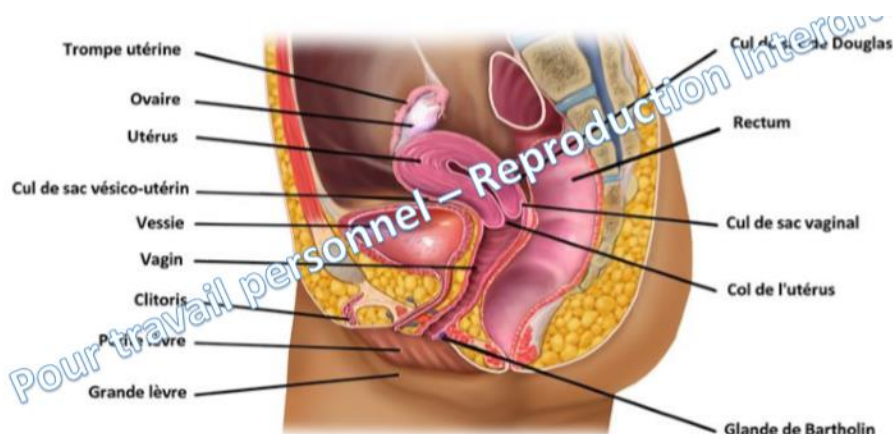
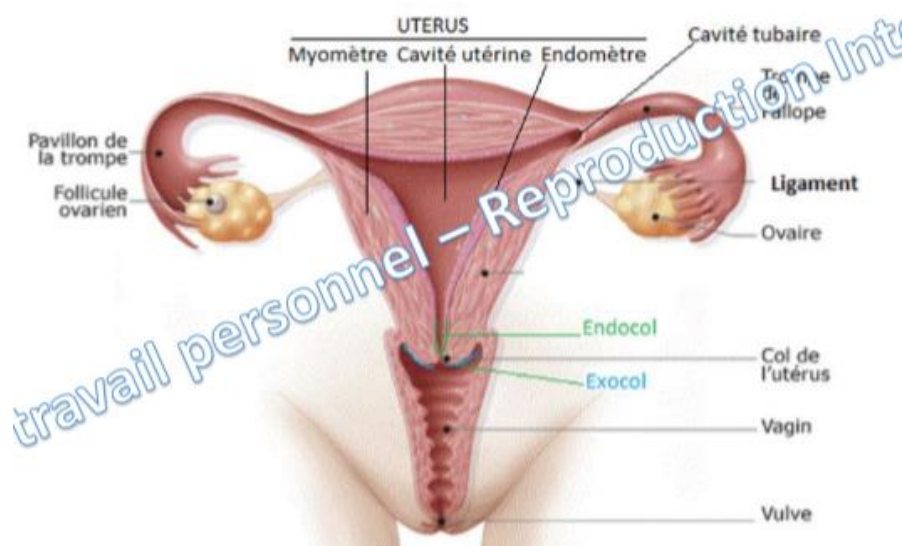


Appareil Génital Féminin & Ovogenèse

I. Description anatomique

Il comprend **4 parties** :

- **Les ovaires** = organe double, intra-péritonéal “vrai” (non recouvert de péritoine)
 - Production **de gamètes** → *fonction exocrine*
 - Sécrétion **d’hormones** → *fonction endocrine*
- Un système de **canaux pairs** = les trompes
- **L’utérus**
 - Issu de la fusion de 2 “cornes”
 - Siege du développement embryonnaire → maturation cyclique de **l’endomètre**
 - Maturation finale du gamète mâle
 - “Verrou” du **col utérin**
- Le **vagin** et OGE (vulve + clitoris + lèvres) → permet la copulation/l’accouplement
 - + **glandes vestibulaires majeures** (de Bartholin) → lubrification
 - + **glandes para-urétrales** (de Skene)



La cavité utérine est virtuelle : c’est une cavité qui peut être créée, les 2 feuillets sont accolés.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

L'AGF peut être exploré par :

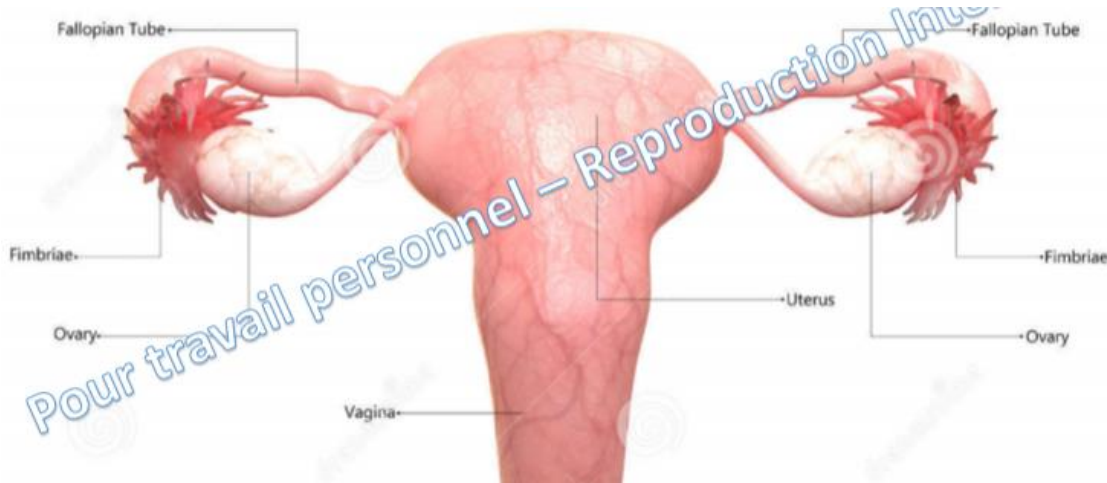
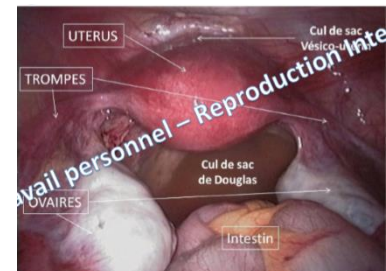
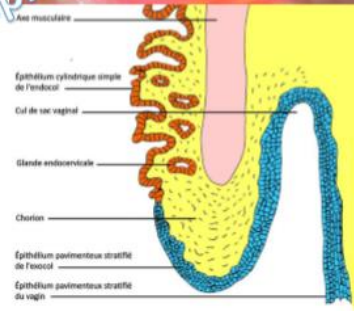
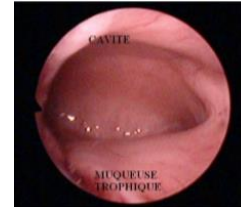
- Voie échographique
- Hystérogaphies (radio)
- Examen gynécologique
- Introduction d'un spéculum



Appareil génital féminin



- Clitoris
- Petite lèvre
- Urètre
- G. de Skene
- G. de Bartholin



L'utérus mesure 4 à 5 cm et s'agrandit lors de la grossesse

- **Particularité de la trompe** : « totalemtent ouverte » = il n'y a pas d'accolement/de connexion entre la trompe et l'ovaire !! L'ovaire est libre dans la cavité péritonéale, il est relié à la trompe par un ligament (également responsable de sa vascularisation)
- **Particularité de l'utérus** : mono-corporéal = il y a qu'une seule cavité !!

II. Ontogenèse de l'appareil génital féminin

Gonade primitive indifférenciée (4^{ème}-6^{ème} semaine de grossesse) :

- **Bipotente**
- Trois éléments constitutifs
- **Blastème mésonéphrotique** colonisé par **les cellules germinales primordiales**
- **Canaux de Wolff**
- **Canaux de Müller**

Le tutorat est gratuit. Tout vente ou reproduction est interdite.

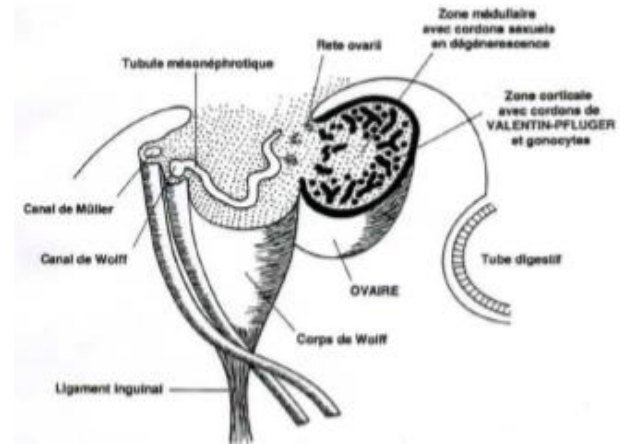
- **Différenciation à partir de la 5ème semaine de vie**

2 éléments sont indispensables à la différenciation sexuelle féminine :

- **WNT4** : avec la voie de la bêta-canténine
- **FOXFL2** : pour la différenciation de l'ovaire

A. Différenciation de la gonade

- Les cordons sexuels dégénèrent en structure de Valentin Pluffger
- Le rete ovaris (rete testis) apparaît
- Les follicules apparaissent
- La gonade évolue :
 - les cellules germinales se localisent en périphérie/ en cortical
 - la vascularisation de l'ovaire par le stroma est centrale/médullaire et permet 2 fonctions :
 - l'expulsion de l'ovocyte (les follicules sont proches de la paroi)
 - la vascularisation et l'apport d'éléments nutritifs

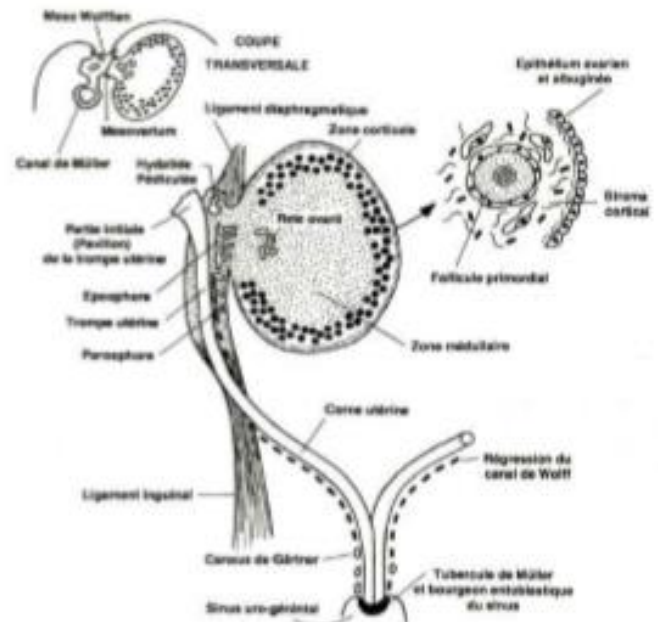


B. différenciation du tractus génital

Canaux de Müller → développement car absence d'AMH testiculaire

- Partie crâniale → **pavillon de la trompe**
- Partie médiane → **trompes, utérus et tiers supérieur du vagin**
- Partie caudale au contact du sinus urogénital → **plaque vaginale** qui se creuse pour donner la cavité vaginale
Origine controversée de l'épithélium vaginal

Composante musculaires et conjonctives proviennent du mésenchyme environnant

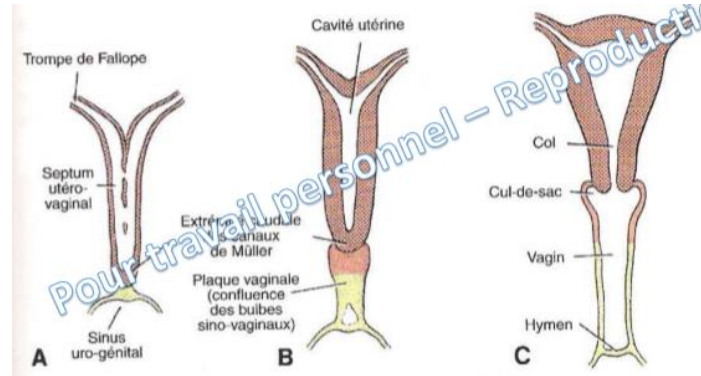
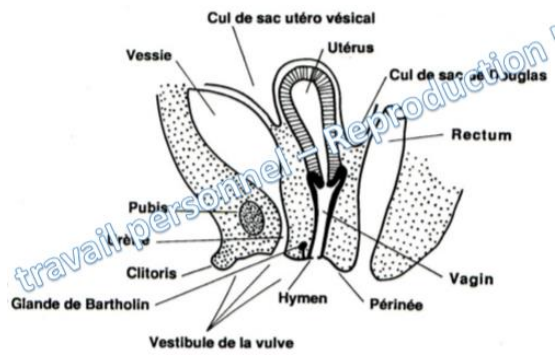
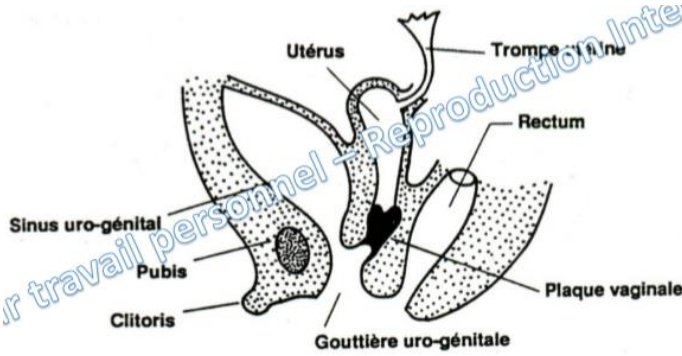
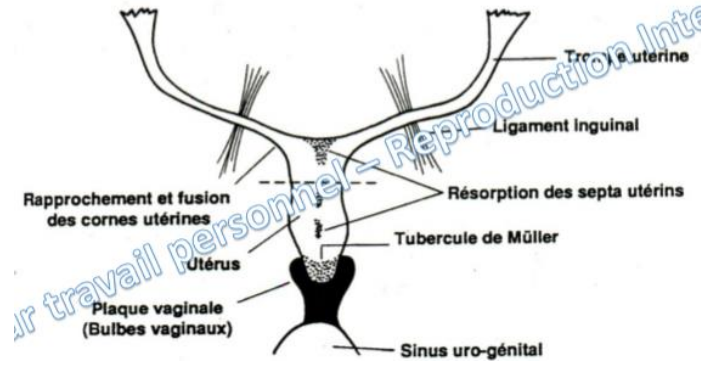


Canaux de Wolff → régression car absence de testostérone

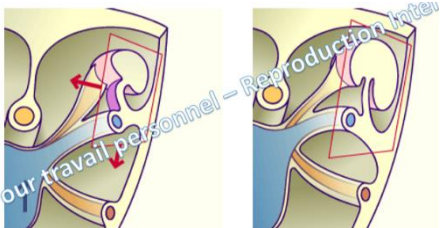
Vestiges :

- Épiphore
- Organe de Gärtner

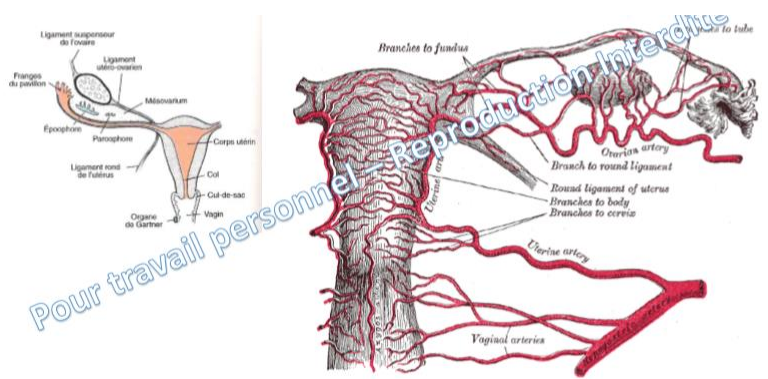
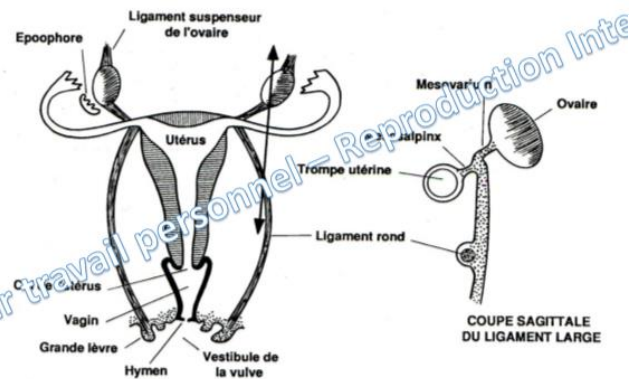
Absence de connexion directe entre l'ovaire et la trompe +++



C. Migration de l'ovaire



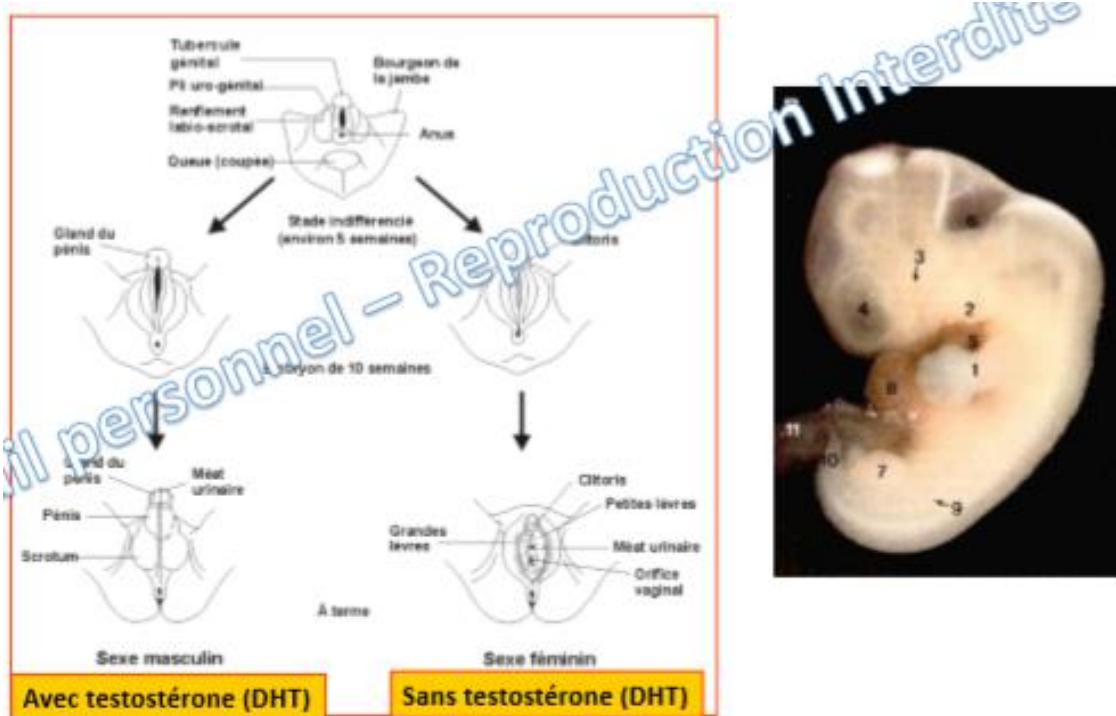
- Le ligament rond relie l'ovaire à l'utérus : il y a une traction
- La migration de l'ovaire est **passive** : uniquement liée à la plicature de l'embryon et au phénomène de développement du tractus génital interne
- L'artère ovarienne passe par le ligament rond et s'anastomose avec l'artère tubaire



Chronologie de différenciation de la gonade féminine

Principales étapes Foetus mâles (M) et femelles (F)	Age du foetus murin en jours post-coïtum (jpc) – souris (rat)	Age du foetus humain en semaine post-conception (sem)
Migration des cellules génitales dans la crête génitale	10 à 11 (13 jpc)	4 à 5 sem
Régression des canaux de Wolff (F)	15 jpc	10 sem
Début de la prophase méiotique (F)	13,5-14 jpc (16,5-17 jpc)	9-11 sem
Début de la folliculogenèse (F)	A la naissance (3 jours après la naissance)	15-16 sem

La méiose commence dès la vie *in utero* chez la fille (contrairement au garçon) +++



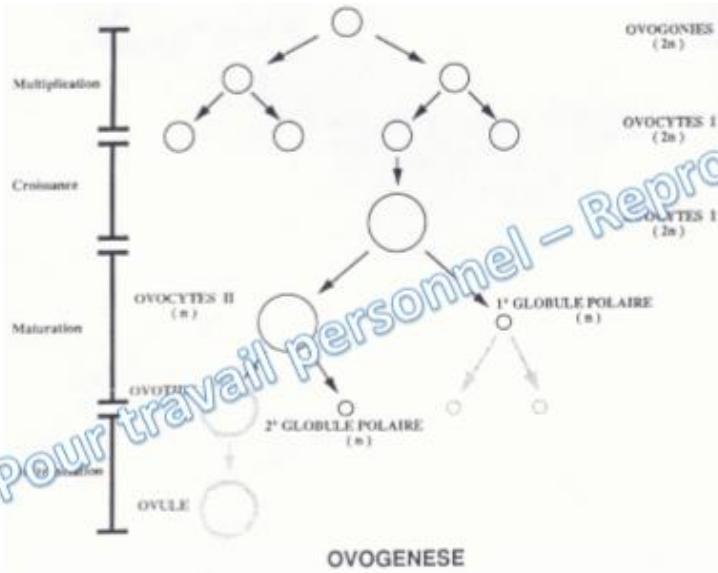
III. Différences avec l'appareil génital masculin

Rôles de l'ovaire

- Assurer les **fonctions** :
 - **Endocrine** = synthèse hormonales (stéroïdes : E2, P) → **idem testicule**
 - **Exocrine** = gamétogenèse (ovocyte)
- **Fonctions indissociables** car même support = follicule ovarien
- **Limites** :
Caractéristiques propres de la méiose → nombre limité de follicules

Ovogenèse

- **Formation du gamète** = ovocyte II
- Pas d'équivalent de gamète "abouti" car le processus se termine après la fécondation
- Deux phases : embryonnaire / post-puberté avec un blocage en prophase I

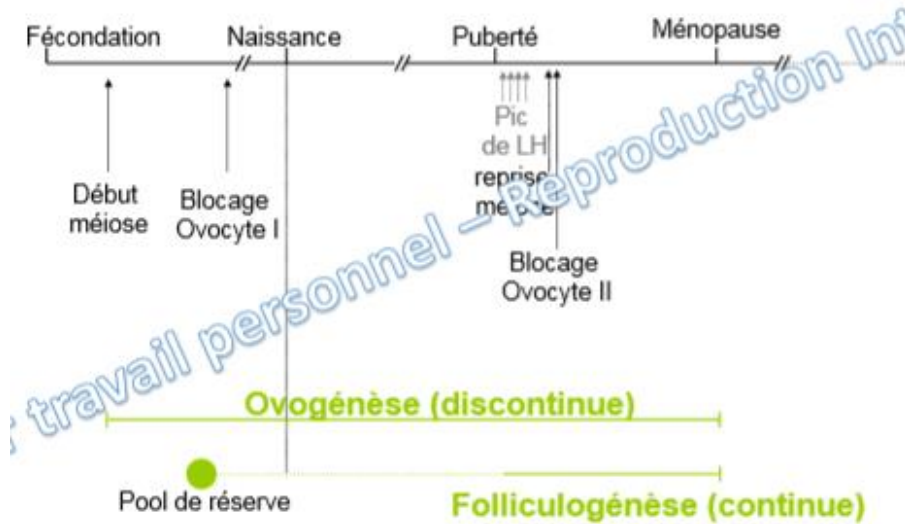


Pas de résidu souche

1 ovogonie → 4 ovocytes II (donc 4 gamètes)

Folliculogénèse

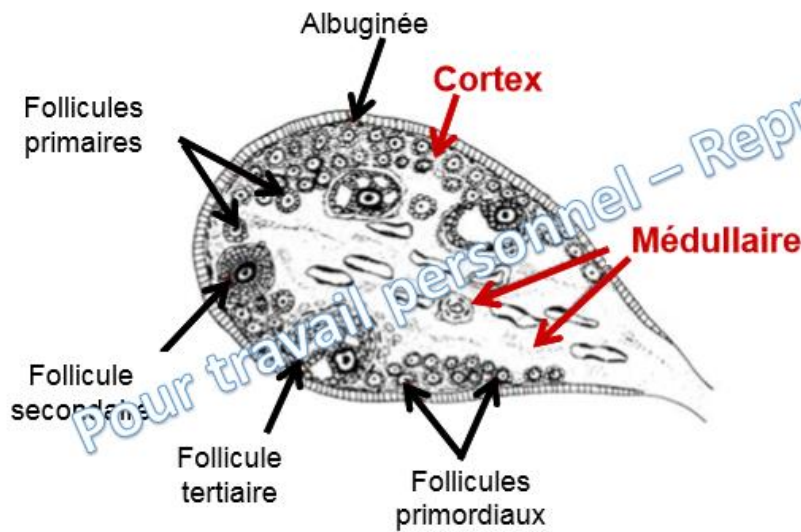
- **Développement du follicule**
- Phénomène continu de la 20ème semaine in utéro à la ménopause



	Sexe masculin	Sexe féminin
Gamète	<p>Très différencié</p> <p>Mobile</p> <p>Pauvre en cytoplasme</p> <p>Cellule isolée</p> <p>Maturation nucléaire complète</p>	<p>Non différencié</p> <p>Non mobile</p> <p>Riche en cytoplasme (ARN)</p> <p>Cellule entourée d'enveloppes</p> <p>Maturation nucléaire incomplète</p>
Cytétique	<p>Durée brève</p> <p>1 spermatozoïde = 1 gamète</p> <p>Pool de cellules souches</p> <p>Nombre de gamètes très élevé</p> <p>Production permanente après la puberté</p> <p>Production régulière</p>	<p>Durée très longue</p> <p>1 ovocyte I = 1 gamète</p> <p>Pool de gonies fixe et déterminé</p> <p>Nombre de gamètes faible</p> <p>Production limitée à une période (puberté/ménopause)</p> <p>Production cyclique</p>

IV. Description de la folliculogénèse

1. Rappel : structure anatomique/histologique



2. Ovogenèse

	Ovaire	Ovocyte	Noyau
Vie fœtale	Colonisation	Cellule germinale primordiale	
	Multiplication goniales	Ovogonie	Entrée en méiose Prophase I
	Formation des follicules primordiaux	Ovocyte I	Blocage méiotique
Naissance			

Du 2ème au 7ème mois de la vie fœtale



À partir des ovogonies, on va avoir la formation des clones cellulaires au niveau de la gonade fœtale. Ces clones vont être reliés par des ponts cytoplasmiques formés par mitoses successives rapides dans la zone corticale de l'ovaire.

Dès la 12ème semaine, les ovogonies amorcent la prophase I de la méiose et se bloquent à ce stade. Elles prennent le nom d'ovocytes primaires (ou ovocytes I).

Le blocage de la méiose va être assuré par un facteur qui s'appelle l'OMI (inhibiteur de la méiose de l'ovocyte).

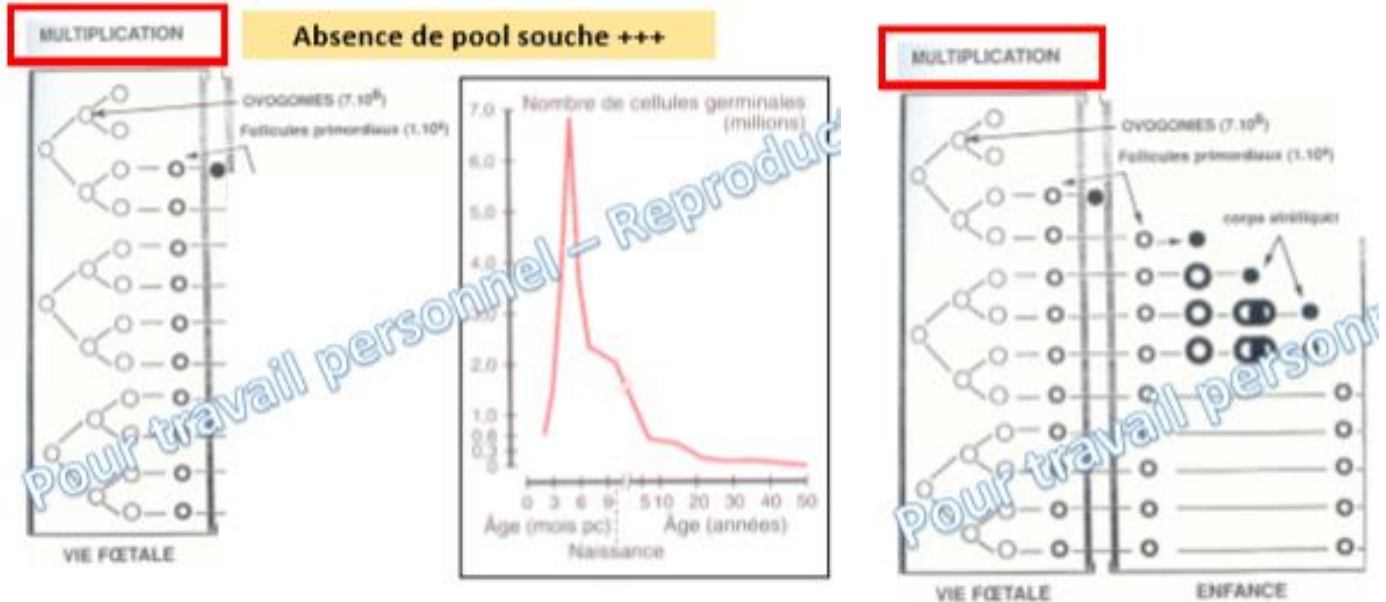
OVAIRE EMBRYONNAIRE



Au moment de leur blocage en prophase I, les ovocytes I sont isolés et entourés chacun d'une couche de **cellules épithéliales folliculaires** qui sont totalement **aplaties**.

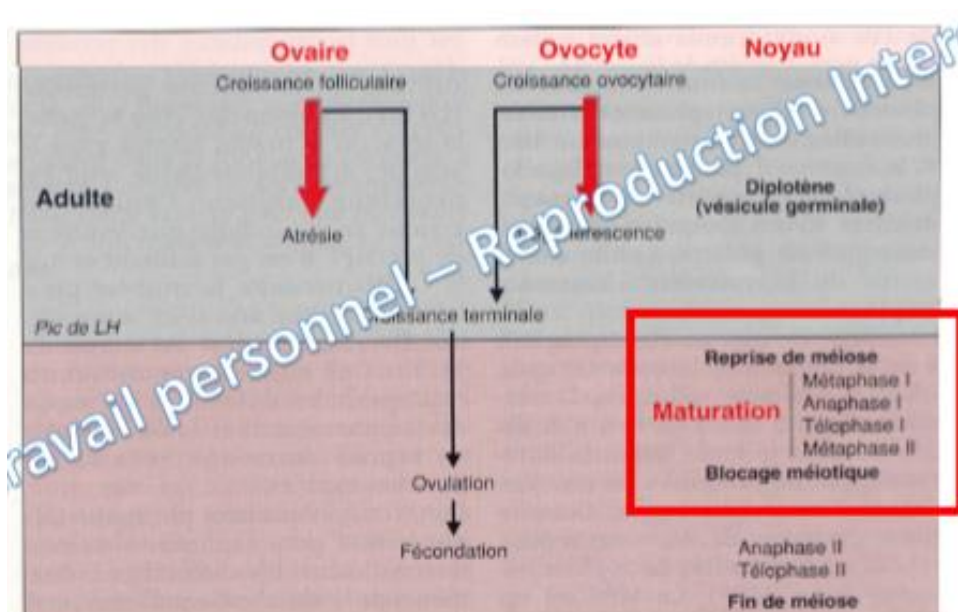
Cette structure qui contient l'ovocyte I + les cellules aplaties folliculaires s'appelle à ce stade : **le follicule primordial**.

Évolution du stock d'ovocytes chez la femme :



Pic fœtal : 7 millions d'ovogonies
 Naissance : 1 million d'ovocytes
 Puberté : 400 000
 Ménopause : < 1000
 Ovulatoires : 450

Il y a absence de pool souche +++



Atrésie = 99 % à tous les stades (« destin naturel de la majorité des follicules »)

Reprise de la méiose :

La reprise de la méiose ne peut avoir lieu que lorsqu'il y a une **hormone hypophysaire** qui s'appelle la **LH**

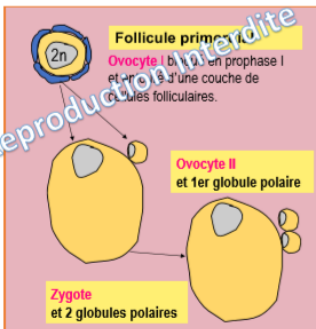
Au moment de la puberté, la méiose va reprendre par un recrutement folliculaire.

A chaque cycle menstruel, globalement chaque mois, **quelques follicules primordiaux** (10 à 12 follicules primordiaux par ovaire) **amorcent leur développement**

- Ovocyte I → reprise de méiose pour être en ovulation
- Cellules folliculaires → multiplication et accroissement de taille/ du nombre

Un seul se développe plus que les autres et devient **le follicule de De Graaf**

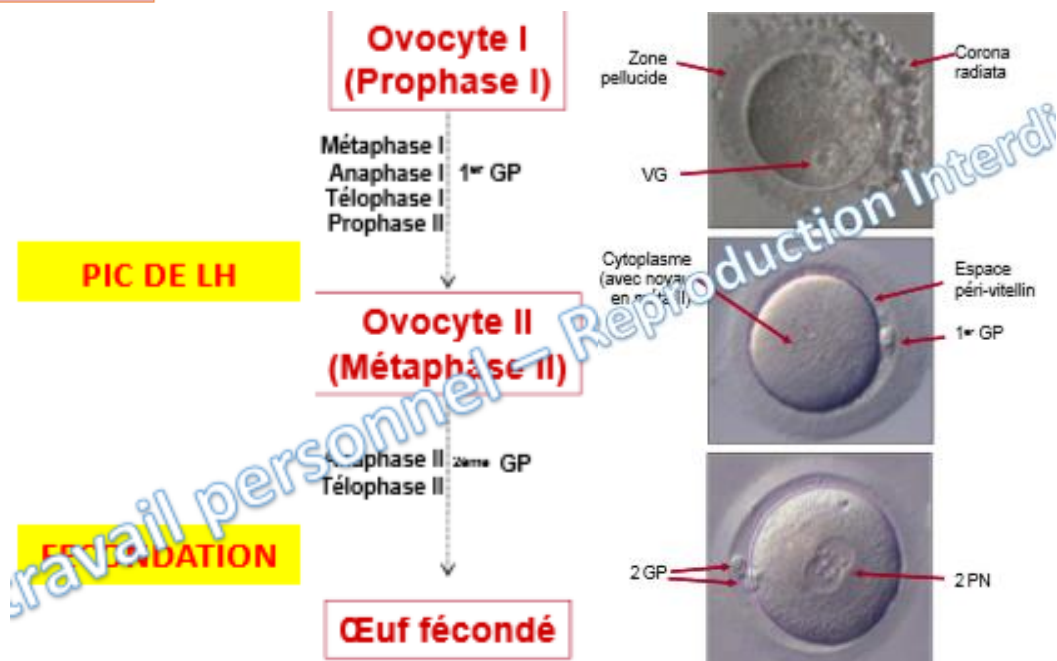
Au fur et à mesure, on va évoluer jusqu'à l'ovulation où on va avoir **l'ovocyte I** qui expulse son **1^{er} globule polaire** (ovocyte II sans cytoplasme) → **bloquage en métaphase II**



Fin de la méiose lors de la fécondation :

Fin de deuxième division méiotique → « ovotide » associé à deux minuscules globules polaires

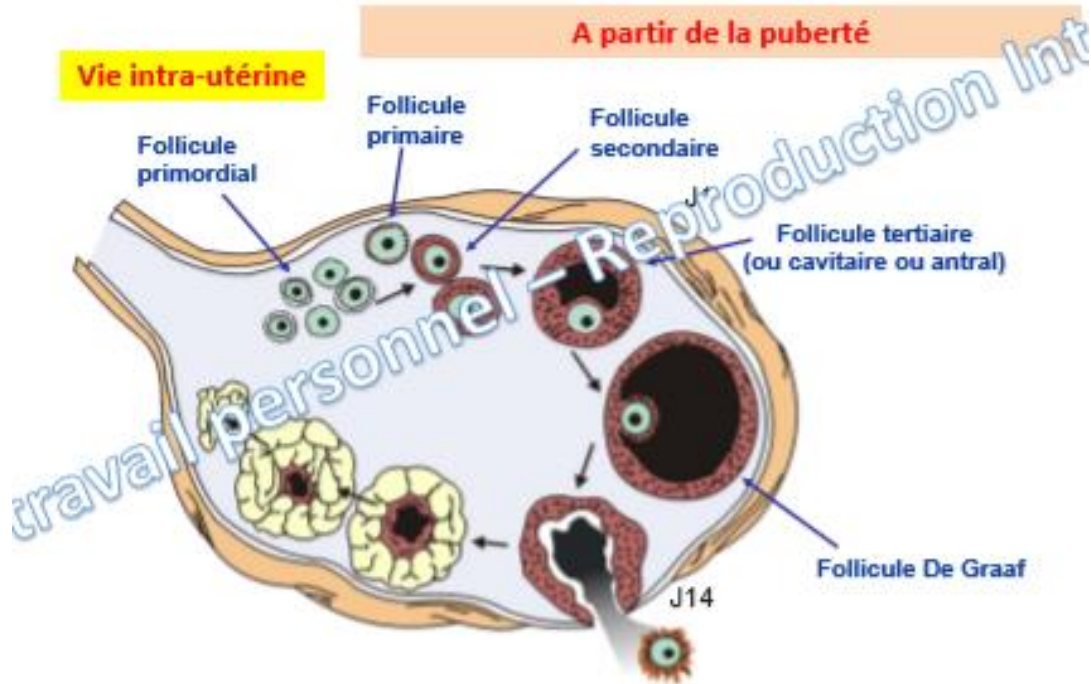
Au moment de la fécondation, il y a l'apparition du **2^{ème} globule polaire**



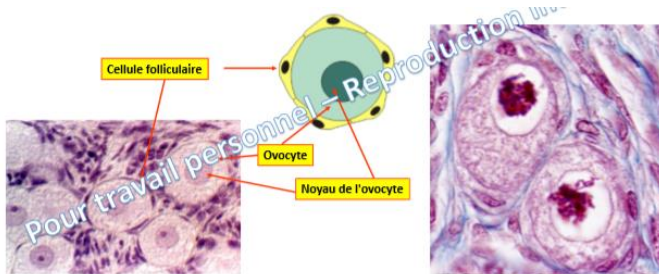
➤ Maturation cytoplasmique	➤ Maturation nucléaire
<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de volume progressivement pour atteindre un diamètre de 120 µm - Développement de l'appareil de Golgi - Synthèse de toutes les protéines de la ZP - Formation des granules corticaux (essentiels à la fécondation) - Accumulation de ribosome et d'ARN (l'ensemble des ARN vont être apportés par le gamète féminin, les spz ne va apporter aucun ARN dans la 1ère différenciation embryonnaire) 	<ul style="list-style-type: none"> - Méiose (il va falloir finir la méiose) - Facteurs de décondensation de la tête du spermatozoïde = glutathion (il faut faire apparaître ces facteurs puisque l'ADN est totalement compacté dans la tête) - Récepteur à l'IP3 (il faut faire apparaître ce récepteur parce qu'il est essentiel au moment de la fécondation)

La folliculogénèse est le support de l'ovogénèse.

3. Folliculogénèse

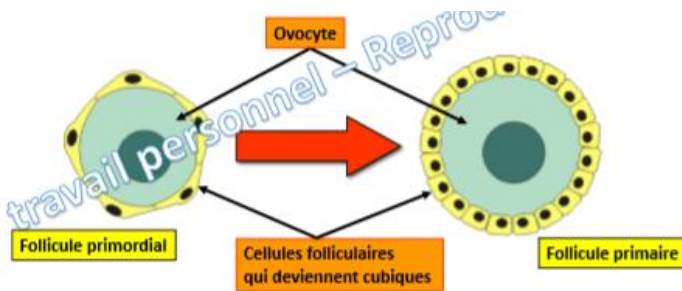


Follicules primordiaux



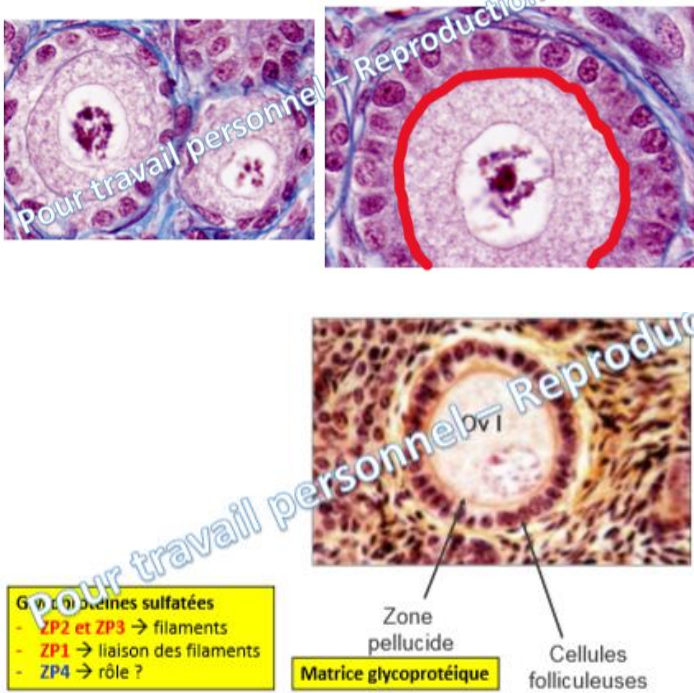
Chaque ovaire contient à peu près / environ **200 000 follicules primordiaux** (40 µm)
Cellules aplaties !

Follicules primaires



A chaque cycle menstruel, 10 à 12 follicules primordiaux par ovaire vont démarrer leur croissance pour devenir **follicules primaires** (50 µm)

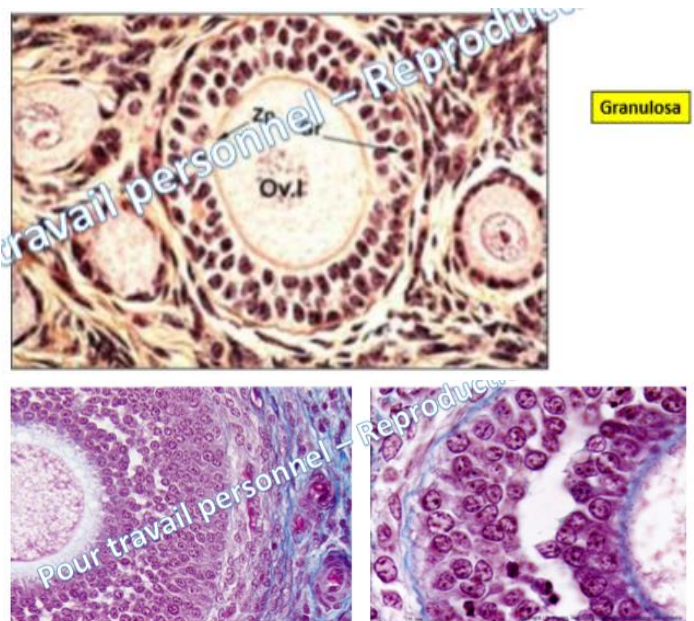
Réserve ovarienne = follicules primaires + follicules secondaires



Apparition de **la zone pellucide** : matrice de glycoprotéines.

- **ZP2 et ZP3** qui vont donner les filaments de la zone pellucide
- **ZP1** qui est responsables de la cohésion entre les filaments de ZP2 et ZP3
- **ZP4** dont le rôle pour l'instant et non déterminé dans toutes les espèces

Follicules secondaires



Multiplication des cellules folliculeuses tout autour de l'ovocyte en plusieurs couches.

Apparition de **la granulosa** au sein du follicule secondaire (50 à 180 µm)

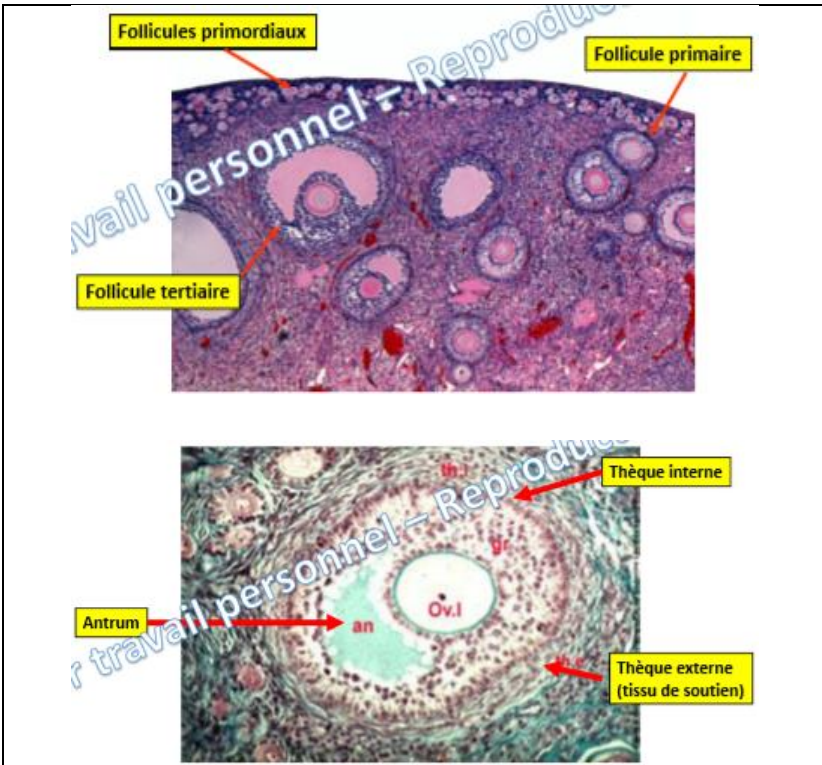
- ➔ La 1^{ère} couche va correspondre à la **granulosa**
- ➔ La 2^{nde} couche va correspondre à ce que l'on va appeler la **thèque** qui va se différencier en thèque interne et externe

Follicules tertiaires



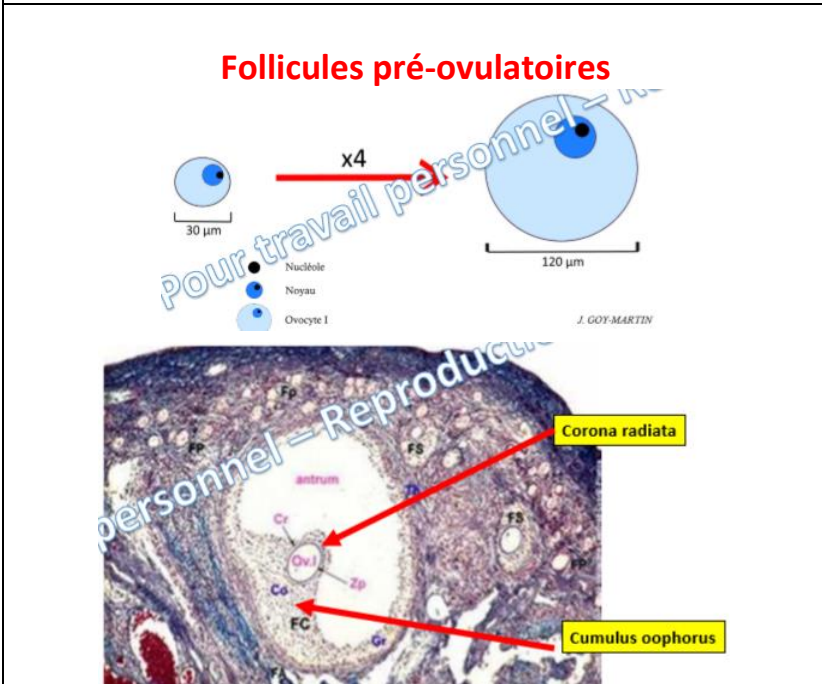
Les follicules poursuivent leur croissance jusqu'au **stade tertiaire** ou au **stade antral** (200 µm à 20 mm).

Apparition de la **corona radiata**



Cinétique

80 à 85 jours entre le début de croissance et l'ovulation



Un seul follicule tertiaire continue sa croissance terminale ++

C'est le plus gros, c'est le **stade terminal pré ovulatoire** qu'on appelle également **follicule de De Graaf** (200 μM à 20mm)

Apparition du **cumulus oophorus**

4. Ovulation

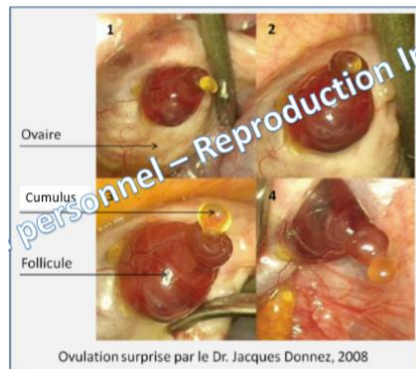
Pic de LH hypophysaire → (36 heures plus tard) Ovulation

Reprise de la méiose :

- Fin de première division → **émission du 1er globule polaire**
- Début de seconde division et **blocage en métaphase II** → fécondable.

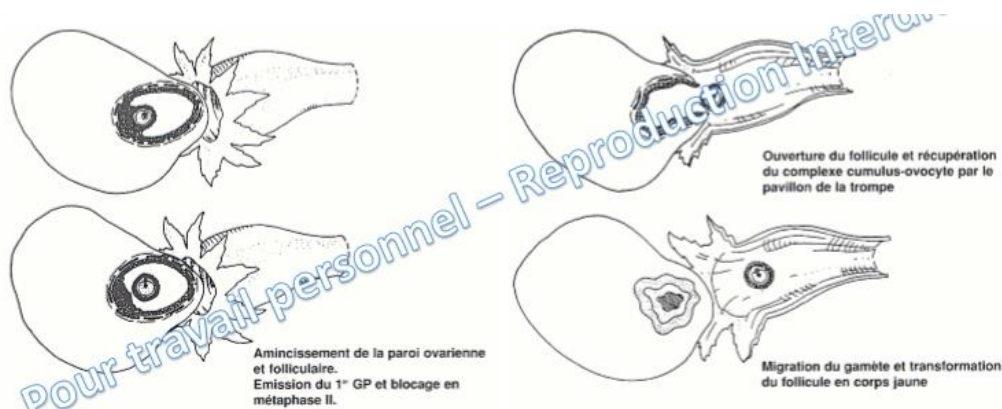
La division est totalement asymétrique +++

(le cytoplasme est conservé par l'ovocyte et non pas par le globule polaire)

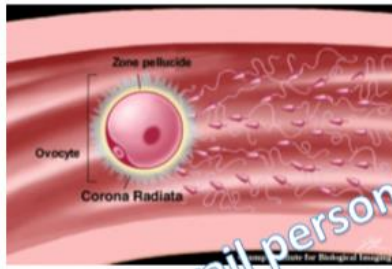


Expulsion de l'ovocyte :

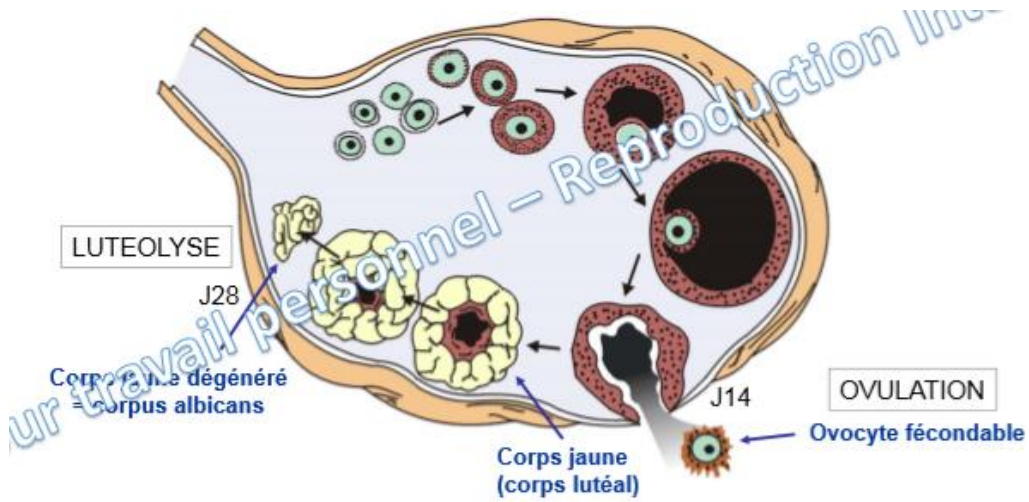
- Pic de LH → **activation AMPc et acide hyaluronique** — > dissociation du cumulus
- Augmentation pression intra folliculaire + vasodilatation thécale
- **Activateur du plasminogène** + collagénase → rupture membrane et récupération par la trompe (*pression négative*)



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

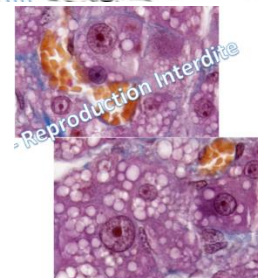
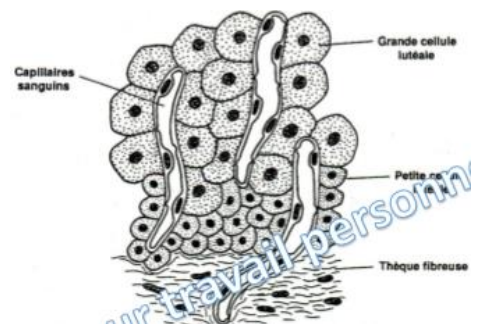


Et en suite...



5. Corps jaune

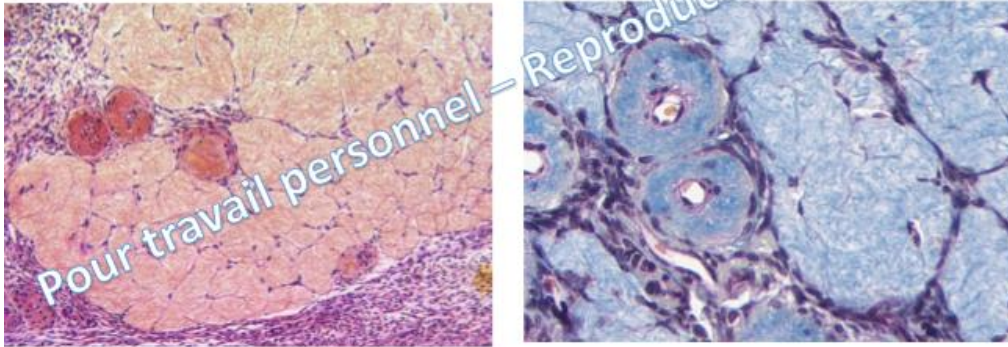
Invasion de capillaires depuis la thèque → Transformation des cellules de la granulosa en **cellules lutéales** qui vont sécréter la progestérone



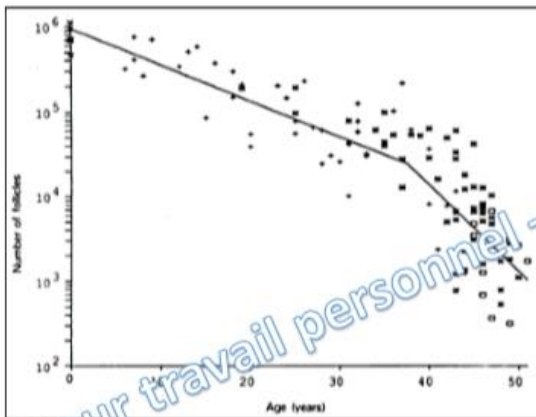
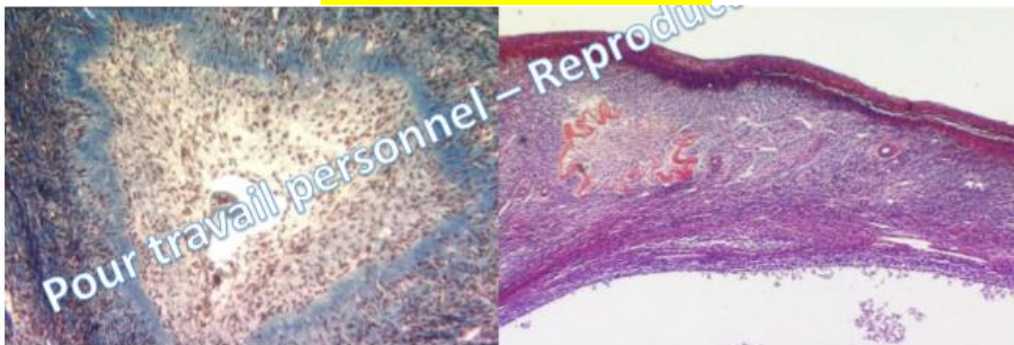
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

6. Evolution

Fécondation → corpus albicans



Pas de fécondation → atrophie



	Nb de follicules primordiaux/ovaire	Nb de follicules en croissance/ovaire
Naissance	500 000	/
20 ans	100 000	100
40 ans	10 000	20
45 ans	100	/

V. Contrôle endocrinien de la folliculogénèse

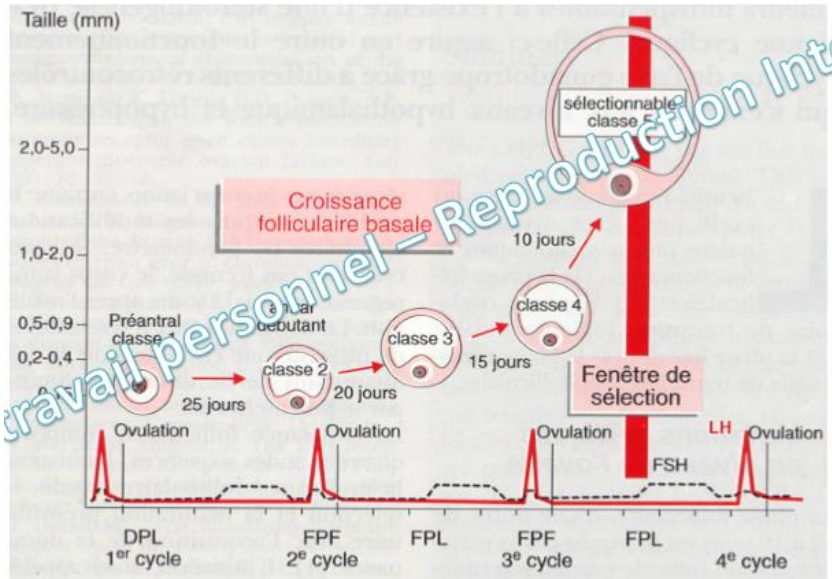
1. Niveaux de régulation

Processus long et étroitement régulé :

Dure longtemps : environ 80/85 jours

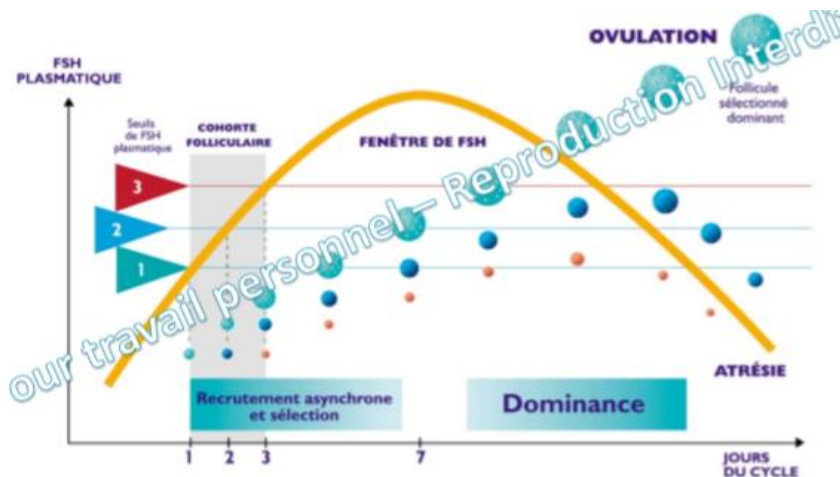
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

- 1^{ère} partie indépendante (ou peu dépendante) des gonadotrophines = croissance basale avec aucune production de stéroïdes et pas de d'œstrogène = 60/70 jours.
- 2^{ème} phase de recrutement de la cohorte folliculaire = totalement **asynchrone** et **sélection** sous la dépendance de la FSH (notion de fenêtre de FSH) = 1^{ère} partie de phase folliculaire.
- 3^{ème} phase de dominance ou de croissance régulée = indépendante de la FSH = 2^{ème} partie de phase folliculaire



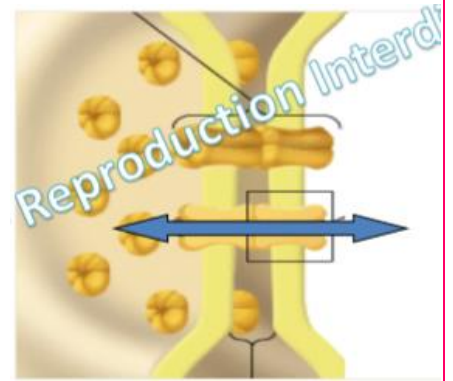
Plusieurs niveaux de régulation :

- **Endocrine :**
- La FSH a des récepteurs sur la granulosa et **uniquement** sur la granulosa
 → Rôle dans **la sélection** et **la dominance**
- La LH a des récepteurs sur la thèque interne
 → Synthèse d'androgènes avec rôle péri-ovulatoire



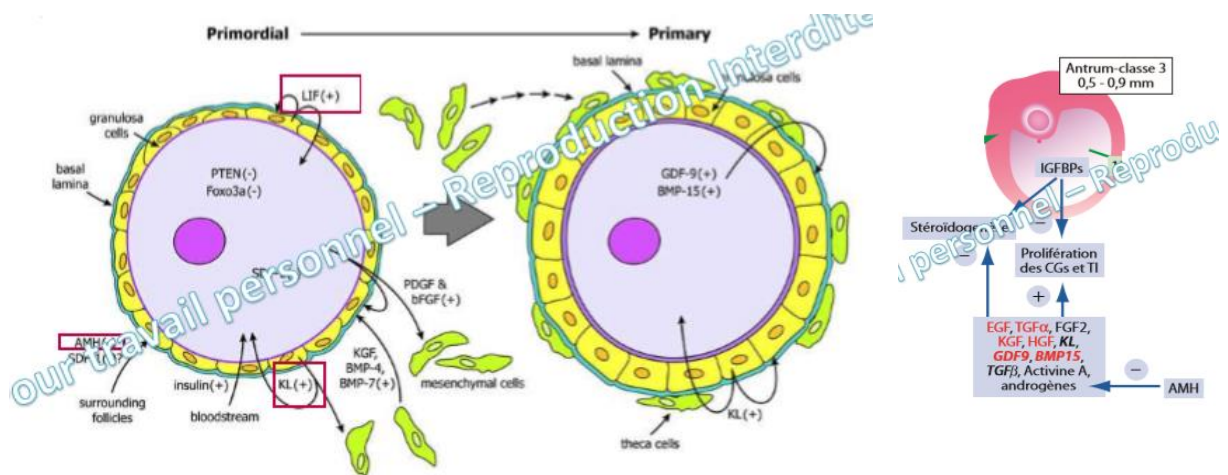
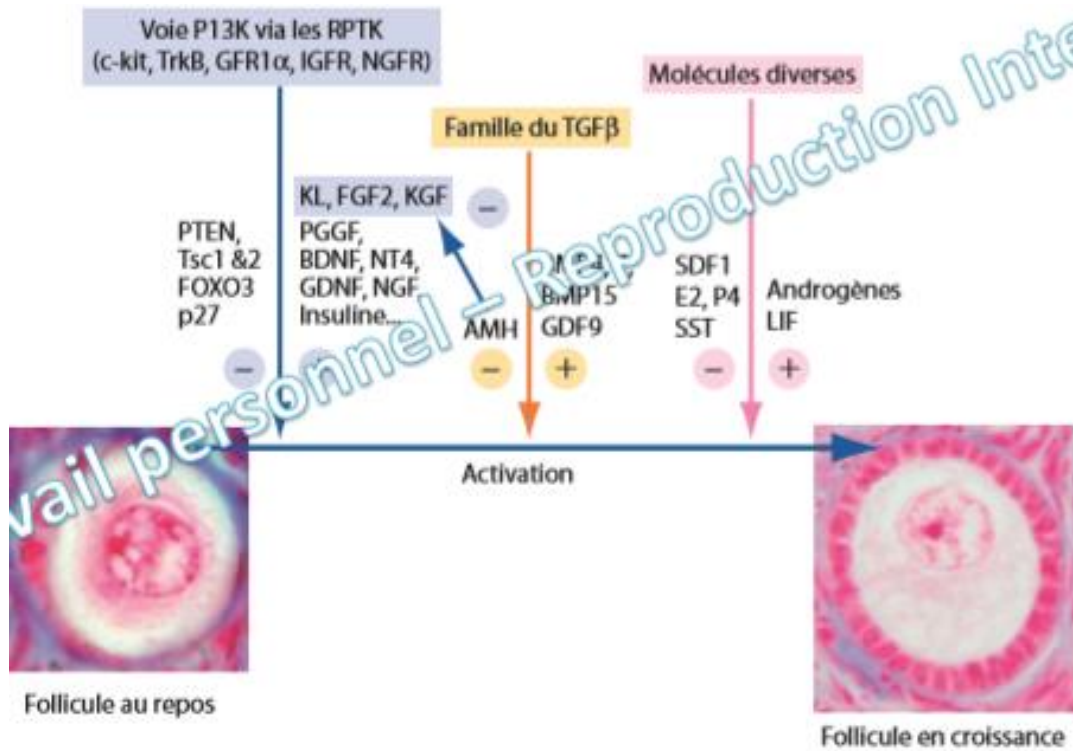
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

- **Communication jonctionnelles** (connexines) :
- **Ovocyte / Cellules péri-ovocytaires**
- **Granulosa / Granulosa**
- **Cumulus / Cumulus**
- **Thèque / Thèque**



Molécules de signalisation toutes **petites tailles** (< 1 kDa) et principalement, c'est **l'AMPc** qui va être utilisé au moment de l'ovulation, du **calcium**, de **l'IP3** et du **GMPc**.

- **Paracrine** (facteurs de croissances, cytokines) dès la croissance basale → **dialogue ovocyte/granulosa** (**GDF9**, **protéine BMP**, **AMH**)



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

2. Fonction endocrine de l'ovaire

- **Production :**

- **Des œstrogènes (E2 +++):**

- Développement des caractères sexuels secondaires
- Développement de l'endomètre au cours du cycle
- Rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH (ovulation)

- **De la progestérone (corps jaune) :**

- Maintien et développement de l'endomètre après l'ovulation.
- Trophicité de la glande mammaire
- Rôle utéro relaxant

Rétrocontrôles

RCP (+)	RCN (-)
- Œstrogènes sur LH (à forte dose)	- Progestérone sur LH
	- Progestérone sur FSH
	- Œstrogènes sur FSH
	- Œstrogènes sur LH (à faible dose)

- **D'autres hormones :**

- **Androgènes** croissance folliculaire + apparition des récepteurs à la LH **indispensable à l'ovulation**
- **AMH** répression des follicules primordiaux et primaires pour éviter une atresie des follicules

**2 HORMONES
HYPOPHYSAIRES**

LH ----
FSH ----

**CELLULES
OVARIENNES**

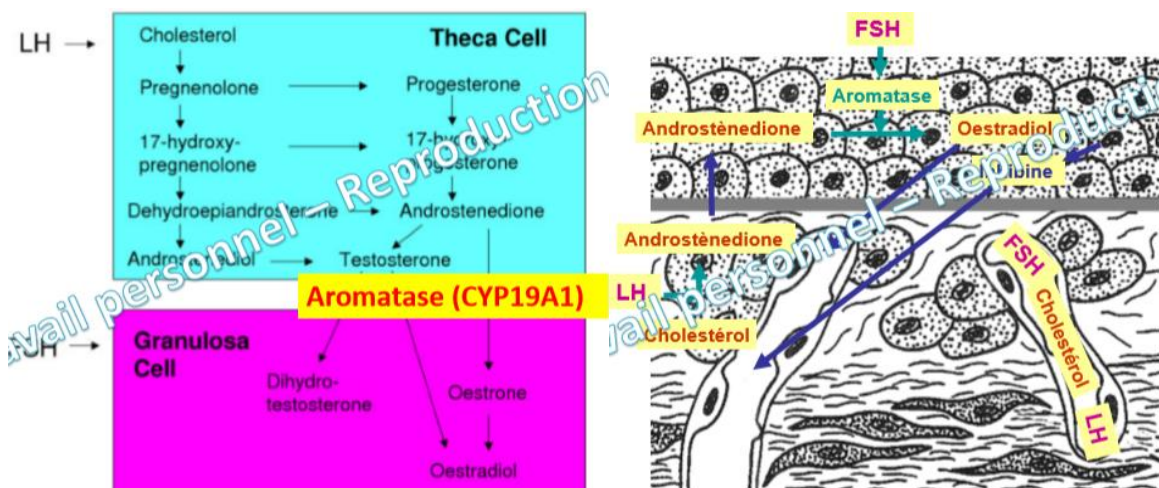
**Thèque interne
Granulosa**

**2 SECRETIONS
STEROIDIENNES**

---- androgènes
---- œstrogènes

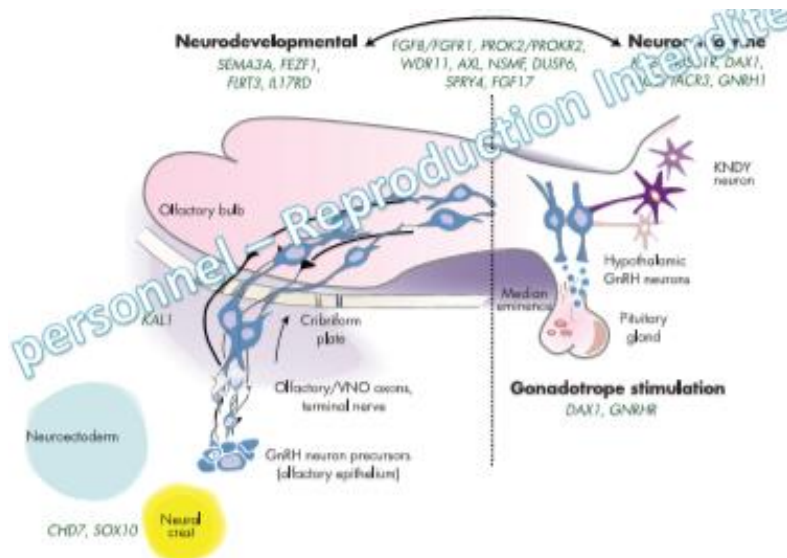
INTERACTIONS CELLULAIRES BIDIRECTIONNELLES

Thèque interne ---- Granulosa

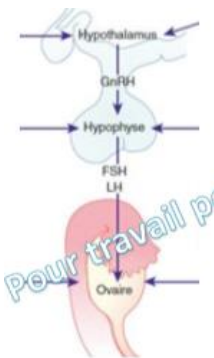


Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

3. Notion de cycle menstruel



L'axe gonadotrope comprend trois hormones principales :



- **Hypothalamus** → **GnRH** : *gonadotropin releasing hormone* ou *gonadolibérine* :
 - C'est un polypeptide
 - C'est une sécrétion dite pulsatile +++
- **Hypophyse** : glycoprotéines à deux sous-unités : α et β
 - **FSH** : *follicle stimulating hormone* ou *folliculostimulante*, elle stimule la croissance folliculaire
 - **LH** : *luteinizing hormone* ou *lutéinisante*, elle permet la lutéinisation donc le passage de la phase folliculaire à la phase lutéale, donc l'hormone de l'ovulation

4. Mode d'action de la GnRH

- **GnRH** (dénomination internationale) = appelé avant LHRH (mais plus utilisé) = gonadolibérine = gonadoréline
- Sa $\frac{1}{2}$ vie est extrêmement courte = 4-7 min, ce qui veut dire qu'en l'espace de 20 min, on n'a plus de GnRH circulant
- **Sa sécrétion est pulsatile et va varier autant en fréquence et qu'en amplitude tout au long du cycle menstruel** :
 - Début de phase folliculaire : c'est à peu près 1 à 2 pulses par heure
 - Fin de phase folliculaire et période pré-ovulatoire : fréquence augmentée notamment au moment de l'ovulation
 - Phase lutéale : ralentissement des pulses (1 pulse/4h), principalement lié à l'action de la progestérone.

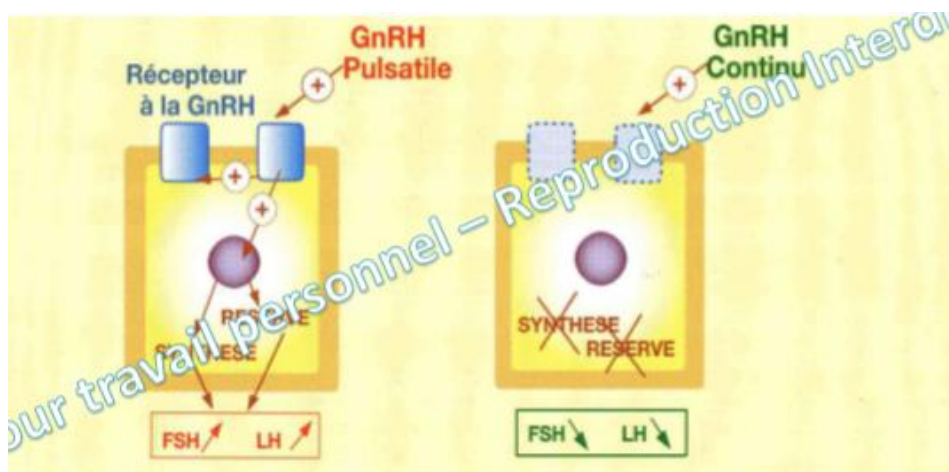
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

La particularité du GnRH c'est que :

- Si la sécrétion est **pulsatile** dans sa version habituelle : on va avoir une sécrétion de FSH et de LH
- Si on transforme sa sécrétion pulsatile en sécrétion **continue** : on va avoir une saturation des récepteurs et donc on va inhiber la sécrétion de FSH et de LH.

Si on n'a pas de FSH et de LH, on ne peut pas avoir de cycle menstruel ni d'ovulation et donc, on n'a pas de règles chez la fille et on n'a pas de spermatogenèse chez le garçon.

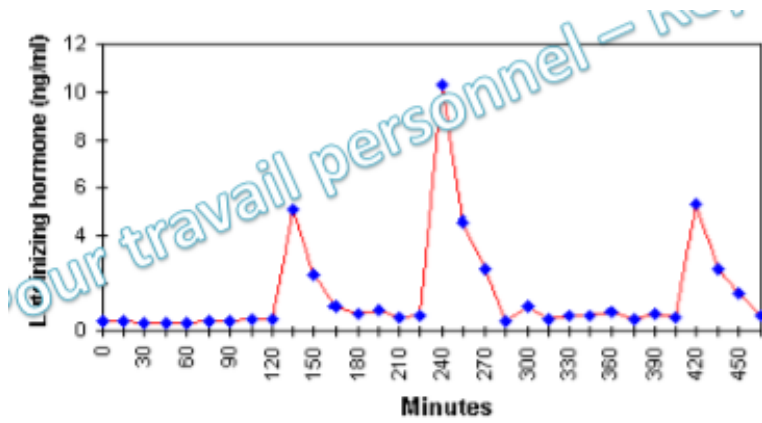
C'est la désensibilisation de l'hypophyse par le stress et le GnRH continu.



Désensibilisation hypophysaire par la GnRH en continu

5. Mode d'action des gonadotrophines

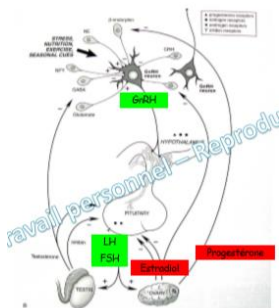
- **FSH et LH**
 - Glycoprotéines qui font entre 28 000 et 33 000 Da
 - $\frac{1}{2}$ vie FSH = 2-3h
 - $\frac{1}{2}$ vie LH = 20-30 min
- **Hétérodimère à 2 chaînes peptidiques avec une ss-u α et une ss-u β :**
 - Sous-unité α est identique pour FSH, LH, mais également pour TSH (qui va réguler la thyroïde) et hCG (qui l'hormone sécrétée par le placenta) → se lie au récepteur
 - **Sous-unité β** spécifique → **spécificité de l'hormone** et donc va être responsable de la cascade moléculaire sous-jacente
 - Dans la circulation sanguine, on des formes circulantes qui sont extrêmement variable et hétérogènes +++
- **La synthèse est sous stimulation du GnRH :**
Du moment où il y a une modification de la pulsativité de la GnRH, il y a une modification des sécrétions hormonales



Sécrétion discontinue :
Pulsatilité de la LH
(90 min)

• **Rétrocontrôle se fait par les hormones stéroïdes**

- Globalement, on a une inhibition de la transcription des gènes des ss-u alpha et béta dès lors que l'estradiol est :
 - Si taux bas d'E2 → augmentation de FSH et LH
 - Si taux élevé d'E2 → baisse de FSH et LH pour éviter que le mécanisme s'emballe

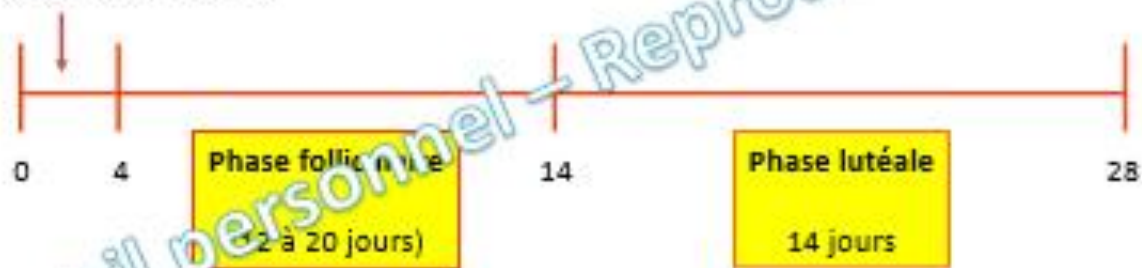


Sauf en période **péri-ovulatoire** +++ où l'estradiol est capable de stimuler la sécrétion de LH pour entraîner l'ovulation.

L'hypophyse qui sécrète la FSH et la LH qui va réguler au niveau de l'ovaire, la sécrétion d'estradiol qui fait son rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus.

6. Régulation hormonale du cycle menstruel

Pertes menstruelles



Un cycle ça dure exactement 28 jours

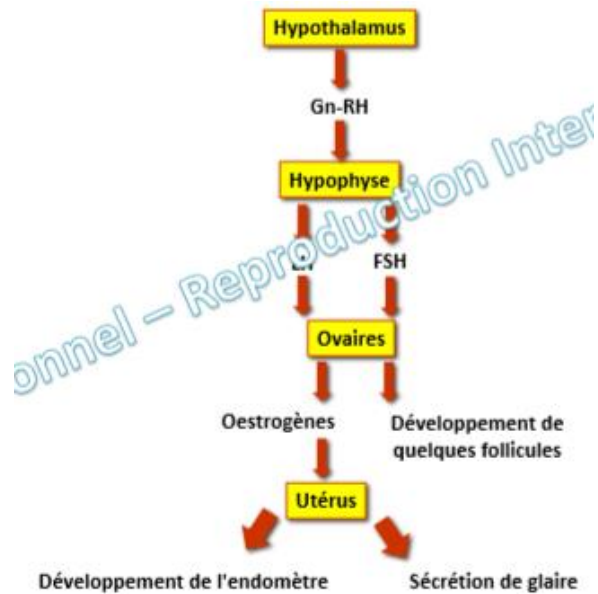
Le 1^{er} jour du cycle c'est le 1^{er} jour des règles
Les règles ont une durée variable selon les individus

On a l'habitude de couper le cycle en 2 phases de 14 jours chacune :

- ➔ La 1^{ère} qui est la phase folliculaire
- ➔ La 2^{nde} qui est la phase lutéale

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

➤ **Phase folliculaire (J1 à J13) :**

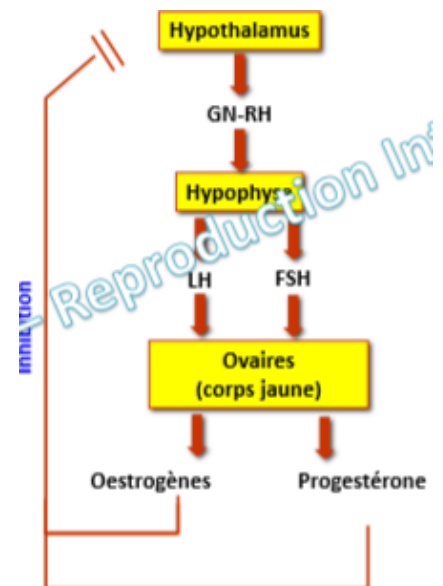


- **Ovulation (J14) :** du moment où les **estrogènes** atteignent un niveau/taux « suffisant », il va y avoir **le pic de LH** qui va déclencher l'ovulation. C'est ce fameux **rétrocontrôle positif** des estrogènes sur la LH.

- **Phase lutéale (J15 à J28) :** hormones sécrétées par le **corps jaune**

Le corps jaune va permettre :

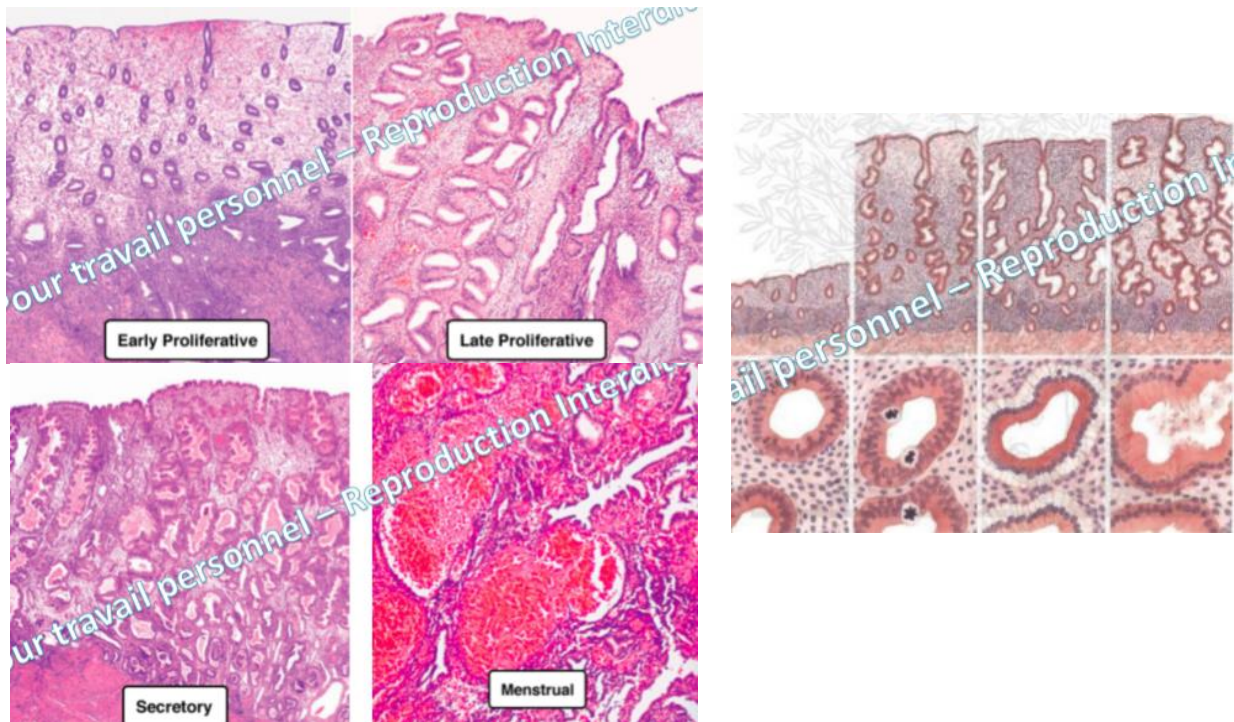
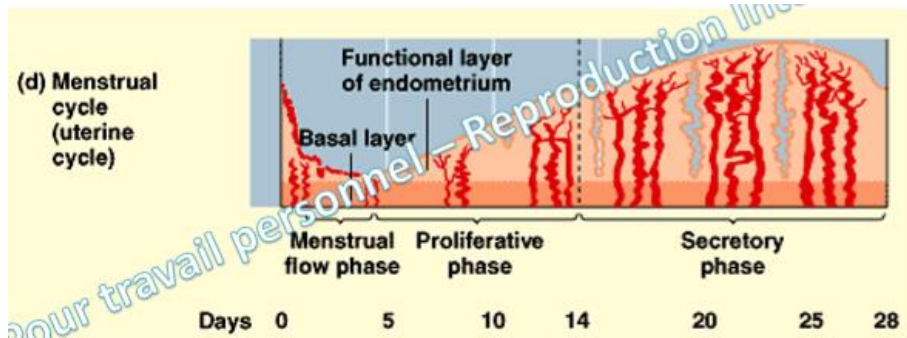
- Poursuite de la prolifération de l'endomètre utérin → **transformation glandulaire de l'endomètre**
- **Sécrétion de l'endomètre** (avec un liquide qui est extrêmement riche en glycogène et qui va permettre la nidation)
- **Inhibition/blocage de la sécrétion de GnRH** au niveau hypothalamique (pour empêcher une nouvelle ovulation et un recrutement folliculaire sur une période inadéquate/impropre au cycle menstruel)



7. Notion de cycle endométrial

Si on regarde au niveau de **l'endomètre**, effectivement, il va changer de forme au cours du cycle :

- Au début du cycle : **desquamé**
- Pendant la phase folliculaire : **prolifération**
- Après l'ovulation : **sécrétion**



8. Régulation hormonale du cycle menstruel

Si on n'a pas de fécondation : au bout de 14 jours, le corps jaune va être détruit de manière automatique, donc, si on n'a plus de corps jaune, on n'a plus de sécrétion d'estrogènes et de progestérone.



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Si on a fécondation : on a une structure magique qui s'appelle le **placenta** qui va sécréter de l'hCG.

