

Appareil génital féminin

I-Généralités

-Différences par rapport à l'AGM :

- Siège de la fécondation, l'implantation, l'embryogénèse et du développement fœtal
- Mode de fonctionnement cyclique, discontinu et limité dans le temps ++

(!) L'homme est une espèce à fécondation interne (≠ de l'oursin)

1) Caractéristiques

- Les gonades = les ovaires
- L'unité de base = **le follicule ovarien (équivalent tube séminifère)++**:

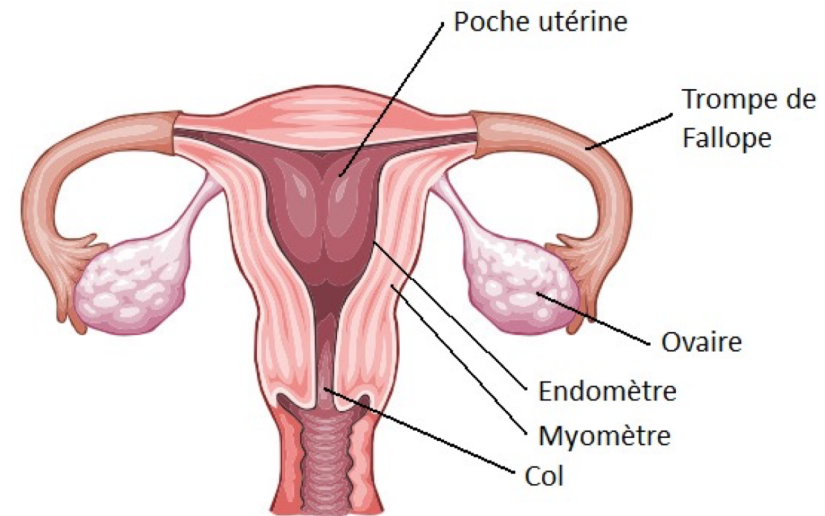
2 fonctions :

Exocrine : production de gamètes féminins : ovocyte
Endocrine : production d'hormones

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

Le contrôle par le système nerveux est important dans le sexe féminin comme dans le sexe masculin ++

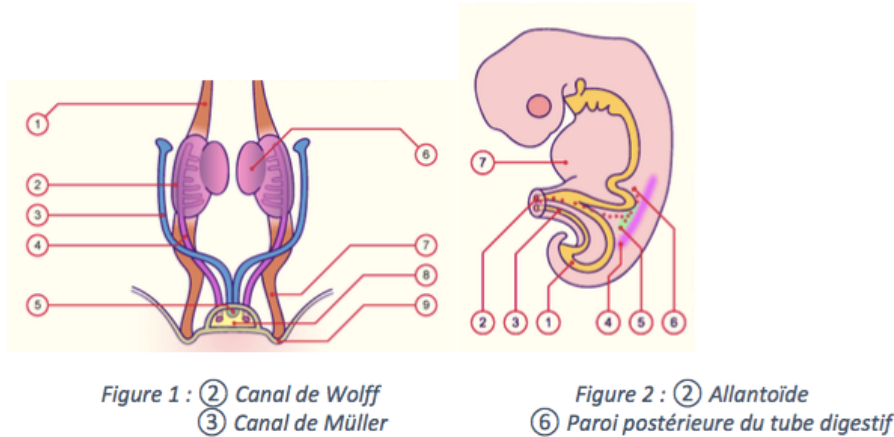
2) L'organisation anatomique de l'AGF



- **Vagin** : milieu **acide** qui fait fuir les spz qui se réfugient dans la glaire cervicale sécrétée par le col qui est alcaline
 - **Col** : glandes endocervicales **œstrogène-dépendantes**
Pic d'œstrogène vers le 11^{ème} jour : période la plus fécondante
 - **Cavité utérine** : lieu de l'implantation et de la gestation
Fonctionnement **cyclique**
- (!) Progestérone est un inhibiteur de l'implantation = contraceptif
- **Trompes** : attrape l'ovocyte expulsé + lieu de la fécondation au tiers externe

II- Période embryonnaire et fœtale

A) Stade indifférencié



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

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

Rappel : cellules somatiques : *Leydig/Sertoli/Granulosa/thèque interne*

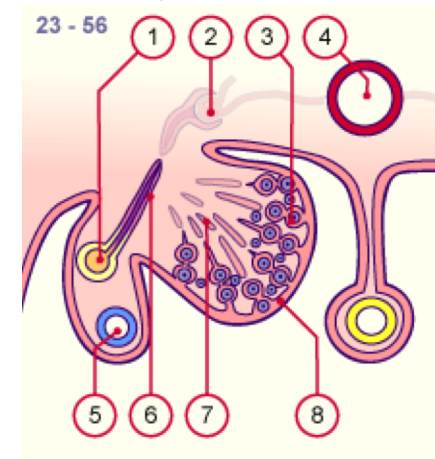
Elles migreront et se multiplieront le long de la **paroi postérieure ++** du tube digestif en direction du corps de Wolff.

B) La différenciation ovarienne

Zone corticale (cortex ovarien) : Les invaginations à partir de la crête génitale ne forment pas des logettes comme dans le testicule mais se **détachent** :

ce sont **les cordons de Valentin-Pfluger ++**

Seront colonisé par les gonocytes pour former les **follicules primordiaux**



Zone médullaire (centrale) : atrophie épithéliale et des gonocytes (reste du TC, des nerfs, des vaisseaux..)

- Régression des canaux de Wolf car **pas de testostérone**
- Persistance des canaux de Muller car **pas d'AMH** qui fusionneront dans leur partie distale/terminale pour former :
 - Le **pavillon de la trompe**
 - Les **trompes**
 - L'**utérus**
 - Le **col utérin**
 - Le **tiers postéro/supéro-interne du vagin ++**

Le reste de l'AGF :

- Les **OGE**
- Les **deux tiers inféro-externe du vagin ++**

Proviennent du sinus uro-génital qui se développe à partir de l'**épiderme** (≠ des canaux de Muller d'origine **mésenchymateuse**)

⚠ Patho :

Lors de la fusion des canaux de Muller une cloison apparaît qui se résorbera ensuite.

Dans une situation pathologique cette cloison peut rester et former un utérus **cloisonné/bifide** pouvant engendrer fausses couches à répétition, hypofertilité...

Le vagin est formé de deux parties d'origine embryologique différente ++++

III- La fonction ovarienne

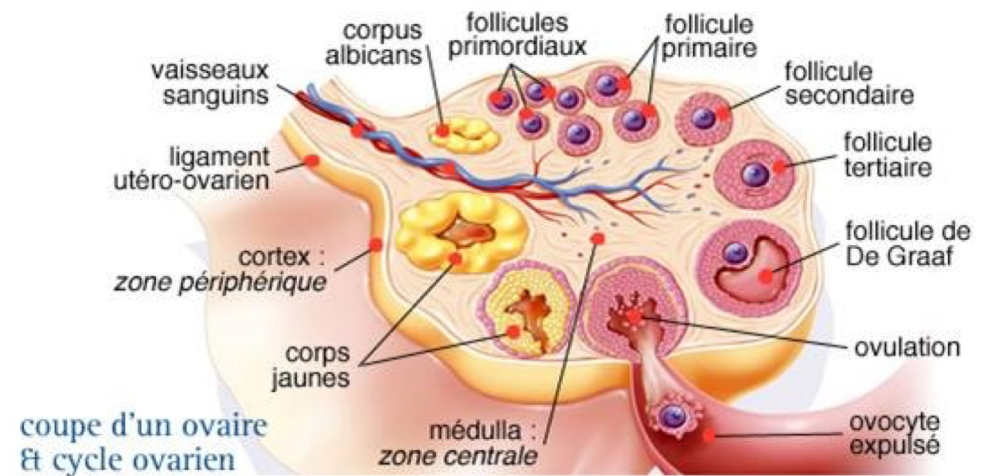
A) L'ovogénèse

Un follicule = cellule germinale entourée des 2 équivalents de Sertoli et Leydig.

400 follicules deviennent matures et expulsent un ovocyte

Sur la coupe d'un ovaire on peut observer des follicules a plusieurs stades de développement :

- **Les follicules primordiaux et primaires = réserve ovarienne** : follicules capable d'entrer en maturation pour expulser un ovocyte. Représente la capacité à être enceinte.
- **Follicules atrétiques** : a stoppé sa maturation (**n'importe quel stade++**)
- **Corps jaunes involués** : follicule ayant expulsé un ovocyte au cycle précédent
- **Follicules antraux** : en développement
- **Follicule pré ovulatoire de De Graaf** : très gros (2cm), 8mL de liquide ovocyte prêt à être expulsé et bloqué en prophase 1



Il existe une synergie entre ovogénèse et folliculogénèse +++

Les stades de l'ovogénèse ++++ :

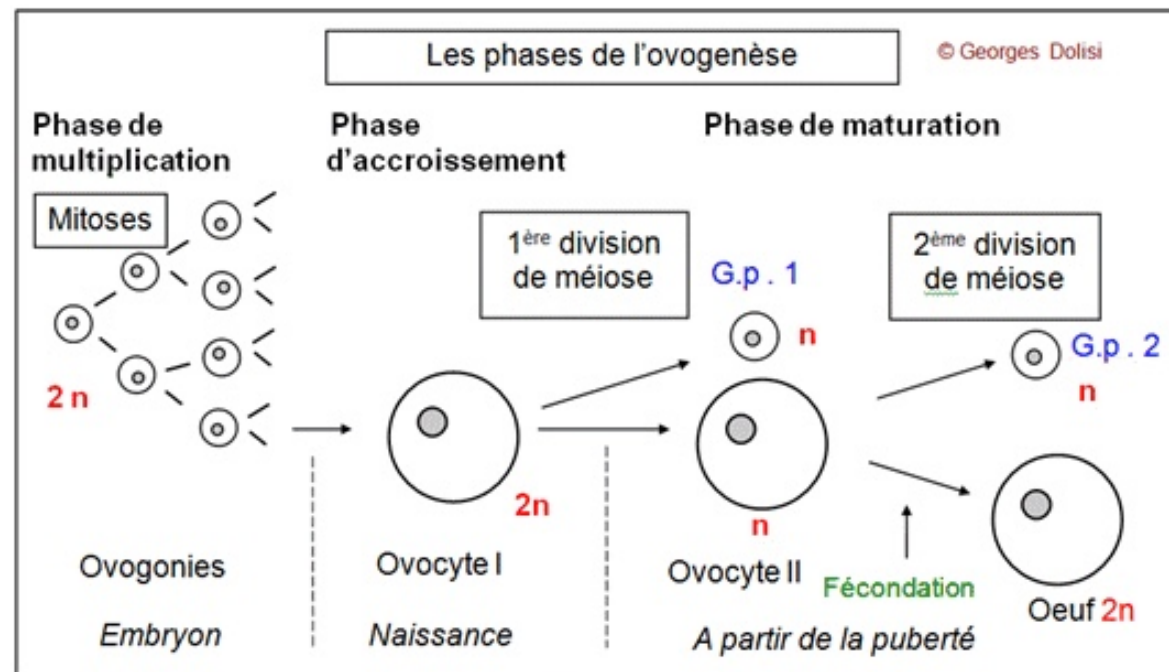
-Phase de multiplication : pour les ovogonies, **faible ++**, précoce et s'achève très vite. **A la naissance** une fille a un capital folliculaire une fois pour toute.

La réserve ovarienne commence à chuter dès le 8^{ème} mois de vie intra-utérine

-Phase de croissance : **Très importante ++**, **l'ovocyte I est la plus grosse cellule de l'organisme.**

-Phase de maturation nucléaire (méiose) : **discontinue, incomplète et lente ++**

-Phase de différenciation : **ABSENTE ++**
Il n'y a pas d'équivalent du spermatide +++



Evolution du stock d'ovocytes ++++ :

- 8^{ème} mois de vie intra utérine/ pic foetal : **7 millions d'ovogonies**
- Naissance : **1 millions d'ovocytes**
- Puberté : **400 000 ovocytes**
- Ménopause : **< 1000 ovocytes**

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

L'atrésie continue est un phénomène **indépendant** du cycle

☠ Chaque année il y a des femmes de plus de 40 ans qui accouchent mais c'est exceptionnel

(Tableau à connaître sur le bout des doigts)

	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 ✓ Immobile, 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 métaphase II ; 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 (<i>globule polaire toussa toussa</i>) ✓ Pool de gonies fixe ✓ Nombre de gamètes faible ✓ Production <u>limitée</u> à une période (puberté → ménopause) ✓ Production <u>cyclique</u>

B) La folliculogénèse

Commence à partir **d'ovocytes I** de follicules primordiaux quiescents et permet :

- La maturation ovocytaire
- La stéroïdogénèse

Stade de la folliculogénèse +++ :

Stade FSH INDépendants :

1) Follicule primordial

Ovocyte 1 bloqué en prophase 1 entouré d'une **dizaine de cellules aplaties**

Ovocyte bloqué par un frein présent dans les jonctions communicantes (cf page :7)

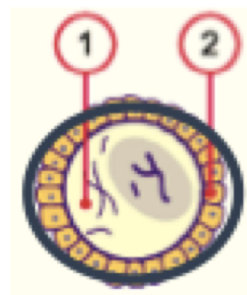
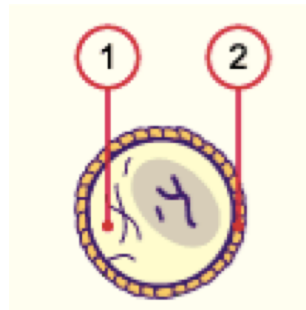
2) Follicule primaire

Les cellules folliculeuses se sont multipliées et sont devenues **cubiques**.

Elles sont recouvertes sur leur pole basale par la **membrane de Slavjanski** (\approx mb tube séminifère)

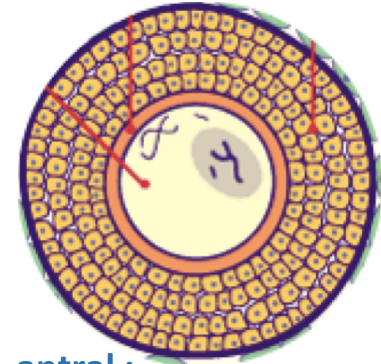
Apparition de **la zone pellucide ++**

N'est pas une membrane mais une matrice



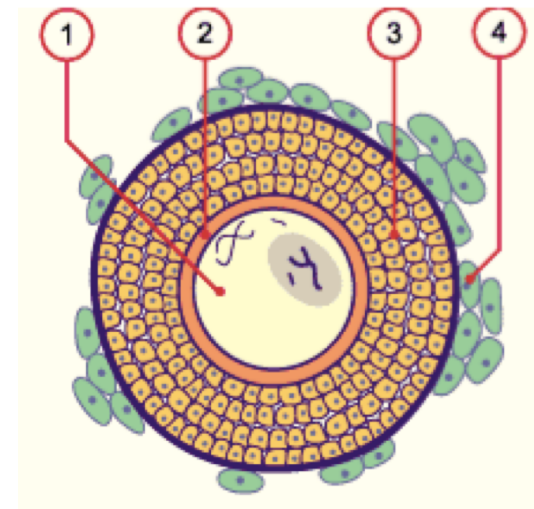
3) Follicule secondaire

Les cellules folliculeuses se **multiplient à l'extrême** puis deviennent les cellules de la **granulosa**



4) Follicule secondaire pré- antral :

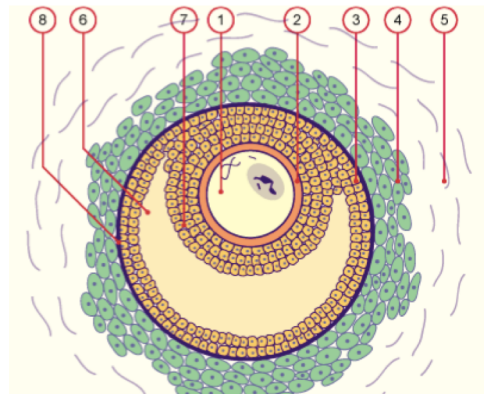
Apparition de la **thèque interne** qui assure la stéroïdogénèse : elles fabriquent des androgènes (**la Δ -4 androsténédione**)



Stade FSH dépendants :

5) Follicule cavitaire ou secondaire antral

Une cavité apparaît dans le massif des cellules de la **granulosa** (continue à se div et la cavité grandit). La **granulosa** commence à exprimer **des récepteurs à la FSH**



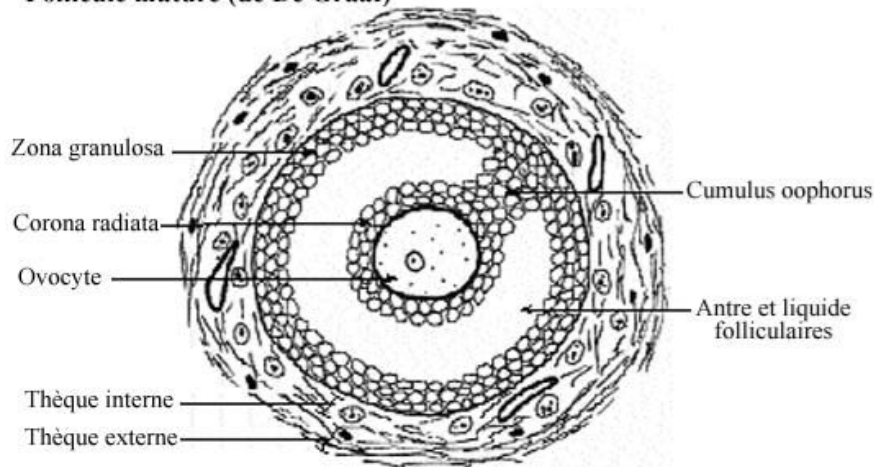
6) Follicule pré-ovulatoire de De Graaf :

Cavité antral énorme (**8 à 10 mL** de liquide folliculaire).

Le follicule fait **18 à 20 mm**.

Apparition de cellules du **cumulus proliger** (sa dernière couche entourant l'ovocyte se différencie et s'appelle la **corona radiata**).

Follicule mature (de De Graaf)



2 périodes importantes :

- ✓ **Croissance folliculaire basale** : Du stade follicule **primordial** jusqu'au follicule **pré-antral**.

Se fait spontanément, **indépendamment** de l'environnement :

FSH INdépendante

- ✓ **Croissance folliculaire terminale** : A partir du stade **antral**.

Elle est sous la régulation hypothalamo-hypophysaire, des gonadotrophines : **FSH et LH**

A partir des cellules folliculeuses on a la même origine mais on avance dans la différenciation :

Cellules folliculeuses → Cellules de la granulosa → Cellules du cumulus → Cellules de la corona radiata

+++++

⚡ Les OMI :

Sécrétés par la **granulosa**, le **cumulus** et la **corona radiata**.

Bloque le passage de l'**ovocyte I** à l'**ovocyte II**.

Cet OMI pourrait être en particulier l'**AMPc** qui circulerait entre corona radiata et ovocyte

Frein levé par le **pic de LH** au 14ème jour

C) L'ovulation

C'est l'expulsion du **gamète**.

Rupture du follicule de De Graaf qui expulse l'ovocyte entouré des cellules du **cumulus lâches/fluides**. La méiose reprend (plus de frein) l'ovocyte achève sa maturation **cytoplasmique** et reprend sa maturation **nucléaire** pour se rebloquer en **métaphase 2**

- Passage de l'ovocyte I → ovocyte II + premier globule polaire

Le premier globule polaire :

- **Ne possède pas de cytoplasme** (ovocyte II le récupère pour ses réserves)
- Expulsé dans l'espace **péri-vitellin** et va dégénérer
- **Identique à l'ovocyte II** fécondable

Le follicule déhiscent sera envahi de sang et formera

le corps jaune constitué :

- **Grandes cellules lutéales** issues de la **granulosa**
- **Petites cellules lutéales** issues de la **thèque interne**
- Thèque externe

- S'il n'y a **pas eu de grossesse**, le corps jaune fibrose et devient stigmaté
- **S'il y a fécondation et grossesse**, il se développe jusqu'à **3 mois** de grossesse. C'est ensuite le placenta qui prend le relais en fabriquant ces hormones sous l'effet de **l'HCG placentaire**

Pendant la phase lutéale, l'ovaire fabrique à la fois :

- **la progestérone** (grâce aux **grandes cellules lutéales**) et
- **les œstrogènes** (grâce aux **petites cellules lutéales**)

Mécanismes permettant la rupture folliculaire et l'ovulation :

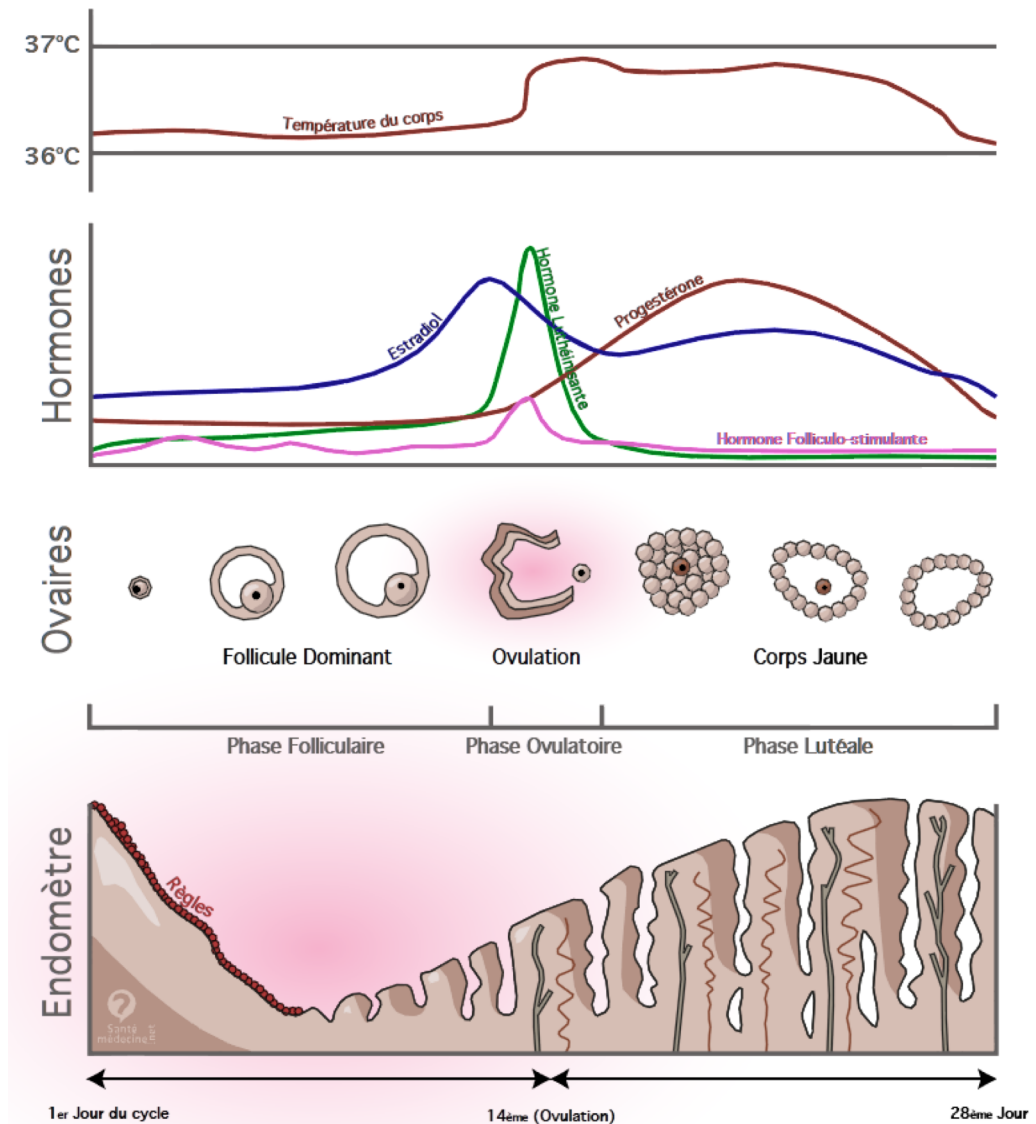
- Phénomène **mécanique** : le follicule **grossit**, se **remplit** et va **saillir** sous l'épithélium ovarien, jusqu'à la **rupture** de la paroi.
- Sécrétion d'**acide hyaluronique par la granulosa** : contribue à l'augmentation de la pression osmotique & à l'augmentation du liquide folliculaire
- 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
- 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

IV) Le cycle menstruel

A) Rappel sur les hormones

- La **FSH** (hormone folliculostimulante ++): sécrétée par l'hypophyse. Elle n'intervient qu'à partir du **stade antral**. (*Contrôle Sertoli chez l'homme*).
- La **LH** (hormone lutéinisante ++) permet la **transformation du follicule en corps jaune**. (*Contrôle Leydig chez l'homme*). Stimule les sécrétions de la thèque interne
- La **progestérone**: 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) Les variations cycliques des concentrations hormonales



1) Sécrétion de gonadotrophines hypophysaires :

- **LH** : **Sécrétion de base permanente**, stimulant les sécrétions de la **thèque interne** leur permettant de fabriquer des androgènes en permanence.
 - Pic de LH un peu avant le 14^{ème} jour, **qui va déclencher l'ovulation.**
- **FSH** : Augmentation au cour de la phase folliculaire
 - **Petit pic** en période pré ovulatoire
 - **Baisse** pour devenir **minimale au 25/26^{ème} jour**
 - **Réaugmente** en fin de cycle, **2/3 jours** avant les règles. **Cette montée permet la sélection folliculaire**

2) Sécrétion des stéroïdes sexuels :

- **Œstradiol** : Augmentation progressive pendant la phase folliculaire
 - **Pic max au 11^{ème} jour** : permet de déclencher **le pic de LH+++**
 - **Baisse** après le pic puis remontera avec la progestérone car les petites cellules lutéales (ancienne thèque interne) **sécrètent de l'œstradiol**

C'est bien l'augmentation progressive à dose effet – maximale – d'œstradiol entre le 10^{ème} et le 12^{ème} jour du cycle qui va lever le rétrocontrôle négatif et provoquer le pic de LH, déclenchant lui-même l'ovulation. ++

Remarque : L'hypophyse n'est pas sexuellement différenciée

- **Progestérone** : **Pas** de progestérone dans la première partie du cycle (phase folliculaire)
 - **Début sécrétion** quand cellules Granulosa sont complètement différenciées en cellules lutéales-12^{ème} 13^{ème} jour - **≈ 24H avant +++**
 - **Sécrétion en phase lutéale** sous forme de cloche : **maximum au 21^{ème} jour** pour permettre la nidation de manière optimale

3) Courbe ménothermique (1^{ère} courbe)

Marqueur le plus simple de l'ovulation.

Au moment de l'ovulation on observe un décalage thermique de **4 dixième de degré = 0,4 = 4/10** au dessus de la température en **période folliculaire** dû à la **progestérone**

Permet aussi de savoir comment se situe la phase lutéale et si la femme est enceinte car si le plateau lutéal est supérieur a 14j : **il y a eu implantation**

B) Modes de régulation hormonale

3 modes de régulation :

- Endocrine
- Paracrine
- Jonctions communicantes

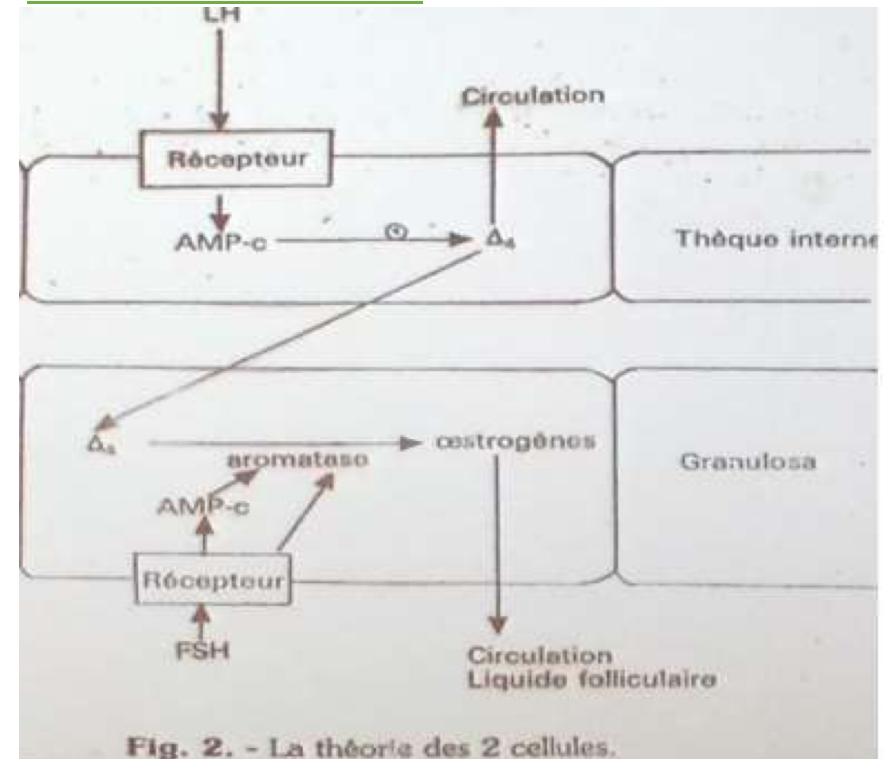
1) Régulation endocrine de la folliculogénèse

Qcm +++++ :

- Oestradiol :
 - RCN sur FSH
 - A faible dose RCN sur LH
 - A haute dose RCP sur LH (pic de LH)
- Progesterone
 - RCN sur GnRH (*cf page*)
 - RCN sur LH
 - RCN sur FSH
- **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 œstrogènes)
- **LH** : Récepteurs sur la **thèque interne** (pas uniquement)
 - Stimule la stéroïdogénèse androgénique par les cellules de la thèque interne → synthèse de la **Δ4-androstenedione** (=androgène ovarien) qui va traverser la membrane Slavjanski pour se faire transformer en œstradiol.
 - Capitale en péri-ovulatoire



La théorie bi-cellulaire



2 hormones hypophysaires gonadotropes (LH et FSH) ayant 2 cellules cibles (*thèque interne et granulosa*)

LH → Thèque interne → Stéroïdogénèse → fabrication d'androgènes : Δ4-androstenedione
FSH → Granulosa → Stimulation aromatase → Transformation androgènes et œstrogènes

Les **œstrogènes** fabriqués vont avoir une action endocrine en passant par la **circulation générale**, et va à la fois avoir une action paracrine ou autocrine sur les cellules de la granulosa et participent à l'extrême **prolifération des cellules de la granulosa** au cours de la folliculogénèse.

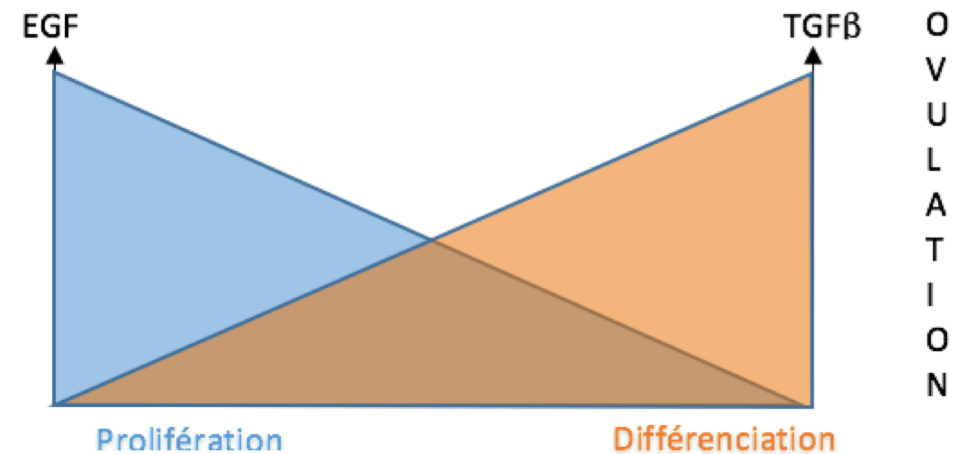
2) Régulation paracrine

- **Régulation paracrine** par les facteurs de croissance, cytokines.. agit sur :
 - La **prolifération puis la différenciation** des cellules de la granulosa
 - Dès la **croissance basale**
 - Modulent ensuite l'action de la **FSH et LH**
- **Régulation paracrine** entre les cellules de la thèque interne et de la granulosa +++++ :

Granulosa : **prolifération** puis **différenciation** (*concomitant*)

Thèque interne : **frein** ou **accélérateur** via sécrétion facteur de croissance :

- **EGF** (facteur de prolifération : **stimule la mitose** et **freiner la différenciation**)
- **TGF-β** facteur de différenciation : c'est l'inverse



Fc de croissance inhibent la **différenciation** en cellules lutéales : empêchent l'expression de Rc à la LH au niveau de la granulosa

L'expression de récepteur à la LH : **stade ultime de différenciation** : sécrétera de la **progestérone** et deviendra les grandes cellules lutéales

3) Régulation par jonctions communicantes

Les gaps jonctions existent entre :

Cellules péri-ovocytaires (corona) & ovocyte
Granulosa & Granulosa
Cumulus & Cumulus
Thèque interne & Thèque interne



- Blocage et reprise de la méiose (OMI)
- Synchronisation
- Passage fc de signalisation (AMPC, calcium ..)

3) Régulation via l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien

Tout part du cerveau et de l'hypothalamus via la sécrétion de GnRh.

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 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 sur 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

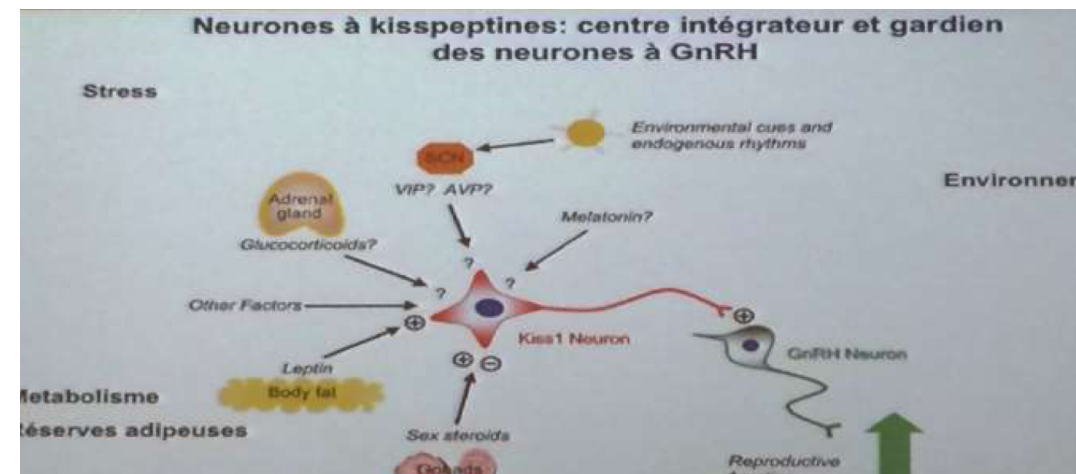
Cependant il existe **une variation de la pulsatilité** au cours du cycle : " il y a une **accélération** pendant la phase folliculaire " elle atteint son **pic** lors de l'ovulation (1 pulse/60min) " en phase lutéale, la fréquence **ralentit**

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**.

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**

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



Activateurs et inhibiteurs +++++ :

Les endorphines :

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** les 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'oestradiol.

La leptine :

C'est l'hormone de la **maigreur** sécrétée par le tissu adipeux. 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 peptine**).

La prolactine :

Hormone pour la lactation

Taux élevé : **Inhibe** la GnRh et repousse le cycle menstruel

La mélatonine (lumière) :

RCP

La progesterone :

RCN

V) La sélection folliculaire :

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 autonome). On considère que le follicule arrivé à maturation fait partie **d'une cohorte présélectionné 3 cycles avant**

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-a-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 et parmi les 200 **une dizaine** vont poursuivre l'évolution. Les autres meurent.
- 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

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-oestrogénique, anti-prolifératif ++ & pro-sécrétoire. Elle va transformer l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire (=nidatoire +++)**

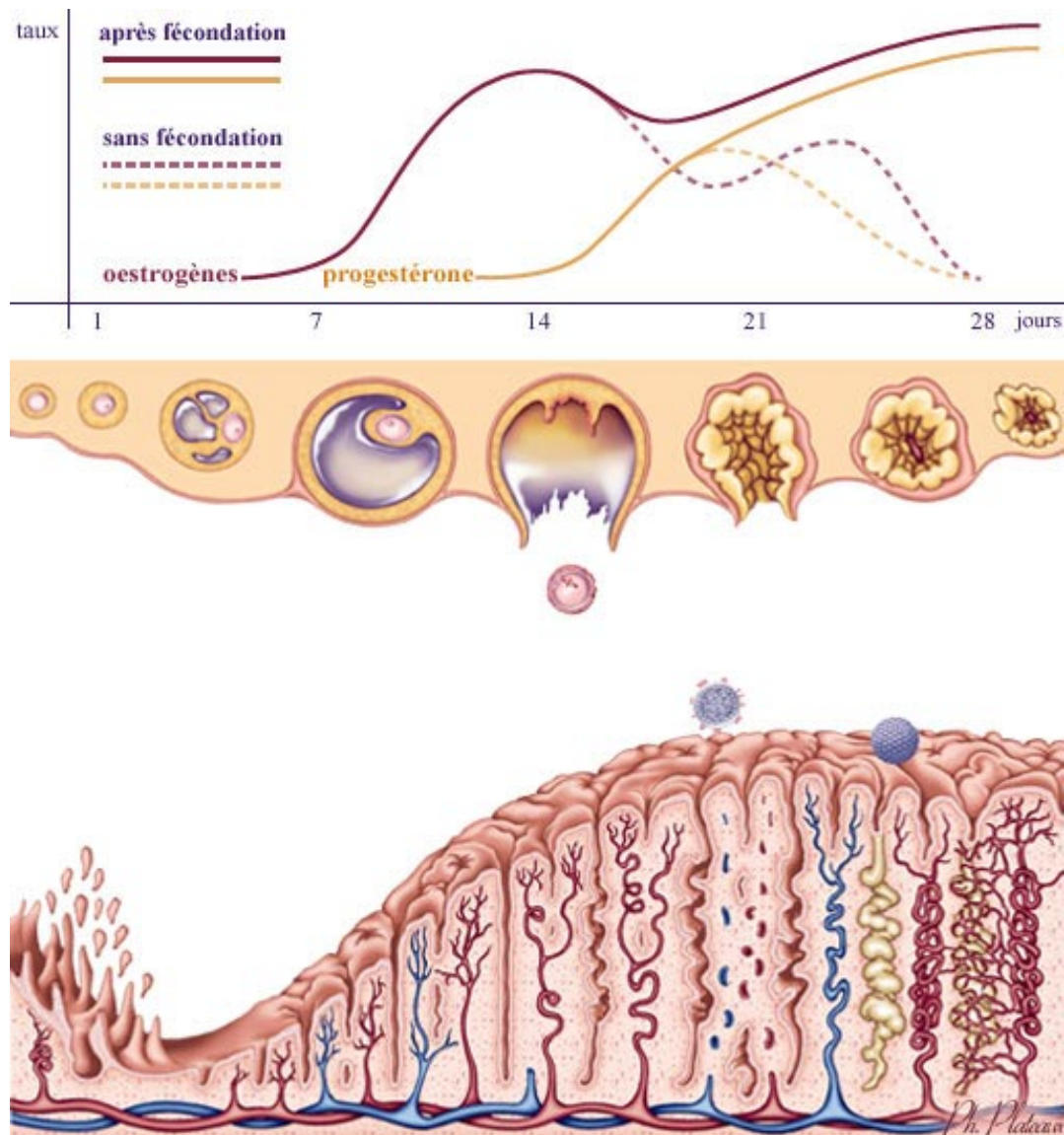
Si à ce moment (21^{ème} jour) un œuf passe par là, il pourra tranquillement s'implanter et évoluer.

VI) 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 donc pas de proG). On a une

- 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**.



*Voilà les frères, bossez bien j'ai rajouté des
ptits trucs en plus qui vous seront utile
Des bises bossez bien
Malocosis et Excaliburne*