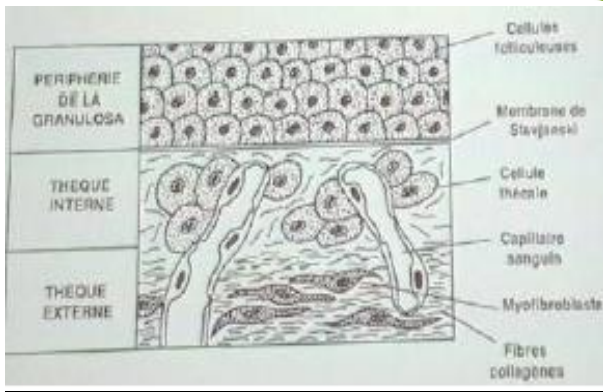


- Ovocyte tjs bloqué en PI
- Apparition des **cellules de la thèque interne (Rc LH / fabrication androgènes ++)** à la périphérie des cellules de la granulosa
- Apparition de la **ZP**
- L'ovocyte est à ce stade entouré de la **zone pellucide** : ce n'est **pas** une membrane mais une **MEC** !

→ Les cellules de la granulosa, les cellules du cumulus, les cellules de la corona radiata ont la **même origine** !! (Issue des cellules folliculeuses initiales)

→ Sur un follicule pré-ovulatoire, on retrouve de l'extérieur vers l'intérieur :

- Cellules de la **thèque externe** (Pas de fonction hormonale)
- Cellules de la **thèque interne** (stéroïdogénèse ++)
- Membrane basale de **Slavjanski**
- Cellules de la **granulosa**
- **Corona Radiata**
- **ZP** (puis mb et cyto ovocyttaire)



## L'ovulation

### • Les deux périodes de la folliculogénèse :

#### → FSH indépendante = L'initiation :

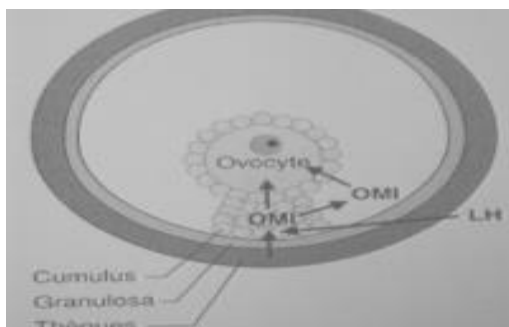
- Jusqu'au stade de follicule **pré-antral**
- Indépendante du contrôle hypophysaire
- **Aléatoire**
- Aucun effet de la pilule → Epuisement de la réserve ovarienne

#### → FSH dépendante :

- A partir du follicule **pré-antral/antral**
- Les cellules de la **granulosa** ont proliféré et se sont différenciées → beaucoup de récepteurs à la FSH → Contrôlée par l'hypophyse
- Effet de la pilule

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

## Les OMI (inhibiteurs de la méiose ovocytaire)



- Ils sont sécrétés par les cellules de la **granulosa**, du **cumulus** et de la **corona radiata**.
- Ils passent à travers les **gap-jonctions** de ces cellules
- **Pic de LH** → Rupture des **Gap-jonctions** → Reprise de la méiose par « libération du frein »

- Pic de LH → Rupture des GJ → Reprise de la méiose I → Achèvement de la méiose I :

→ **Expulsion du 1<sup>er</sup> GP** (n K et 2n ADN = Identique sur le plan de l'ADN et des K à l'ovocyte II) dans l'espace **péri-vitellin** (espace entre la Zp et la mb ovocytaire). Le GP1 se trouve **en dehors du follicule pré-ovulatoire** (on ne le retrouve pas ds le follicule pré-ovulatoire car l'ovocyte termine sa méiose au moment de l'ovulation (et pas avant) => on retrouve donc le GP1 dans l'espace péri vitellin pendant/après l'expulsion de l'ovocyte)

→ **Blocage** de l'ovocyte II en métaphase

- 24 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)

- 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 expulsion de l'ovocyte → Follicule déhiscent **envahi de vaisseaux** → Création du **corps jaune** (vascularisé, cholestérol ++, sécrétion **progestérone** et **œstradiol**) :

- ✓ Thèque interne ⇔ **Petites cellules lutéales**
- ✓ Granulosa ⇔ **Grandes cellules lutéales**

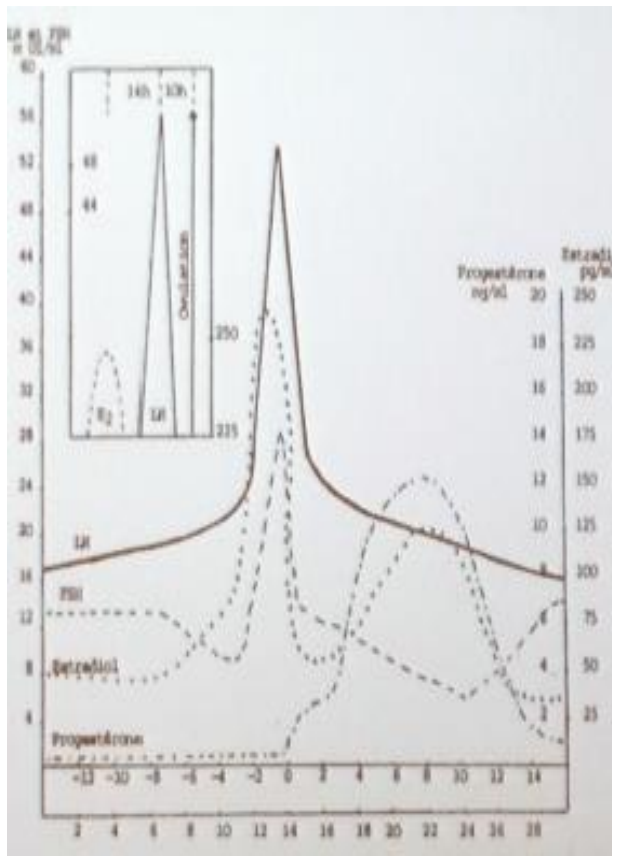
- **Corps jaune** → Sécrétion **maximale** de progestérone au **21<sup>ème</sup> jour** (=transformation endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire **apte à la nidation**)

### • Mécanismes contribuant à la rupture folliculaire et à l'ovulation :

- ⇒ **Augmentation** du liquide folliculaire (→ Vasodilatation + œdème du follicule)
- ⇒ **Augmentation** de la **pression osmotique** à l'intérieur de la cavité folliculaire (dû à la sécrétion d'**acide hyaluronique** par les cellules de la **granulosa**)

- ⇒ Sécrétion de l'**activateur du plasminogène** par les cellules de la **granulosa** (→ rupture du revêtement ovarien)
- ⇒ Le **pic de LH** → **Rupture** des jonctions perméables (**gap-jonctions**) entre les cellules folliculeuses et l'ovocyte
- ⇒ **Vasoconstriction** de l'apex entraînant une **ischémie** et une **nécrose de l'apex**
- ⇒ 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**

## Le cycle menstruel



### • Au niveau hypophysaire :

#### - La LH :

- Un niveau de sécrétion **basale** (thèque **interne** → stimule la **stéroïdogénèse**)
- **Pic pré-ovulatoire** (J12-13) (→ permis par **pic d'œstradiol**)

#### - La FSH :

- **Augmente** jusqu'à **J7**
- Puis elle **baisse** (→ Fait que la femme est une espèce **mono-ovulante**)
- Ensuite elle fait un petit **pic** (d'origine inconnue)
- Après elle **chute** → Elle **baisse** jusqu'à **J24**
- Et enfin, elle **remonte** dès **J24** (→ **recrutement des follicules**)

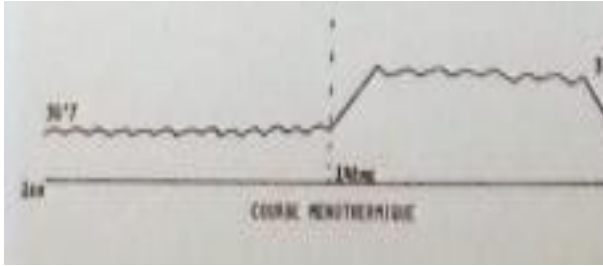
### • Au niveau ovarien :

#### ➤ L'œstradiol (ou E2 ou estradiol 17 bêta) :

- Elle **augmente** en phase **folliculaire** jusqu'à un **pic** (pic d'œstradiol → pic de LH → ovulation)
- Puis elle **baisse**
- Et enfin **remonte** en phase **lutéale**

#### ➤ La progestérone :

- Elle possède un taux quasiment **nul** en phase **folliculaire**
- **Augmente** environ **24h avant l'ovulation**
- Continue à augmenter pour arriver au **sommet** de sa concentration à **J21** (= sommet de la **cloche** → Endomètre **apte à la nidation**)
- Elle **stimule** les centres **thermorégulateurs hypothalamiques**
- Elle **inhibe** la sécrétion pulsatile de **GnRH**



- **La courbe ménothermique :**
  - Décalage thermique d'au moins **0.4 degrés** pendant la phase **lutéale** (à partir de l'ovulation) → Due à l'effet **thermorégulateur de la progestérone**
  - Seul moyen clinique **simple** pour savoir s'il y a eu **ovulation** (tester la qualité de la phase lutéale)
  - Le plateau thermique doit être **supérieur à 12 jours** (sinon corps jaune altéré)
  - **Chute** de la T°C au moment des **menstruations**

## Régulation de la folliculogénèse

- **Régulation ENDOCRINE :**

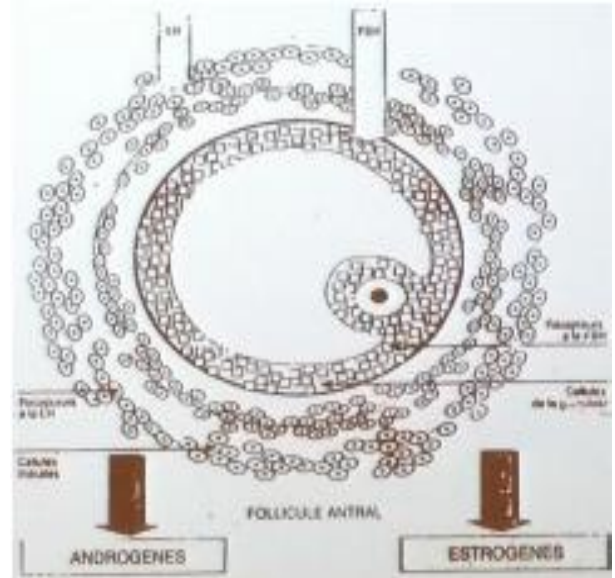
- ➔ **La théorie bicellulaire :**

- ❖ **La LH :**

- **Récepteurs** sur les cellules de la **thèque interne**
- Stimule la stéroïdogénèse → synthèse d'androgènes. L'androgène ovarien = La delta 4 androstendione (et non la testostérone) => **Stéroïde lipophile**
- Régule l'**ovulation** (par son pic) et le **corps jaune**

- ❖ **La FSH :**

- **Récepteurs** sur les cellules de la **granulosa**
- Stimule l'expression de l'**aromatase** (**transforme les androgènes en œstrogènes**) des cellules de la granulosa :
  - ➔ Synthétisent les **œstrogènes** qui sont essentiels pour la **prolifération du follicule**
  - ➔ Transforme de la **testostérone** en **œstradiol**
  - ➔ Transforme la **delta 4 androstendione** en **estrone (E1)**

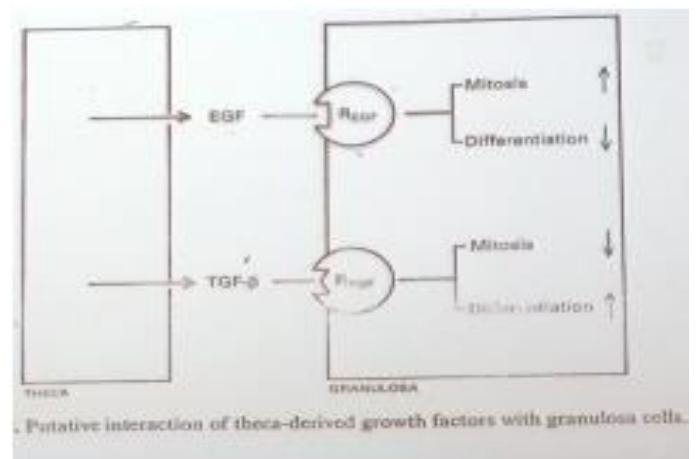


- **Régulation PARACRINE :**

➔ Via des **facteurs de croissance** et des **cytokines**

Il y a une communication intercellulaire entre la theque **interne** et la **granulosa** :

- Facteurs secrétés par la cellule de la theque **interne** agissant sur les cellules de la **granulosa** :
  - **EGF** (facteur de croissance) : Stimule la **prolifération** (mitose) et freine la **différenciation**
  - **TGF-béta** (facteur de différenciation) : Freine la **prolifération** (mitose) et stimule la **différenciation**



- **Facteurs agissant sur la survie, la prolifération et la différenciation des cellules de la granulosa (juste pour indication, ne pas apprendre) :**

Tableau II  
FACTEURS PEPTIDIQUES ET STÉROÏDIENS CAPABLES DE MODULER LA SURVIE, LA PROLIFÉRATION ET LA DIFFÉRENCIATION DES CELLULES DE LA GRANULOSA

	Facteurs stimulants	Facteurs inhibiteurs
Survie	FSH, LH insuline, IGF EGF, TGF- $\alpha$ FGF activine interleukine-1 laminine progestérone	IGFBP <sup>(2)</sup> follistatine <sup>(2)</sup> TGF- $\beta$ interleukine-6 TNF- $\alpha$ , Fas ligand interféron $\gamma$ GnRH androgènes
Prolifération	FSH insuline, IGF EGF, TGF- $\alpha$ FGF activine TGF- $\beta$ interleukine-1 TNF- $\alpha$ laminine œstrogènes	IGFBP <sup>(2)</sup> follistatine <sup>(2)</sup> TGF- $\alpha$ TGF- $\beta$ interleukine-6 interféron $\gamma$
Différenciation <sup>(1)</sup>	FSH, LH insuline, IGF activine <sup>(3)</sup> TGF- $\beta$ laminine œstrogènes androgènes	IGFBP <sup>(2)</sup> follistatine <sup>(2)</sup> inhibine <sup>(3)</sup> EGF, TGF- $\alpha$ FGF TGF- $\beta$ interleukine-6 TNF- $\alpha$ androgènes

- A noter aussi :
  - **AMH** → freine la prolifération
  - **WT1** → freine la prolifération
  - **GDF9** → stimule la prolifération

- **Communication jonctionnelle :**

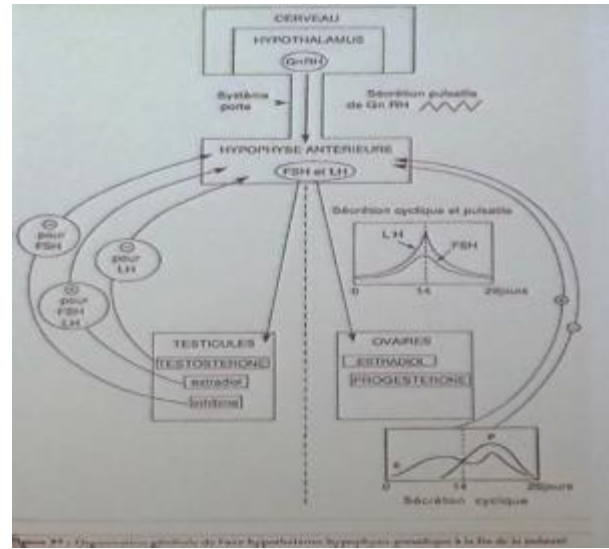
➔ **Blocage (GJ CR/Ovocyte ++)** + reprise de la méiose (pic de LH)

➔ **Synchronisation des cellules entre elles**

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

- **CR / Ovocyte**
- **Granulosa / Granulosa**
- **Cumulus / Cumulus**
- **Thèque / Thèque**

## L'axe hypothalamo-hypophysaire



- La sécrétion de **GnRH (LHRH)** est **discontinue et pulsatile** :

➔ **Apparaît** la nuit vers 7-8ans, puis pendant **tout le nycthémère** (pdt 24heures) vers 9, 10,11ans...

➔ L'augmentation ou la diminution de la sécrétion de GnRH modifie le profil de la sécrétion pulsatile de la LH et de la FSH

- **Neurone à kisspeptides : centre intégrateur et gardien des neurones à GnRH :**

➔ Ces kisspeptides sont des peptides sécrétés par les **neurones kiss 1 (kiss one neuron)**. Ils vont agir sur le Récepteur **GPR54** sur le neurone à GnRH

➔ Ce neurone **kiss 1** est un **centre intégrateur**. Il va **augmenter** (par l'intermédiaire du kisspeptide) l'amplitude et la fréquence des pulses de GnRH

➔ **Facteurs** modulant l'activité du **kiss 1** : la leptine (+), la mélatonine (?), le stress (-), l'environnement (+/-), les stéroïdes sexuels (+/-), d'autres facteurs...

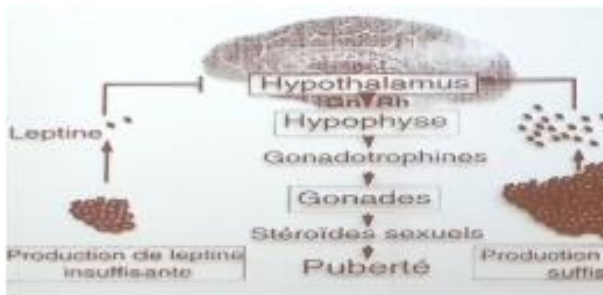
→ Toute altération du kiss one aura des répercussions sur la sécrétion de GnRH et donc des répercussions sur le cycle menstruel (Kiss one neurone => Neurone à GnRH (hypothalamus) => LH et FSH (Hypophyse) => Granulosa et thèque interne (ovaire)) :

- **Stimulation du kiss 1** → Sécrétion davantage de kisspeptide → stimulation du neurone à GnRH → Augmentation des pulses de GnRH
- **Inhibition du kiss 1** → Sécrétion de moins de kisspeptide → Inhibition du neurone à GnRH → Inhibition des pulses de GnRH

### ▪ La leptine :

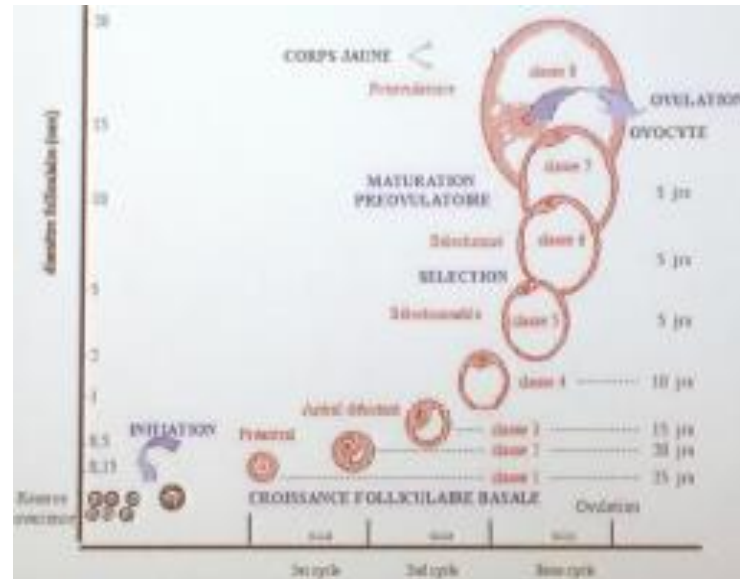
- Sécrétée par le **tissu adipeux (tissu gras)**
- Stimule la **satiété** (diminue l'appétit)
- Stimule la sécrétion pulsatile de **GnRH**

Chez la fille/la femme, une certaine quantité de masse grasseuse est **indispensable** pour **démarrer la puberté** et pour **maintenir les cycles menstruels**.



- L'alimentation en termes **d'apport calorique** modifie la sécrétion pulsatile de GnRH
- L'inhibine sécrétée par les cellules de la **granulosa** exerce un rétrocontrôle **négatif** sur la **FSH**
- L'estradiol à **forte dose** → Rétrocontrôle **positif** sur la **LH** (Pic d'estradiol → Pic de LH)

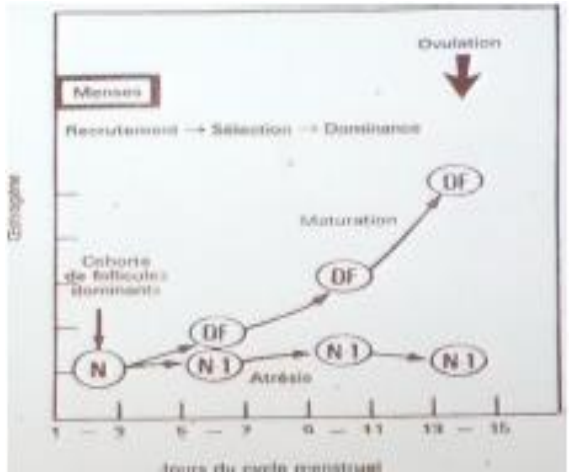
## La sélection du follicule dominant



### La phase FSH dépendante (3cycles) :

- **3 mois** avant le cycle considéré, il y a la sélection d'une cohorte 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<sup>ème</sup> cycle, il y a une **baisse** du taux de **FSH** (à 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<sup>ème</sup> 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)



- *Remarque : DF = follicule dominant / N-1 = Les autres follicules qui vont s'atrophier*

➔ C'est pour cela que la femme est considérée comme une espèce **mono-ovulante**

