

Appareil Génital Féminin

I) Généralités

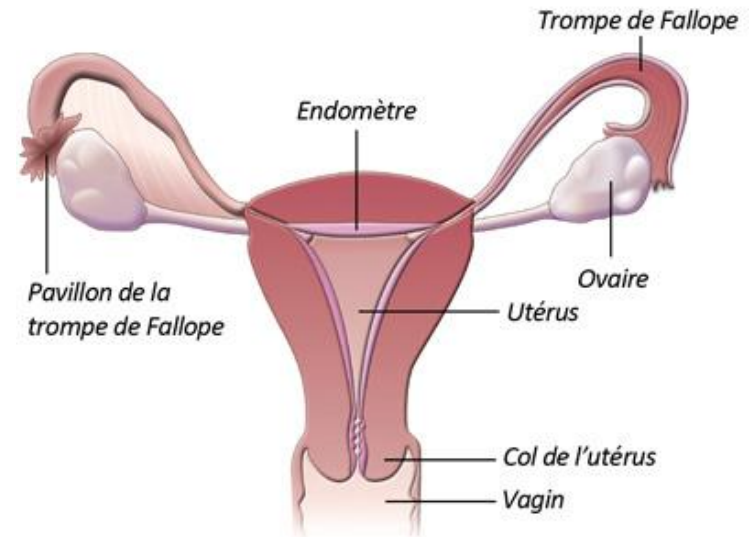
- L'AGF est le siège de la **fécondation**, de l'**implantation**, du **dvt embryonnaire et fœtal** et de l'**accouchement**.
- Il a un mode de fonctionnement **cyclique, discontinu** et **limité dans le temps**.

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) Organisation anatomique



- 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 11ème jour : période la plus fécondante
- Cavité utérine : lieu de l'implantation et de la gestation
Fonctionnement cyclique
- Trompes : attrape l'ovocyte expulsé + lieu de la fécondation au **tiers externe**

II) Période embryonnaire et fœtale

1) Stade indifférencié

À la 3^{ème} semaine : apparition de cellules germinales qui migreront le long de la **paroi postérieure** du tube digestif vers la crête génitale.

➤ Différenciation entre le soma et le germe !

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

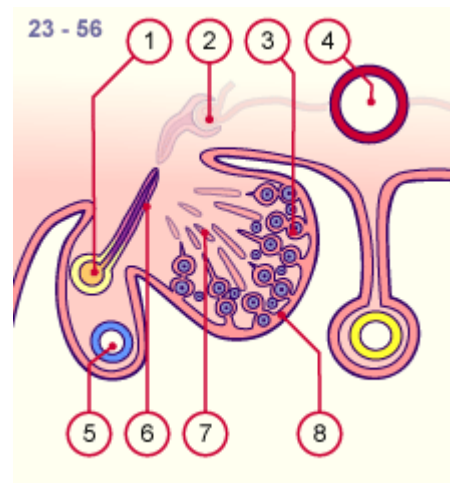
2) Différenciation ovarienne

1^{ère} différence avec l'AGM : à la 7^{ème} semaine, il n'y a pas eu de détermination dans le sens masculin (pas de KY) et pas de différenciation de la cellule mésenchymateuse en cellules de Sertoli.

a) 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**

Chaque fragment des cordons va entourer un gonocyte, l'ensemble formera les follicules primordiaux.

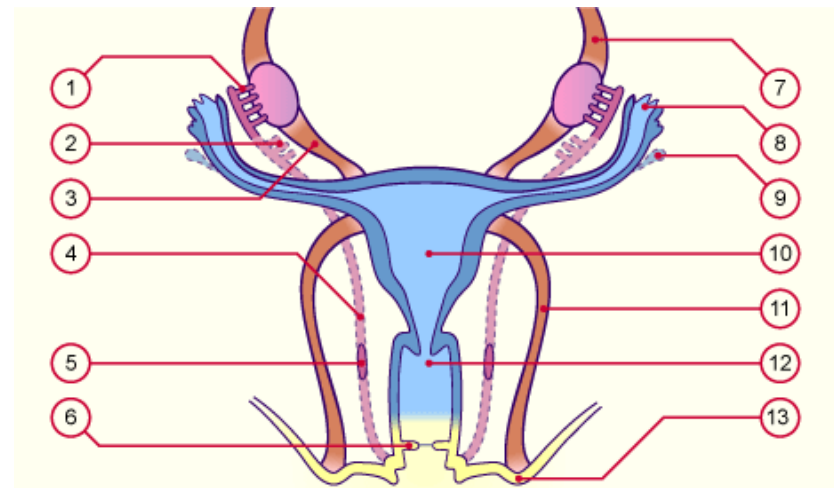


b) Zone médullaire (centrale)

Atrésie épithéliale et des gonocytes (reste du TC, des nerfs, des vaisseaux...)

- Régression des canaux de Wolf **car pas de testostérone** (donc pas de Sertoli)
- Persistance des **canaux de Müller 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 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**.



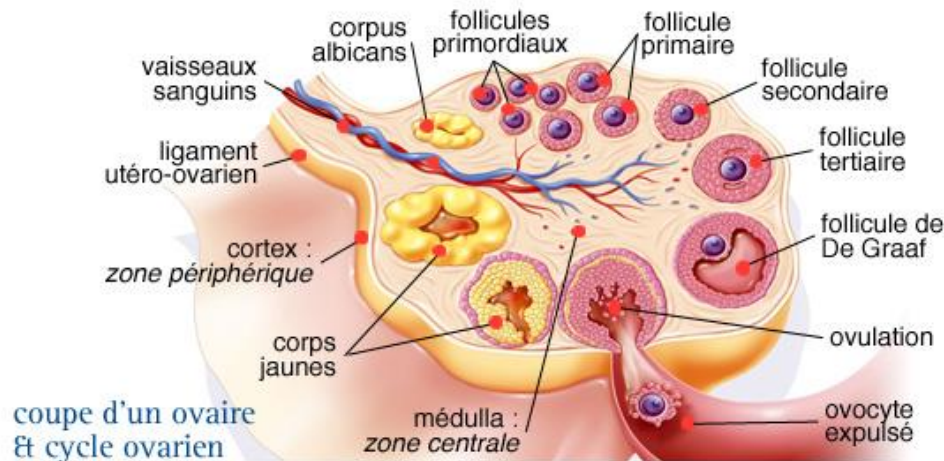
Le vagin est formé de deux parties d'origines embryologiques différentes :
1/3 d'origine mésenchymateuse et 2/3 d'origine épithéliale

III) La fonction ovarienne

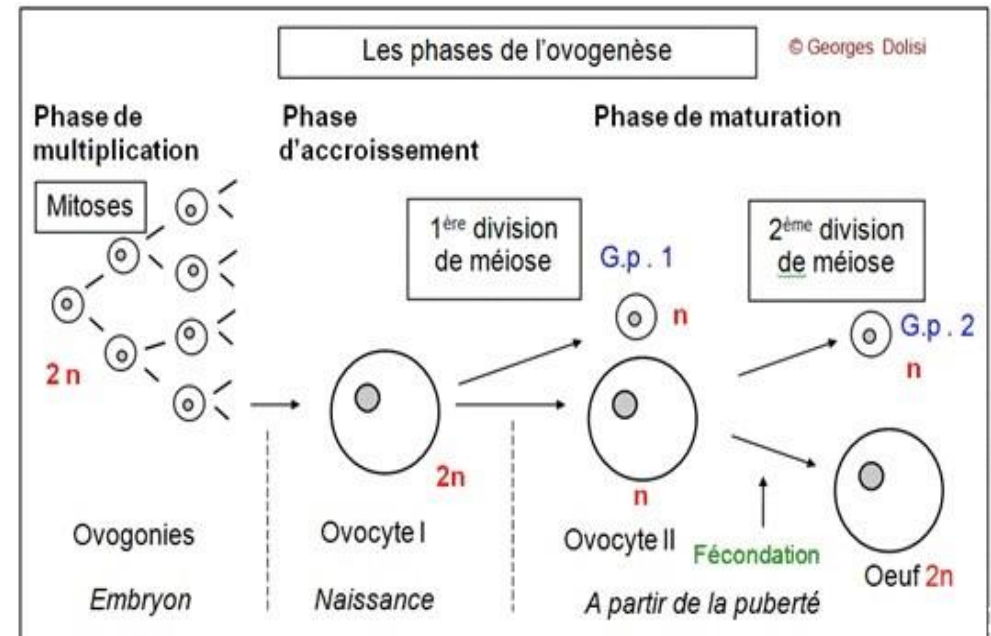
L'unité de base de l'ovaire est le **follicule** qui est une association d'une cellule germinale (gonocyte) et de cellules somatiques (cellules de la Granulosa et de la thèque interne, équivalents de Sertoli et Leydig).

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

- **Les follicules primordiaux et primaires = réserve ovarienne :** follicules capables 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



1) 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 8ème mois de vie intra-utérine, jusqu'à la ménopause.

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 spermatozoïde. C'est une cellule ronde quasiment pas polarisée.

Evolution du stock d'ovocytes :

- ❖ 8ème mois de vie intra utérine/ pic foetal : **7 millions d'ovocytes**
- ❖ 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'ovogenèse a donc un rendement de moins de 1% (la spermatogénèse environ 50%).

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

2) Folliculogénèse

Commence à partir d'**ovocytes bloqués en diacinese I** + de **follicules primordiaux quiescents** et permet :

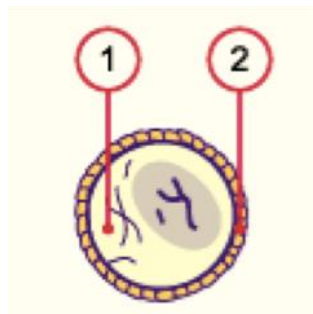
- La maturation ovocytaire
- La stéroïdogénèse

STADES FSH INDEPENDANTS

1) Follicule primordial

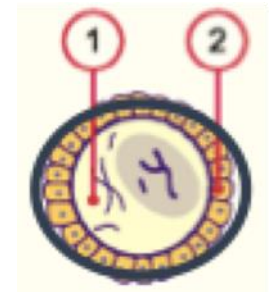
Ovocyte 1 bloqué en prophase 1 (**diacinese**) entouré d'une **dizaine de cellules folliculeuses aplaties**.

L'ovocyte est bloqué par un frein présent dans les jonctions communicantes.



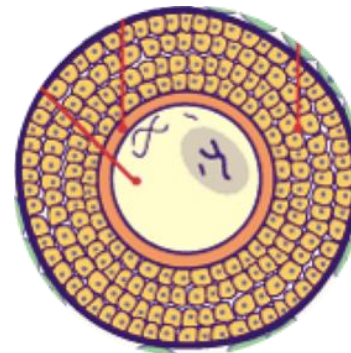
2) Follicule primaire

Les cellules folliculeuses se sont multipliées et sont devenues **cubiques**. Elles sont recouvertes sur leur pôle basale par la **membrane de Slavjanski** (\approx mb tube séminifère).



3) Follicule secondaire

Les cellules folliculeuses se multiplient à l'extrême puis deviennent les **cellules de la granulosa** qui commencent à **sécréter de l'œstradiol**. Apparition de la zone pellucide.

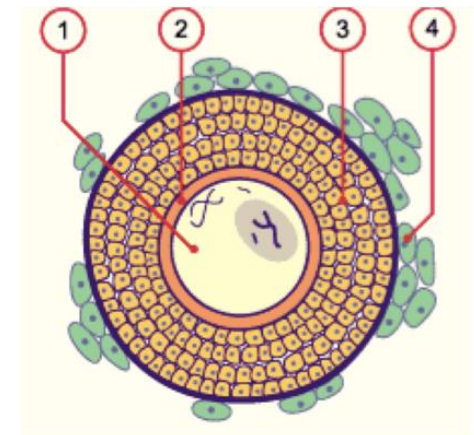


Attention : la zone pellucide **n'est pas une membrane** mais une **matrice extracellulaire de glycoprotéines +++**

4) Follicule secondaire pré-antral

Apparition de la **thèque interne** qui assure la **stéroïdogénèse** :

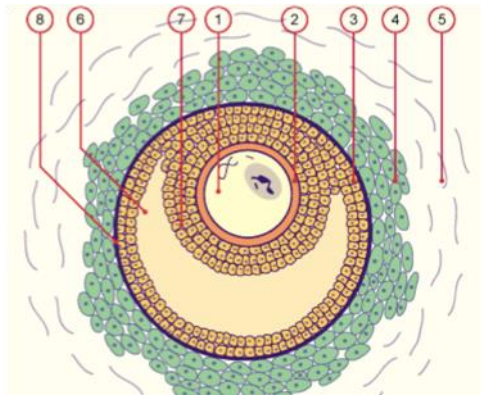
→ Elles fabriquent des **androgènes** (la Δ -4 androsténédione).



STADES FSH DEPENDANTS

5) Follicule secondaire antral/cavitaire

Une **cavité** apparaît dans le massif des **cellules de la granulosa** (continuent leur dvt et la cavité grandit). La **granulosa** commence à exprimer des **récepteurs à la FSH**.

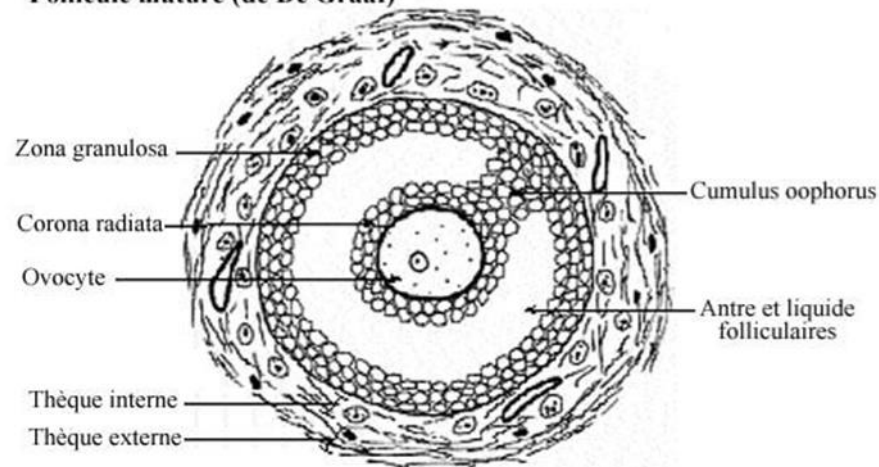


6) Follicule pré-ovulatoire de Graaf

Cavité antrale énorme (8 à 10 mL de liquide folliculaire). Le follicule fait 18 à 20 mm.

L'ovocyte est entouré par un massif de **cellules de la granulosa différenciées** : les cellules du **cumulus proliger**. La couche la plus proche en contact direct avec la mb ovocytaire 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 (Inhibiteurs de la Méiose de l'Ovocyte) :

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

→ Bloquent 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 **14^{ème} jour** (pic de LH survient 36h avant l'ovulation).

3) Ovulation

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 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 :

- ✓ **Progestérone** (grâce aux **grandes cellules lutéales**)
- ✓ **Estrogènes** (grâce aux **petites cellules lutéales**)

Mécanismes permettant la rupture folliculaire et l'ovulation :

- ✦ **Phénomène mécanique** : à force de sécréter du **liquide folliculaire**, le follicule saillit à la surface de l'ovaire et l'épithélium ovarien finit par se rompre.
- ✦ **Activité protéasique de l'activateur du plasminogène** sécrété par la **granulosa** : digère les protéines de revêtement pour rompre la surface du follicule.
- ✦ **Vasodilatation des vaisseaux** : contribue à l'expansion du liquide folliculaire.
- ✦ **L'acide hyaluronique** sécrété par la cellule de la **granulosa** qui va dissocier les cellules du cumulus.
- ✦ **Prostaglandines 2 alpha** qui agissent sur les muscles qui libère des **hydrolases** pour digérer la surface de l'ovaire.
- ✦ **24h avant pic de LH/rupture folliculaire** les cellules de la granulosa arrivent à leur **degré de différenciation complète**, elle fabrique déjà un peu de **progestérone** avant la rupture folliculaire et elle permet, avec l'acide hyaluronique, par pression osmotique à augmenter la quantité de liquide folliculaire.
- ✦ **Le pic de LH** va rompre les Gap Junction et entraîne un arrêt de passage de l'AMPC qui contribue à l'ovulation et à la reprise de la méiose.

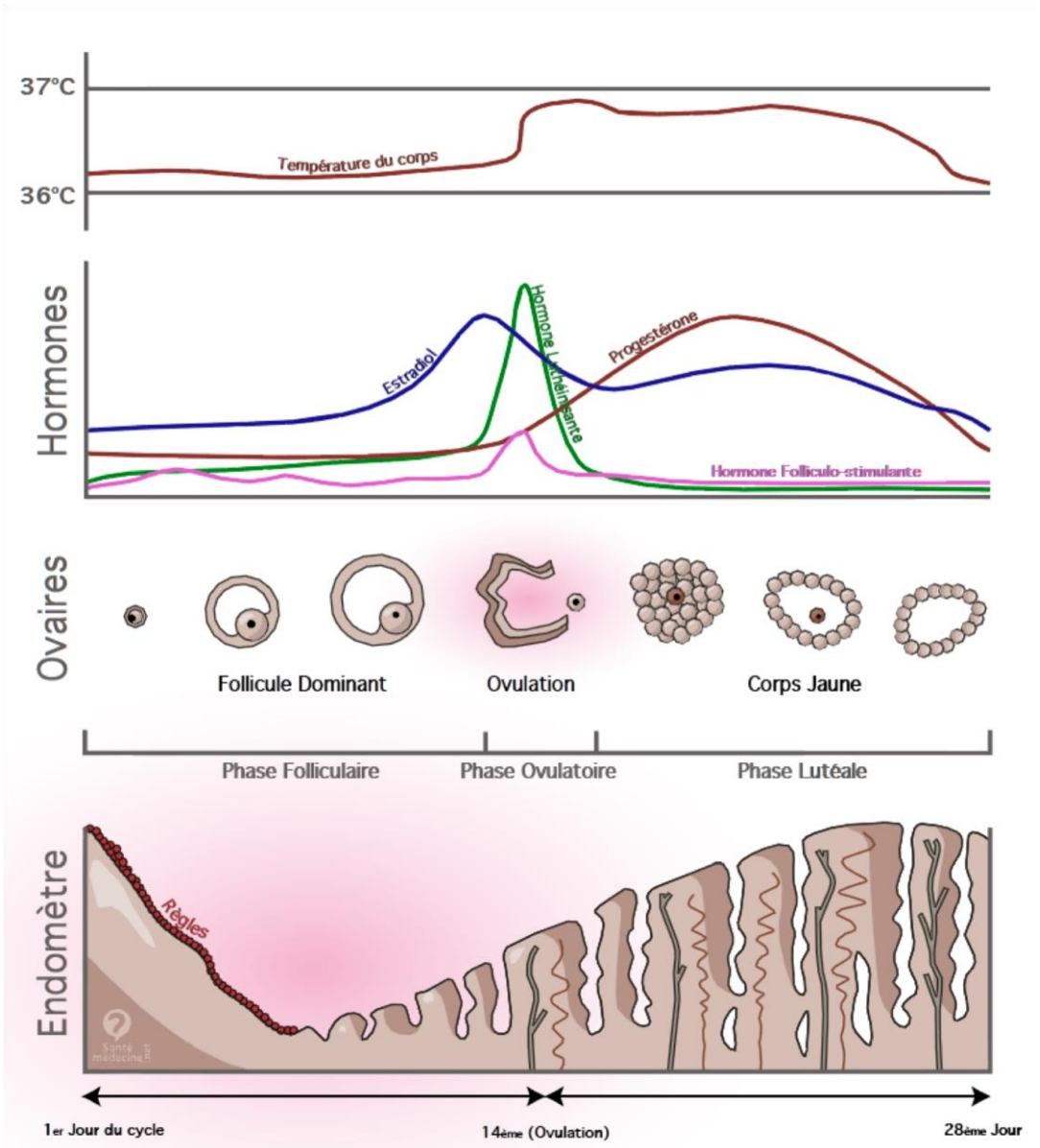
IV) Le cycle menstruel

La seule manifestation sur le plan clinique visible du cycle menstruel est l'apparition des règles. Le premier jour du cycle est le premier jour des règles. **Le cycle moyen dure 28 jours.**

1) Rappel sur les hormones

- La **FSH** (hormone folliculostimulante) : sécrété 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 et permettre l'expulsion du bébé.

2) Les variations cycliques des concentrations hormonales



A) Courbe ménothermique

Marqueur le plus simple de l'ovulation.

Au moment de l'ovulation on observe un décalage thermique de **4 dixième de degré** 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 à 14j : **il y a eu implantation**.

Le point où la température est la plus basse, juste avant l'élévation de la température est appelé le **NADIR** et c'est à ce point-là que se situe l'ovulation.

B) Sécrétion de gonadotrophines hypophysaires

- **FSH** : Augmentation au cours 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.**

- **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**.
 - **Va déclencher l'ovulation.**

C) 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 d'œstradiol entre le 10^{ème} et le 12^{ème} jour du cycle qui va qui 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 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) Modes de régulation

3 modes de régulation :

- ❖ Endocrine
- ❖ Paracrine
- ❖ Jonctions communicantes

A) Régulation endocrine

QCM +++++ :

<p>➤ Œstradiol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ RCN sur FSH ✓ À faible dose RCN sur LH ✓ À haute dose RCP sur LH (pic de LH) 	<p>➤ Progestérone :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ RCN sur GnRH ✓ 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 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**.

La théorie bicellulaire

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

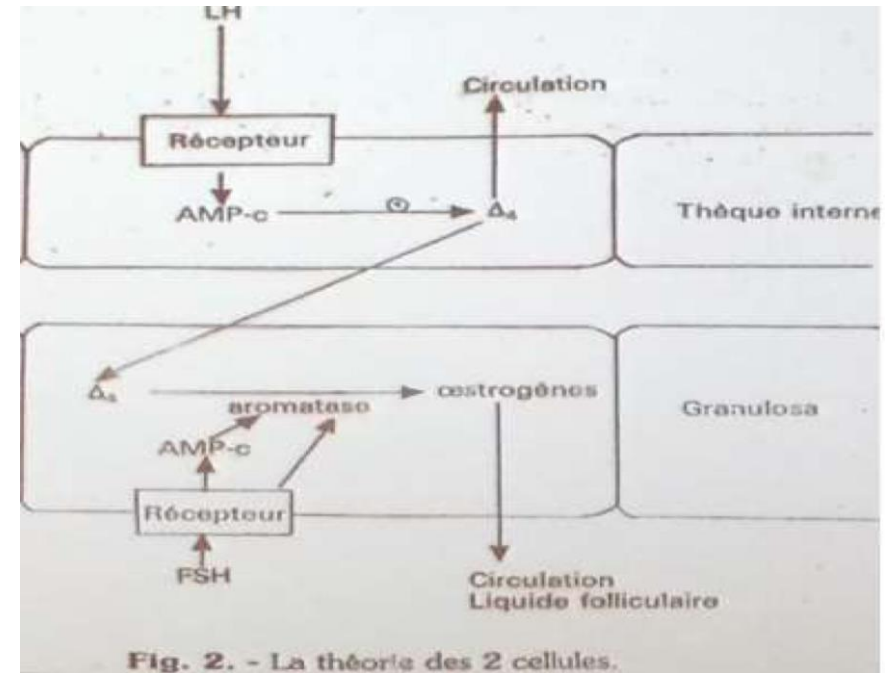


Fig. 2. - La théorie des 2 cellules.

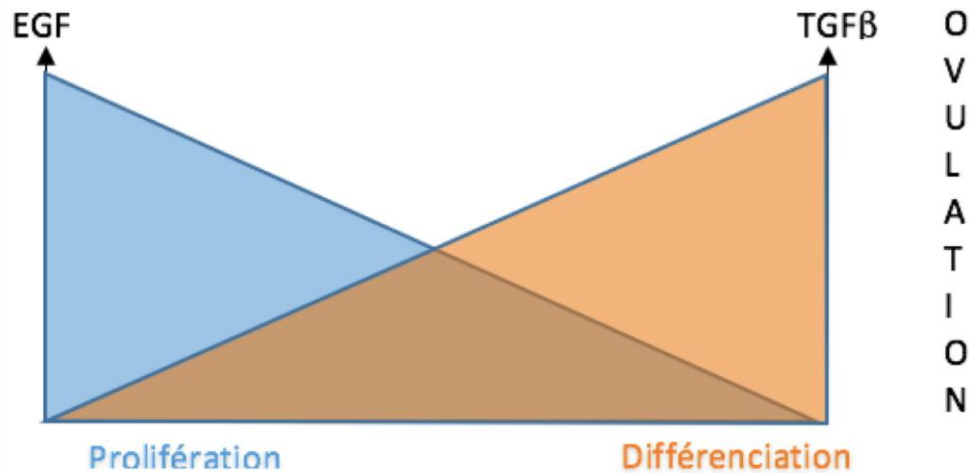
FSH → Granulosa → Stimulation aromatase → Transformation androgènes en œstrogènes (estrone et œstradiol)
LH → Thèque interne → Stéroïdogénèse → fabrication d'androgènes : Δ4-androstenedione et testostérone

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.

B) Régulation paracrine

- **Régulation paracrine** par les FC, 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 (Epidermal Growth Factor)** : **stimule la mitose et freine la différenciation**
 - **TGF- β (Transforming Growth Factor)** : **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 a la LH : stade ultime de différenciation : Les cellules de la Granulosa deviennent les grandes cellules lutéales et sécréteront de la progestérone et des œstrogènes en phase lutéale.

C) Régulation par jonctions communicantes

Les gaps jonctions existent entre (QCM+++) :

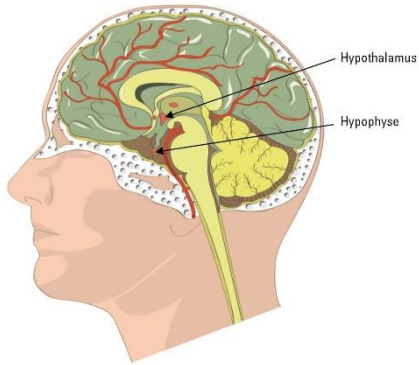
- ❖ **Cellules péri-ovocytaires (corona) & ovocyte**
- ❖ **Granulosa & Granulosa**
- ❖ **Cumulus & Cumulus**
- ❖ **Thèque interne & Thèque interne**

La communication est permise par le passage de molécules inférieures à 1kDa : AMPc, Ca²⁺, IP₃, GMPC...

Conséquences :

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

D) Régulation via l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien



Tout part du cerveau et de l'hypothalamus via la sécrétion de GnRH (décapeptide de durée de vie très courte).

La GnRH est une hormone polypeptidique sécrétée par l'hypothalamus de manière pulsatile : **une pulse toutes 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 conséquences 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 :

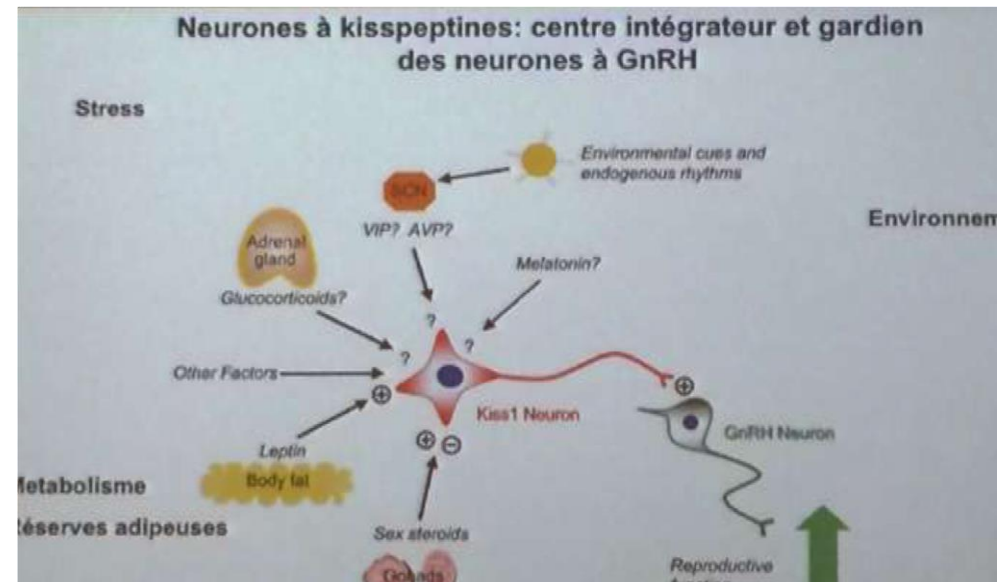
- ✦ **Accélération** pendant la **phase folliculaire**
- ✦ Un **pic** lors de **l'ovulation** (1 pulse/60min)
- ✦ Un **ralentissement** en **phase lutéale**

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-hypophysogonadique**.

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'œstradiol**.

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** (ex des anorexiques et athlètes) → **Troubles du cycle**.

La leptine agit **indirectement**. C'est à dire qu'elle intervient sur un neurone intermédiaire (**le neurone à kiss peptide**).

La prolactine :

Hormone pour la **lactation**.

Taux élevé : **Inhibe la GnRH** et **repousse le cycle menstruel**.

La mélatonine (lumière) :

➤ **RCP**

La progestérone :

➤ **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.
- 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 1er 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 7ème 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.

IV) Evolution 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 a à la base des **artères rectilignes** et cul de sacs de **glandes utérines très peu présentes**.

- On commence au moment juste après les menstruations, l'endomètre est totalement **abrasé**.
- Sous l'effet des **œstrogènes**, on va avoir **une régénération de l'épithélium utérin**.

- Des **glandes apparaissent** & la **vascularisation augmente**, tout ceci se fait uniquement sous l'effet des **œstrogènes** (on est en phase folliculaire donc pas de proG). On a une multiplication cellulaire, une prolifération et une augmentation de la vascularisation jusqu'au 14ème 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'œstradiol**.

La progestérone stoppe la prolifération de l'endomètre, elle a un rôle anti-œstrogénique, anti-prolifératif & prosécrétoire.

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

- Grâce à la proG les **artères vont se spiraler**, les glandes vont se contourner et devenir **sécrétoires**.

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

- **Au 26ème 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'œstradiol & 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**.

