

# APPAREIL GENITAL FEMININ

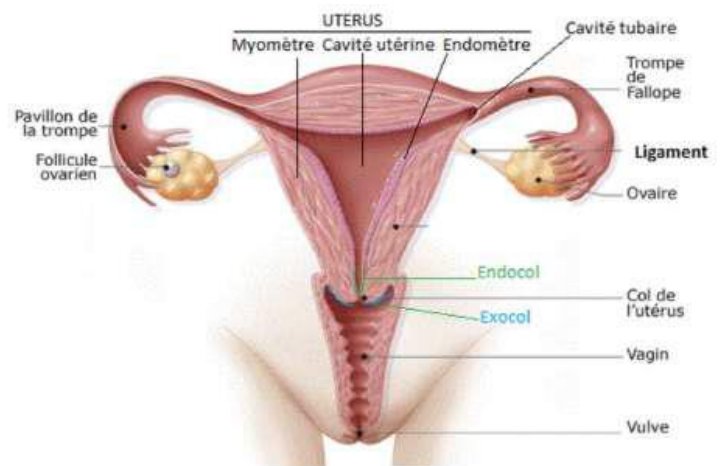
## I - Description anatomique globale

A/ L'appareil génital féminin comprend 4 parties :

- ◇ **Les ovaires** qui sont des organes double, dit « miroir du testicule », **intra péritonéal « vrai »** car situé dans la cavité péritonéale mais non recouvert de péritoine. L'ovaire est positionné plus haut car les trompes remontent et ne sont pas linéaires. Un **ligament** rattache l'ovaire à l'utérus.

Ils possèdent 2 fonctions :

- ♥ Une fonction exocrine : production de gamète
- ♥ Une fonction endocrine : production d'hormones



- ◇ **Un système de canaux pairs :** les trompes droites et gauches qui s'abouchent à l'utérus. La particularité de la trompe : Elle est « totalement ouverte » c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'accolement, de connexion entre la trompe et l'ovaire!!! L'ovaire est laissé libre dans la cavité péritonéale et son seul moyen pour être un minimum fixé correspond au ligament notamment responsable d'une partie de sa vascularisation. En rapport avec le volume de la trompe et de l'utérus, les ovaires sont petits (3-4cm).

- ◇ **L'utérus :**

Celui-ci est monocorporéal (ce qui signifie un seul corps) chez l'Homme et pourtant issu de la fusion de 2 cornes (accolement de 2 canaux). Chez les autres mammifères, les deux cornes utérines sont totalement séparées par une cloison intermédiaire. Ceci permet de loger plusieurs d'embryons car la plupart des espèces ont des grossesses multi embryonnaires.

Il est le siège du développement embryonnaire grâce à une muqueuse : l'endomètre.

**La maturation cyclique** de l'endomètre, **synchrone** à la régulation hormonale de la folliculogénèse donne lieu à :

La prolifération, transformation et desquamation de la muqueuse endométriale (= règle) ; qui a pour conséquence :

1/ La **maturation finale du gamète male ++**

2/ Le « verrou » du col utérin : barrière immunitaire car l'AGF est ouvert sur l'extérieur (Évite les risques d'infection + blocage des spermatozoïdes par la glaire cervicale qui fait une rétention et ne devient perméable qu'à un seul moment en **péri ovulatoire** sous une imprégnation hormonale)

L'utérus est entouré d'une couche musculaire très développée située en dessous de l'endomètre, le **myomètre**, responsable des contractions lors de l'accouchement et des règles (douleur).

Au niveau de col de l'utérus on sépare :

- ♥ **L'exocol** : visible lors de l'examen gynécologique, épithélium pavimenteux stratifié classique.
- ♥ **L'endocol** : non visible, « fermé » par la glaire cervicale, épithélium glandulaire (pour donner la glaire cervicale).

Une partie du myomètre descend jusqu'à la limite entre endocol et exocol. Ceci permet de souder les 2 berges.

La cavité utérine est **virtuelle** cad les 2 feuillets de la cavité sont accolés.

En avant de l'utérus on retrouve la vessie.

En arrière on retrouve le rectum.

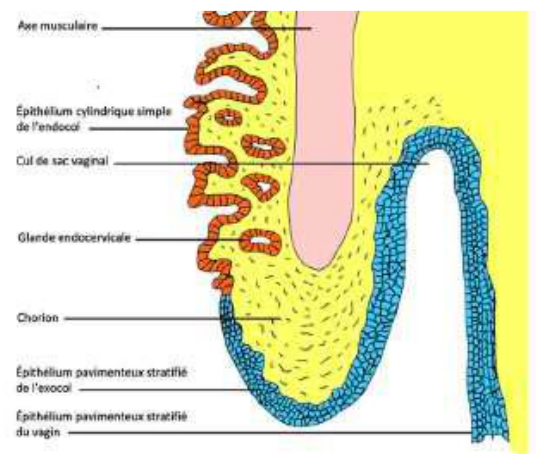
L'utérus peut être :

- ♥ « Antéversé » s'il est plié entre la vessie et la partie postérieure à l'utérus
- ♥ « Rétroversé » vers le rectum

Anatomiquement la position rétroversée ne gêne pas pour une grossesse mais est plus douloureuse lors des règles. Elle peut également rendre la pose d'un stérilet plus complexe car il y a **des risques de perforation utérine**.

Si on pénètre à l'intérieur de l'endocol grâce à des caméras, on peut retrouver la cavité utérine et les orifices tubaires.

L'utérus fait 4 à 5 cm de longueur et s'agrandit lors de la grossesse.



### ▼ Le vagin et les OGE (vulve, clitoris, lèvres) :

Ils rendent l'accouplement possible grâce à un système de lubrification par les glandes vestibulaires majeures de Bartholin et les glandes para-urétral de Skene (équivalentes aux vésicules séminales et responsable de l'éjaculation féminine).

Le vagin participe à l'élimination des bactéries par son pH acide qui les détruit.

## B / Les examens médicaux de l'AGF

L'AGF est habituellement exploré :

- ⇒ Par voie **échographique**
- ⇒ Par des **hystérogaphies** (voir photo) = cliché de radiologie avec utilisation d'un produit de contraste injecté dans le col utérin.

On peut voir que la cavité utérine n'est pas très grande.

Les filaments représentent les trompes.

On voit que l'AGF est ouvert sur l'extérieur ainsi que sur la cavité péritonéale, d'où la nécessité de systèmes **de protection** contre les bactéries).

Lorsque l'on fait un examen gynécologique, on écarte les lèvres et on voit l'orifice vaginale.



Sur la partie haute on retrouve l'urètre qui sert à évacuer l'urine.

A côté on distingue les glandes para-urétral de Skene responsables de l'éjaculation féminine.

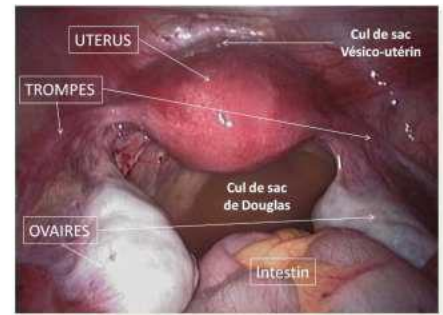
On retrouve en postérieur les glandes de Bartholin responsables de la lubrification du vagin.

Lors de l'introduction d'un spéculum on arrive dans la zone d'examen gynécologique à proprement dite.

On retrouve l'**exocol** du col de l'utérus ainsi que l'orifice cervical. L'**endocol** est à l'intérieur de la cavité utérine et **n'est pas visible**.

En **célioscopie** (trocart à l'intérieur du ventre + caméra) on retrouve l'avant de l'utérus, le cul de sac lié à la vessie, les trompes non horizontales qui remontent vers les ovaires situés en haut et en arrière.

Si on **pénètre à l'intérieur de l'endocol** grâce à des caméras, on peut retrouver la cavité utérine et les orifices tubaires.



## II – Ontogénèse

On est sur le même processus de différenciation que la gonade masculine. Au démarrage la gonade est indifférenciée et bipotente.

A/ Gonade primitive indifférenciée (4ème-6ème semaine de grossesse)

èè

**Elle est bipotente.**

Il y a trois éléments constitutifs :

- ♥ **Le blastème mésonéphrotique** colonisé par les cellules germinales primordiales extra-embryonnaires.
- ♥ **Les canaux de Wolf.**
- ♥ **Les canaux de Muller.**

Elle se différencie à partir de la 5ème semaine de vie.

La colonisation des cellules germinales suit exactement le même processus autant chez la fille que chez le garçon. La différence entre sexe et masculin et sexe féminin débute **après**.

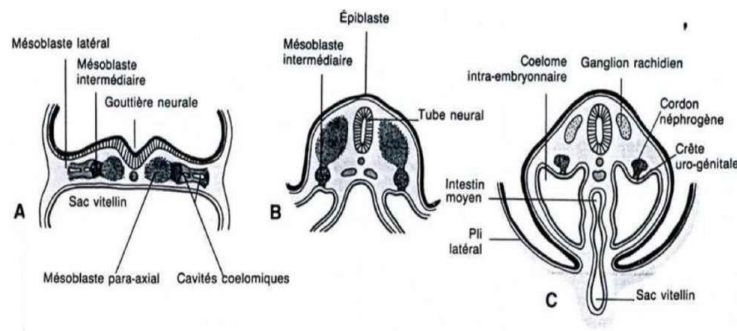
Chez la fille, on ne retrouve pas le gène SRY porté par le chromosome Y.

Par conséquent, on n'a pas de stimulation du développement des canaux de Wolf et PAS de différenciation des cellules de Sertoli et DONC pas d'AMH DONC pas de régression des canaux de Muller.

Pendant très longtemps on a cru que la différenciation se faisait par défaut chez la fille mais **NON** car au moins 2 éléments sont indispensables à la bonne différenciation sexuelle féminine :

- ♥ **WNT4** : avec la voie de la bêta-caténine
- ♥ **FOXL2** : différenciation de l'ovaire

Ces éléments ont été mis en évidence par des pathologies (mutation de WNT4 ou FOXL2) à donner un phénotype féminin mais sans gonade différenciée.

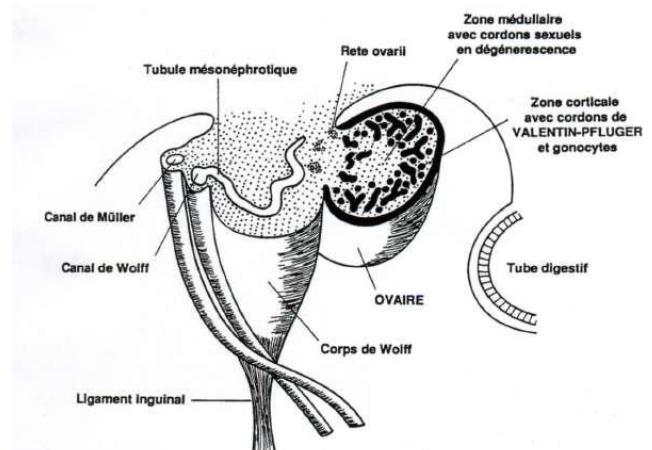


## B/ Différenciation de la gonade

Les cordons sexuels dégèrent en structure de Valentin Flügger, extrêmement temporaire dans le développement embryonnaire.

Comme chez l'homme où on observe l'apparition d'un rete testis, chez la femme on retrouve **un rete ovarii** qui va disparaître et restera sous forme d'ébauche anatomique et histologique.

La gonade évolue : les cellules germinales se localisent en périphérie de la gonade ++. **La médullaire / le stroma est central** et apporte **une vascularisation** au sein de l'ovaire ++++



Peu à peu on observe la formation des **follicules**.

Les follicules comportent à l'intérieur la cellule germinale et autour d'elle des cellules qui se différencient en cellules de granulosa et cellule de la thèque. Celles-ci réaliseront la stéroïdogénèse en produisant des hormones régulant le cycle menstruel.

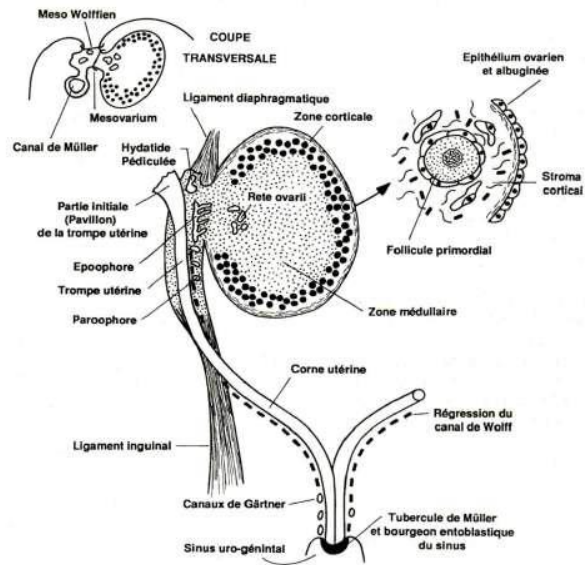
La disposition périphérique/médullaire de l'ovaire est très importante et possède 2 fonctions :

- ♥ Les follicules sont proches de la paroi ovarienne pour faciliter l'expulsion de l'ovocyte.
- ♥ On apporte énormément de vascularisations donc de substrats nutritifs (servant notamment aux cellules responsables de la fabrication d'hormones).

## C/ Différenciation du tractus génital

L'absence de sécrétions d'AMH provoque un **développement des canaux de Muller** :

- ♥ La partie crâniale / proximale donne le pavillon de la trompe avec ses franges.
- ♥ La partie **médiale** donne la **trompe**, l'**utérus** et le **tiers supérieur du vagin**.
- ♥ La partie **caudale** au contact du sinus uro-génital va donner la **plaque vaginale** qui se différencie au niveau du sinus uro-génital ; **sans DHT** elle évolue dans le **sens féminin**. Progressivement, une cavité se creuse pour donner la cavité vaginale. L'abouchement est fermé par l'**hymen** : c'est la structure de protection du vagin infantin.



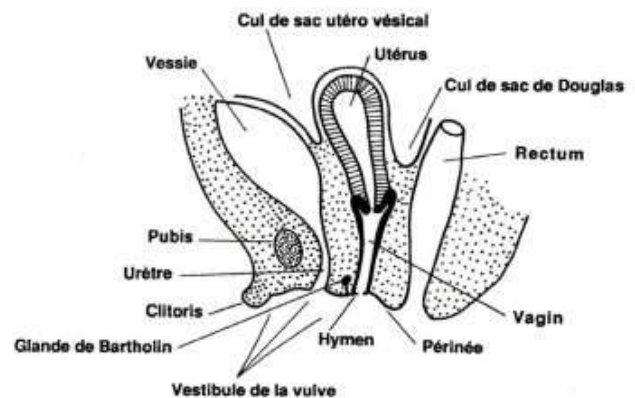
Le tractus étant extrêmement contractile et musculaire, on va avoir des appositions de couches musculaires et conjonctives autour de lui qui proviennent du mésenchyme entourant les cellules embryonnaires primitives.

**Le tractus va se séparer de la gonade primitive : ON A BIEN UNE ABSENCE DE CONNEXION ENTRE TROMPE ET OVAIRE !!!!**

Les canaux de Wolf vont régresser de façon **spontanée** du fait de l'absence de sécrétion de testostérone.

On retrouve des vestiges :

- \* Epophore au niveau proximal.
- \* Organe de Gartner au niveau utérin.



Les 2 structures de Muller s'accolent progressivement et le septum utérovaginal disparaît afin d'avoir une seule cavité utérine = **corps utérin**.

## D/ La migration de l'ovaire

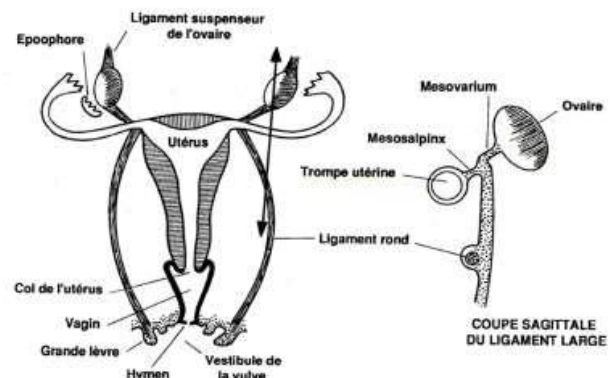
A mesure que le tractus génital se développe, des tractions vont avoir lieu sur ce qui attache l'ovaire au reste du tractus génital : **le ligament rond** +++ = relie l'ovaire à l'utérus.

Chez la fille, la migration de l'ovaire est **passive** : elle est uniquement liée à la plicature de l'embryon et au phénomène de développement du tractus génital interne.

L'ovaire descend d'une position lombaire haute à sa position intra-pelvienne finale par raccourcissement du ligament rond et développement de la cavité utérine.

Ce ligament rond est extrêmement important car il est responsable d'une partie de la vascularisation de l'ovaire : **l'artère ovarienne passe par le ligament rond**. L'ovaire est également vascularisé par **l'artère tubaire** (de la trompe) qui **s'anastomose** avec le système ovarien.

Lors d'une chirurgie tubaire, le risque est de sectionner l'artère tubaire et l'anastomose : on perd une vascularisation de l'ovaire ce qui peut être responsable de nécrose et de réduction du pronostic de fertilité.



Globalement : entre la 10ème et la 12ème semaine de grossesse, tout est terminé.

Après cette différenciation, on observera un début de folliculogénèse : **la méiose commence dès la vie in-utéro chez la fille** contrairement au garçon.

## E/ Différence entre les gonades féminines et masculines

L'ovaire assure globalement les mêmes fonctions que le testicule :

- ♥ Fonction endocrine = synthèse hormonale (progestérone et œstradiol).
- ♥ Fonction exocrine = production des gamètes.

La particularité de l'ovaire c'est que **ses 2 fonctions sont indissociables ++** (Contrairement au garçon avec Leydig et Sertoli remembreeer)

Dans le sexe féminin : on a un seul et unique support qui est le **follicule ovarien** comprenant cellule germinale + cellules endocrines autour.

Limite : **si une fonction s'arrête alors l'autre aussi.**

Principales étapes Fœtus mâles (M) et femelles (F)	Âge du fœtus murin en jours post-coïtum (jpc) – souris (rat)	Âge du fœtus humain en semaine post-conception (sem)
Migration des cellules génitales dans la crête génitale	10 à 11 jpc (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 folliculogénèse (F)	à la naissance (3 jours après la naissance)	15-16 sem

## IV – Ovogénèse

La vascularisation qui va arriver par le mésovarium qui va vasculariser la partie centrale de l'ovaire qu'on appelle le stroma, et tout autour, en **périphérie** du stroma, on va avoir **le cortex** ou vont se trouver les structures folliculaires.

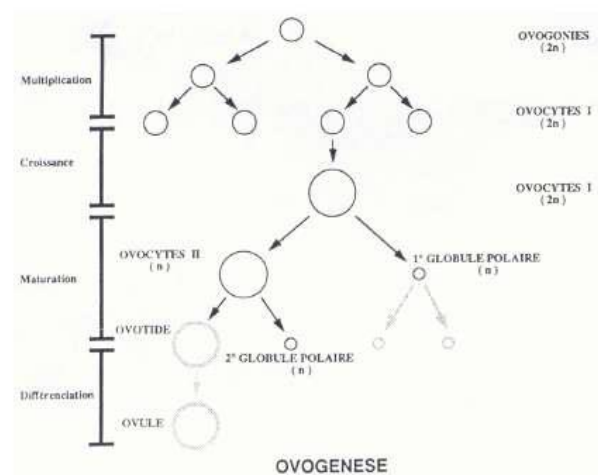
L'enveloppe qui entoure l'ovaire a exactement le même nom que l'enveloppe vue dans le testicule : elle s'appelle **l'albuginée**. Sous l'albuginée on retrouve toutes les structures folliculaires qui vont passer du stade de primordial à primaire, secondaire puis tertiaire avant d'atteindre le stade ovulatoire.

Tout commence déjà dans la vie *in utero*, pendant la vie fœtale.

Au niveau de l'ovaire on va avoir une colonisation par les cellules germinales depuis l'allantoïde qui vont coloniser la gonade primitive et quasi immédiatement à partir de la 4ème ou 5ème semaine, on va avoir une entrée en méiose de toutes les cellules germinales souches : **les ovogonies**.

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. Ça rappelle ce qui se passait au niveau de la cellule de Sertoli, elle était capable de coordonner plusieurs cellules germinales et donc de les maintenir en contact par des ponts cytoplasmiques : ici c'est la même chose.



Tout cela se passe dans la corticale de l'ovaire, et après cette phase de multiplication, on a une phase d'entrée en méiose de la prophase I.

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

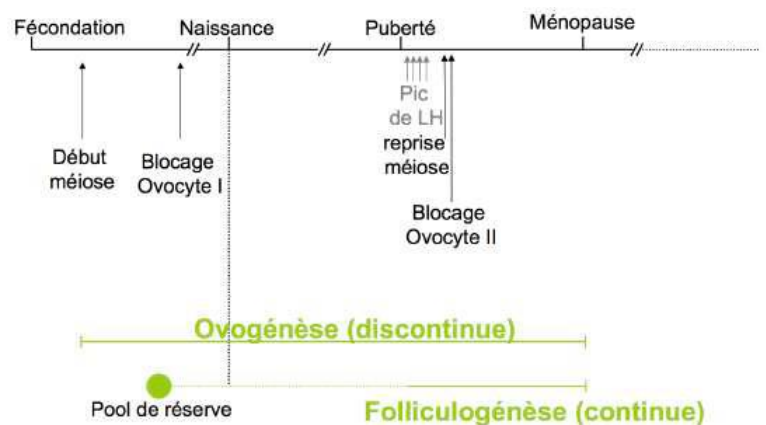
Le blocage de la méiose va être assuré par un facteur qui s'appelle l'OMI (inhibiteur de la méiose de l'ovocyte).

### ♥ Ovocytes I :

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'appellent à ce stade : **le follicule primordial**.

Histologiquement, on a l'ovocyte avec son noyau et son cytoplasme et autour, une couche de cellules qui sont totalement plates (il n'y en a pas beaucoup, 5 à 10 grand maximum en fonction de la taille de l'ovocyte)

La particularité dans le genre féminin c'est que la division doit être **non équationnelle**, c'est-à-dire que l'on va avoir tout le cytoplasme qui va rester sur le futur le gamète et donc l'autre cellule, appelée globule polaire, va emporter une partie du matériel chromosomique mais aucun cytoplasme. Ça va donner le globule polaire qui globalement ne sert à rien à priori dans l'espèce humaine mais qui est un marqueur d'évolution du gamète tout au long de sa différenciation.



De nouveau, l'ovocyte II va se bloquer en métaphase II et finira sa croissance au moment de la fécondation.

Au moment de la fécondation, on va avoir l'apparition du **2ème globule polaire (qui apparait uniquement s'il y a fécondation++++++)**

	Sexe masculin	Sexe féminin
Gamète	<p><b>Très différencié</b>  <b>Mobile</b>            Pauvre en cytoplasme            Cellule isolée            Maturation nucléaire complète</p>	<p>Non différencié            Immobile  <b>Riche en cytoplasme (ARN)</b>            Cellule entourée d'enveloppes  <b>Maturation nucléaire incomplète</b></p>
Cinétique	<p>Durée brève  <b>1 spermatocyte I = 4 gamètes</b>  <b>Pool de gonies souches</b>            Nombre de gamètes très élevé            Production permanente après la puberté</p> <p>Production régulière</p>	<p>Durée très longue            1 ovocyte I = 1 gamète            Pool de gonies fixe et déterminé            Nombre de gamètes faible            Production limité à une période            (<i>puberté/ménopause</i>)  <b>Production cyclique</b></p>

### Fin de la méiose lors de la fécondation :

A la fin de deuxième division méiotique, on obtient un « ovotide » associé à deux minuscules globules polaires

On voit l'enveloppe de l'ovocyte qui s'appelle la zone pellucide, la **corona radiata** qui correspond aux cellules folliculaires tout autour de l'ovocyte primaire.

Au moment de l'ovulation, le pic de LH permet la reprise de la méiose et on voit, l'ovocyte secondaire avec juste sous l'espace périvitellin, le **1er GP**.

**Après** la fécondation, on voit apparaître le **2ème GP** et la caractéristique c'est qu'on voit effectivement les 2 pronucléus / les 2 pronoyaux qui correspondent à l'appareil chromosomique féminin et masculin issus de la fécondation.

**!!!! Cette émission du 2ème GP signe la fécondation !!!!!**

En reproduction, quand on fait la fécondation *in vitro*, ce que l'on regarde très rapidement, c'est de savoir s'il y a une émission du 2ème GP pour savoir si la fécondation *in vitro* a réussi ou pas.

Au moment de la puberté et jusqu'à la ménopause, certes, il y a perte des follicules mais il y a surtout maturation des cellules gamétiques. De la même façon que dans le sexe masculin pour la maturation du spz, on va retrouver :

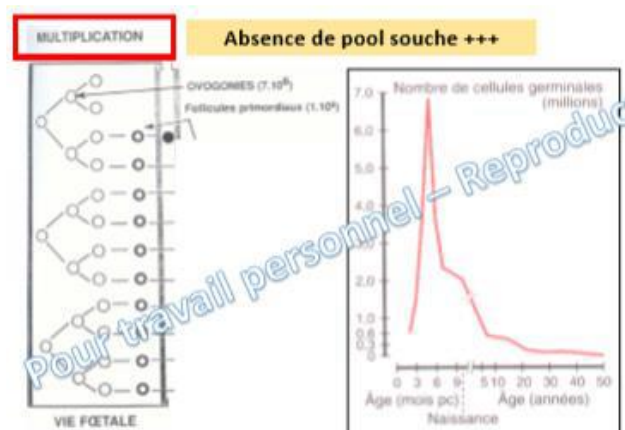
Maturation cytoplasmique (surtout)	Maturation nucléaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Augmentation de volume progressivement pour atteindre un diamètre de 120 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>* Développement de l'appareil de Golgi</li> <li>* Synthèse de toutes les protéines de la ZP</li> <li>* Formation des granules corticaux (essentiels à la fécondation)</li> <li>* 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Méiose (il va falloir finir la méiose)</li> <li>* Facteurs de décondensation de la tête du spermatozoïde = glutathion (il faut faire apparaître ces facteurs puisque l'ADN est totalement compacté dans la tête)</li> <li>* Récepteur à l'IP3 (il faut faire apparaître ce récepteur parce qu'il est essentiel au moment de la fécondation)</li> </ul>

C'est la partie purement développement du gamète, néanmoins, on ne peut pas séparer le développement du gamète / ovogenèse de la folliculogénèse.

**La folliculogénèse est le support de l'ovogenèse.**

Si on regarde dans l'ovaire, ces cellules vont être juste au niveau de la corticale. On voit l'albuginée, et juste **en dessous**, on va avoir toutes les premières structures folliculaires qui sont des follicules primordiaux.

A plus fort grossissement, on retrouve le cytoplasme de l'ovocyte, la couche de cellules folliculeuses autour, et on voit que le matériel chromosomique est déjà positionné, ouvert pour la suite de la méiose, donc on a un appareil chromosomique qui ne va pas être protégé et c'est ce qui explique pourquoi on va avoir une destruction d'un grand nombre d'ovocytes au cours de la vie.



### Évolution du stock d'ovocytes chez la femme :

- ♥ Pic foetal : 7 millions d'ovogonies dans la gonade primitive
- ♥ Naissance : 1 million d'ovocytes *primaires* = de *follicules primordiaux*
- ♥ Puberté : 400 000 (globalement 1/2 million) d'ovocytes *primaires*
- ♥ Ménopause : <1000 d'ovocytes *primaires*
- ♥ Ovulatoires : 450

### Il y a une absence de pool souche +++

Il n'y a aucun pool souche puisque toutes les cellules germinales primordiales vont rentrer dans la méiose, sur une forme classique de division, contrairement à ce que l'on avait dans la spermatogenèse.

L'évolution du stock va être marquée par un pic au moment *in utéro* qui va s'effondrer tout au long de la vie *in utéro* (on passe de 7 millions d'ovogonies à un peu moins d'1 million de follicules primordiaux). Au cours de la vie de la femme, ce stock va continuer d'être détruit principalement par cette exposition du matériel chromosomique. Cette destruction va être liée à ce qu'on appelle **le phénomène d'atrésie**.

On perd pendant **l'enfance la moitié** du capital folliculaire.

On considère que sur la vie d'une femme, si on compte sur des cycles réguliers qui ont lieu tous les 28 jours, il n'y a pas plus de 450 ovulations. Donc en fait, sur les 7 millions d'ovogonies formés pendant la vie *in utéro*, il n'y a que 450 cellules qui sont utilisées en tant que gamètes et utilisables pour la fécondation.

Atrésie = 99 % à tous les stades, c'est le destin naturel de la majorité des follicules.

Le destin d'une cellule ovocytaire c'est la rentrée en atrésie, c'est-à-dire en apoptose et donc d'être détruite tout au long de la vie de la femme !

Ce phénomène va effectivement continuer pendant l'enfance, probablement par l'exposition du matériel chromique qui n'est pas stabilisé.

### **Reprise de la méiose :**

La méiose va être bloquée tout au long de l'enfance et au moment de la puberté, on va avoir 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 (vue également chez l'homme). La LH est responsable de l'ovulation et sans ce pic de LH, on ne peut pas avoir de reprise de la méiose. **La reprise de la méiose n'aura lieu qu'au moment de la phase ovulatoire.**

On va avoir de nouveau la fin de la 1ère partie de la méiose, on va aller jusqu'en métaphase II et une fois qu'on est rentré en métaphase II, on va de nouveau bloquer la cellule ovocytaire.

Le gamète qui va être expulsé dans la trompe n'est pas un ovule ou un ovotide (comme ce qu'on devrait avoir normalement dans le sexe masculin). On va avoir un ovocyte II qui va être relargué, donc un gamète dit immature qui terminera sa maturation au moment de la fécondation puisque c'est l'entrée du spermatozoïde qui permettra de terminer la méiose.

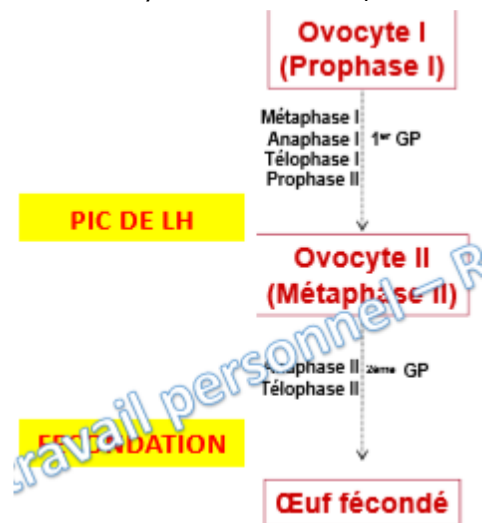
Au moment de la puberté, la méiose va reprendre, et la particularité c'est qu'elle va reprendre par un recrutement folliculaire. Il faut savoir qu'à chaque cycle menstruel, donc globalement chaque mois, on va avoir, quelques follicules primordiaux, on considère 10 à 12 follicules primordiaux par ovaire qui vont commencer leur croissance, qui amorcent leur développement, c'est-à-dire une vingtaine de follicules en tout qui vont redémarrer.

- ♥ Il y a une reprise de la méiose de l'ovocyte 1. Les cellules folliculaires se multiplient et il y a un accroissement de taille/ du nombre.

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

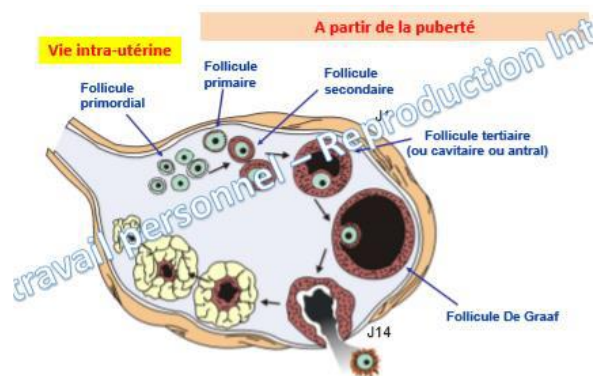
Au fur et à mesure, on va évoluer jusqu'à l'ovulation où on va avoir l'ovocyte I qui expulse son 1er globule polaire (ovocyte II sans cytoplasme).

C'est la 1ère étape de la division méiotique.



## V - Folliculogénèse

Sur les schémas histologique/anatomique on a l'habitude de représenter cette succession : le primordial vers le primaire, puis, le secondaire, le tertiaire, le pré-ovulatoire. Ici, on a **l'ovulation à J14** et ensuite, le passage du corps jaune et vers l'atrésie.



Ça représente **un cycle menstruel qui va durer 28 jours**, néanmoins, c'est purement artificiel puisqu'on ne va pas retrouver toutes ces structures en même temps sur l'ovaire, on va retrouver les corps atrétiques, les follicules primordiaux, mais très clairement, on ne rencontrera pas en même temps un secondaire, un tertiaire, un pré-ovulatoire et un ovocyte en train d'ovuler sinon on aurait des problèmes de régulation de nombre et d'espèces et donc une fécondation qui pourrait être possible n'importe quand.

### Follicules primordiaux

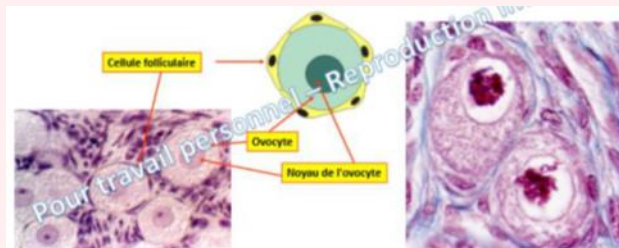
En termes de développement, on était parti tout à l'heure de nos follicules primordiaux (montrés à plus fort grossissement avec le matériel chromosomique qui est exposé). Globalement, on avait au début de la puberté, 450 000 follicules en tout.

Chaque ovaire contient à peu près / environ 200 000 follicules primordiaux (40  $\mu$ m).

On va retrouver l'ovocyte, son noyau, et tout autour de l'ovocyte, les cellules folliculaires totalement plates.

C'est le capital de réserves.

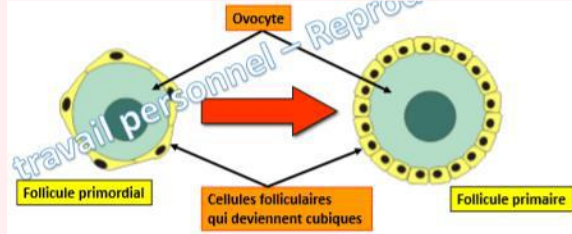
On n'est pas capable en tout cas de mesurer cliniquement puisqu'ils sont trop petits pour être vu à l'œil nu, ils sont totalement sous corticaux, **ils sont inaccessibles** à l'échographie ni à l'IRM ou d'autres méthodes d'imageries.



## Follicules primaires

Ce que l'on voit à l'écho ça va être les constituants de la réserve ovarienne chez la femme, ce sont les follicules primaires.

A chaque cycle menstruel, on a peu près 10 à 12 follicules primordiaux par ovaire qui vont démarrer leur croissance qui va être marquée par une transformation des cellules folliculaires d'un morphotype aplatie à un morphotype cubique. Elles n'ont plus du tout le même aspect et donc ce passage marque l'entrée dans la croissance terminale du follicule et donc, de l'ovocyte.



Ces follicules primaires peuvent être vu en écho avec les sondes actuelles puisqu'on va voir pleins de petites structures sous corticales, ce qui va permettre de les compter et dire si on a un bon stock ovarien, c'est ce qu'on appelle la réserve ovarienne.

D'un point de vue histologique, on retrouve l'ovocyte qui a globalement à peu près la même taille que tout à l'heure. Toujours l'appareil chromosomique qui est complètement déplié prêt à rentrer en méiose et autour, la couche de cellules qui est beaucoup plus nombreuses que précédemment. On voit en regard, un primordial qui est en train de se différencier, donc on a plus de cellules et elles sont de forme pavimenteuse ou cubique. En plus fort grossissement, c'est encore plus marqué.

Entre l'ovocyte et cette couche de cellules cubiques, on voit un filament qui est apparu. Ce filament qui est tracé, c'est en fait la zone pellucide qui va isoler l'ovocyte du complexe folliculaire. Cette zone pellucide est une matrice de glycoprotéines.

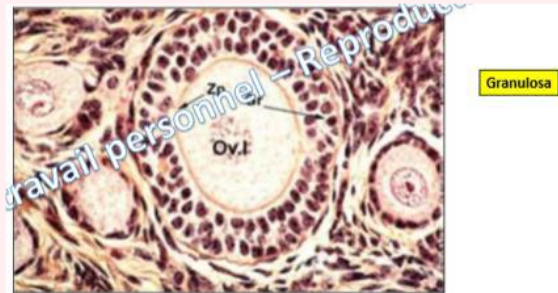
Parmi ces glycoprotéines on en compte 4 :

- 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 (mais on sait qu'il y en a une quatrième donc si elle est là c'est qu'elle va forcément jouer un rôle, mais on ne sait pas lequel)

## Follicules secondaires

Ces follicules vont continuer à grossir et surtout, ce qui va être marqué c'est la multiplication des cellules folliculeuses tout autour de l'ovocyte.

**Leur multiplication et leur accroissement en nombre et en plusieurs couches va donner ce qu'on appelle la granulosa.**



La **granulosa** va marquer le passage du stade follicule primaire au stade follicule secondaire.

Sur un schéma histologique, on retrouve l'ovocyte primaire, la zone pellucide qui reste un petit peu plus épais que ce que l'on avait vu jusqu'à présent et, on a beaucoup plus de cellules folliculeuses qui vont se disposer sur plusieurs couches : c'est ce qu'on appelle la granulosa.

Si on regarde quelques jours plus tard, on voit à un plus fort grossissement : toujours les structures ovocytaires avec la zone pellucide qui commence à s'épaissir et les cellules follicules qui sont beaucoup plus nombreuses et qui commencent à se séparer en deux parties complètement différentes.

A plus fort grossissement, on voit une première couche et une seconde couche.

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

La thèque va être responsable d'une partie des sécrétions hormonales du follicule. Progressivement, le follicule va passer de sa taille initiale de 50  $\mu\text{m}$  à une taille de 180  $\mu\text{m}$  de diamètre.

### Follicules tertiaires

On continue à grossir pour arriver au stade tertiaire ou au stade antral (200  $\mu$ m à 20 mm).

**L'antra va être caractérisé par l'apparition d'une cavité appelée entre antrum en latin.**

On retrouve : l'ovocyte, la couche qui correspond à la zone pellucide, les cellules folliculeuses qui vont entourer l'ovocyte, c'est ce qu'on appelle la corona radiata, les cellules **de la granulosa avec le pont** qui va maintenir l'ovocyte et plus en extérieur, la thèque interne et la thèque externe qui est le tissu de soutien juste extérieur.



Pour voir la différence, entre granulosa et thèque, on désigne un marquage. Sur la photo on remarque, l'antra, les cellules de la granulosa et à l'extérieur, on voit que le marquage est plus foncé sur un épithélium qui est un petit peu plus pavimenteux : cela correspond à la thèque interne qui est finalement très petite. Tout ce qui est autour, c'est du tissu de soutien qui correspond à la thèque externe.

Si on reprend une coupe histologique (encore une fois ce n'est pas un ovaire humain parce que sinon on n'aurait **pas** toute la coexistence de ses structures), on va avoir l'albuginée en périphérie, sous l'albuginée, tous les follicules primordiaux que l'on n'est pas capable de voir en échographie mais qui vont constituer les cellules souches, les follicules primaires qui sont au premier stade de développement, et secondaire qui sont un petit peu plus avancé.

Le début de la constitution de l'antra est un joli follicule tertiaire avec sa cavité antrale.

## Cinétique

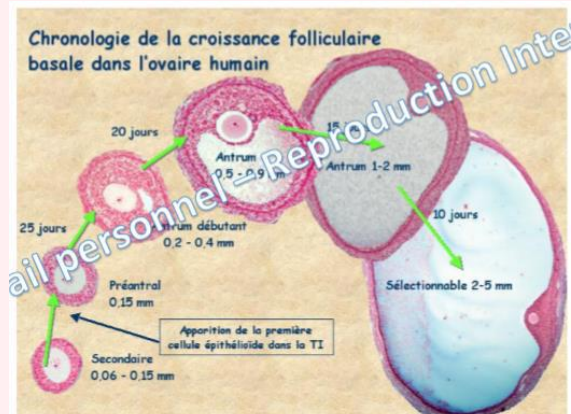
Si on regarde en termes de cinétique :

- ♥ Dans le sexe masculin : on a une spermatogénèse qui dure à peu près 70 jours selon les variations que l'on peut comprendre.
- ♥ Dans le sexe féminin : pour la folliculogénèse, on a une cinétique d'à peu près 80 à 85 jours.

On rappelle que la spermatogénèse comprend en plus, la partie différenciation et le transit épидидymaire. En tout, on est également à 85 jours. Donc globalement, on a la même durée de formation des 2 gamètes aux alentours de 85 jours.

Avant d'arriver au stade antral il se passe déjà 45 jours pour voir apparaître la cavité. Du moment où la cavité apparaît, il faut encore 25 jours pour rendre le follicule sélectionnable.

Globalement le follicule qui va permettre l'ovulation commence sa croissance 3 mois avant (de la même façon que le spermatozoïde qui va donner la fécondation commence sa différenciation 3 mois avant).



## Follicule pré-ovulatoire

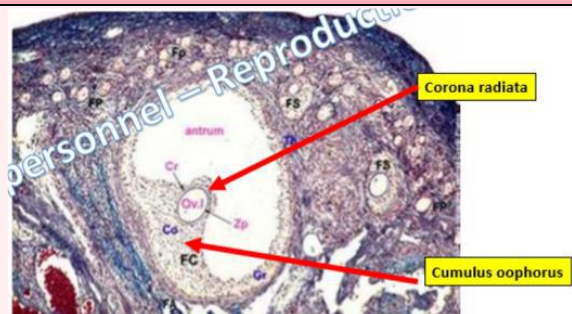
Juste avant l'ovulation, on va avoir un follicule qui va continuer sa croissance. Ce follicule va terminer sa croissance (revu plus tard).

**Un seul follicule tertiaire continue sa croissance terminale ++**

Globalement c'est celui qui va devenir le plus gros.

Quand on parle de gros, c'est qu'il va passer d'une taille de 200  $\mu$ m de stade de follicule tertiaire à 20/22 mm de diamètre, qui est le stade terminal pré ovulatoire qu'on appelle également follicule de De Graaf.

La couche de cellules de la granulosa **va s'affiner** au fur et à mesure puisqu'il va y avoir une pression exercée par le liquide antral sur les parois de l'ovocyte et progressivement, on va avoir **juste un pont de cellules** qui va maintenir la corona radiata et l'ovocyte primaire. Ce pont de cellules est **appelé cumulus oophorus**.



Sur cette maturation terminale l'ovocyte va passer d'un diamètre de 30  $\mu\text{m}$  à un diamètre de 120  $\mu\text{m}$  donc : il est multiplié par 4. C'est ce qui va le rendre comme étant la plus grosse cellule observable dans le corps humain puisqu'on n'a pas de cellules plus grosses que l'ovocyte. Pour donner une idée de la différence de taille entre le primordial et le pré-ovulatoire, on voit l'espace qui s'est passé avec le liquide qui va être extrêmement important.

Il faut savoir que le développement de cette cavité centrale est soumis principalement à des forces physiques qui sont liés aux contraintes de la gonade. La gonade va avoir une partie stromale et une albuginée. On va **avoir des forces de pression** qui vont être exercées par le liquide depuis l'intérieur mais également par le stroma qui est plus rigide, ce qui va permettre aux follicules et à l'antra d'avoir cet aspect extrêmement sphérique ou elliptique.

Si on n'a pas des forces physiques exercées par le stroma, on n'aurait pas de développement de l'antra puisque le liquide restera tertiaire et on n'aura pas de sécrétions possibles et pas de développement terminal.

*[Bonus : Il faut savoir que dans les travaux actuels de greffes ovariennes, on est capable de prélever du tissu ovarien chez des enfants avant des traitements par radio ou chimiothérapie pour des leucémies aiguës. On peut les congeler et les réimplanter plus tard pour qu'ils puissent avoir un cycle menstruel et possiblement utiliser leur ovocyte pour permettre la fécondation in vitro. Pour réimplanter ces tissus ovariens, il faut forcément un tissu de soutien, dans lequel on va être capable de reproduire ces forces physiques sur l'antra puisque, si on n'a pas de tissu de soutien, on n'aura aucun développement folliculaire. Il y a même des biochimies qui travaillent sur les matrices extracellulaires pour essayer de recréer des espèces de structures filamenteuses qui pourraient mimer un ovaire synthétique.*

*Globalement l'ovaire synthétique ressemble à un grillage dans lequel les follicules vont être inséré. Ce grillage va permettre de maintenir des forces physiques pour développer des follicules.]*

Si on regarde ce qu'il se passe juste avant l'ovulation, on va avoir l'ovocyte avec les cellules de la corona qui sont peu nombreuses autour de l'ovocyte et de la zone pellucide.

On voit ici, le matériel chromosomique **qui n'est pas du tout central** mais qui est au niveau d'un des pôles de l'ovocyte et qui se centralisera au moment de la fécondation.

À travers, cette zone pellucide, on voit que les cellules de la corona radiata (donc la 1<sup>ère</sup> couche de cellules sous la zone pellucide), donnent l'impression qu'elles envoient des prolongements dans la zone pellucide (les filaments que l'on voit).

Si on regarde à plus fort grossissement, effectivement, on a des prolongements de ces cellules à travers la zone pellucide qui sont appelés des villosités. Elles vont venir au contact des villosités de l'ovocyte.

On voit juste sous ses micros-villosités des petits points noirs qui correspondent aux **granules corticaux qui sont indispensables à l'activation** au moment de la fécondation et à la destruction de la zone pellucide.

On a vraiment une structure qui est extrêmement différenciée du point de vue périphérique des cellules folliculaire (alors que dans le sexe masculin, on avait une différenciation extrême des gamètes), là c'est tout ce qui est autour du gamète qui va être différencié et **pas le gamète en lui-même**.

## VI - Ovulation

L'ovulation est permise grâce au pic de LH via l'hypophyse.

Il faut savoir qu'une fois que le pic de LH a été relargué dans la circulation sanguine, l'ovulation ne **surviendra que 36 heures après** ce pic de LH, donc **pas** immédiatement au moment du pic.

À ce moment-là, effectivement, on va avoir :

Reprise de la méiose :

- ♥ Fin de première division avec une émission du 1<sup>er</sup> globule polaire
- ♥ Début de seconde division et blocage en métaphase II, il devient alors fécondable

Donc la première division était bloquée en en prophase et **la deuxième division est bloqué en métaphase**.

De nouveau, le blocage va être réalisé par la même protéine qu'on avait pendant la vie foetale : l'OMI, qui va être sécrété par les cellules adjacentes.

À ce stade, la cellule gamétique est fécondable. C'est-à-dire qu'elle peut rencontrer un spermatozoïde et donner potentiellement un embryon. On ne peut pas avoir de cellules fécondables auparavant.

Par exemple, si on fait de la fécondation in vitro, il faut à tout prix que l'on déclenche l'ovulation puisque si on n'a pas d'ovulation, on n'aura pas d'ovocytes qui seront compétents. On ne peut pas prélever des ovocytes sans avoir d'ovulation. In vitro, on n'est pas capable d'apporter de la LH à un follicule par exemple secondaire ou tertiaire pour le faire différencier et aller au stade d'ovocyte secondaire.

La division est **totale-ment asymétrique** +++

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



Durant l'expulsion de l'ovocyte plusieurs phénomènes ont lieu :

- ♥ Un pic de LH causant l'activation de l'AMPC et des hyaluronidases ce qui entraîne dissociation du cumulus.
- ♥ Une augmentation pression intra folliculaire et une vasodilatation thécale.
- ♥ Un activateur du plasminogène et des collagénases qui causent une rupture membrane et récupération par la trompe (pression négative).

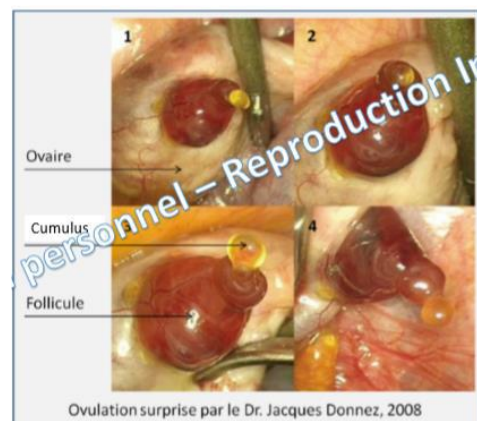
Une petite explication s'impose : le pic de LH va activer la formation d'**AMPC** à l'intérieur des cellules folliculaire et de l'ovocyte. On va avoir une **sécrétion des hyaluronidases** et progressivement on va avoir une dissociation du cumulus oophorus, donc, la partie qui est attaché à la corona radiata et aussi l'ovocyte de la granulosa. Cette dissociation va entraîner **une augmentation de pression** à l'intérieur de l'antra, ce qui va entraîner un œdème congestif au niveau de la thèque avec une **vasodilatation de la thèque**. Cette vasodilatation est responsable de sécrétion de **l'activateur du plasminogène** et de **collagénase**. Au pôle du follicule, on va avoir une rupture de la membrane.

On rappelle que l'ovaire est dans la cavité péritonéale et qu'il n'a pas de lien avec la trompe puisqu'il n'a pas d'attachement physique. Il faut que la trompe vienne s'accoler sur l'ovaire pour pouvoir récupérer l'ovocyte. Ceci est permis parce qu'on va avoir **une pression négative** qui va apparaître au moment de l'ovulation dans la trompe et donc c'est ce qui va favoriser la migration de l'ovocyte dans la trompe.

Ce qui va être expulsé c'est l'ensemble cumulus et ovocyte secondaire. Progressivement, les cellules du cumulus vont être détruites dans le trajet primaire.

Tout ça prend quand même quelques heures pour être réalisé et ce n'est pas juste une ouverture dans la membrane de l'ovaire qui va permettre l'expulsion de l'ovocyte.

Une fois que l'ovocyte se retrouve dans la trompe, il va pouvoir être potentiellement être rencontré par des spermatozoïdes qui sont arrivés via le tractus génital féminin et qui sont remontés à contre-courant. Dans ce cas, on aura la fécondation

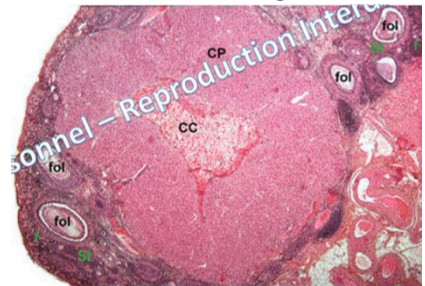


juste à ce stade là et ensuite, si on a fécondation, on aura les divisions embryonnaires qui vont aller jusqu'à la nidation.

Globalement il faut à peu près 3 à 4 jours pour atteindre l'utérus et s'il n'y a pas de fécondation, l'ovocyte va terminer sa vie, tout seul comme un grand, puisqu'il n'aura pas de réserve suffisante pour maintenir sa croissance au-delà des 3 ou 4 jours.

## VII - Corps jaune

Tout bêtement, après l'ovulation, on va avoir une invasion de capillaires depuis la thèque. À cause de cette vasodilatation des cellules ovulatoires. Cette invasion de capillaires va entraîner une **transformation des cellules de la granulosa++++++**. Les cellules de la granulosa qui entouraient l'ovocyte vont se transformer **en cellules lutéales** et ce sont elles qui vont donner les sécrétions de seconde phase de cycle menstruel. **Ce sont toujours les cellules de la granulosa qui vont sécréter la progestérone.**



Si on regarde histologiquement, la partie centrale correspond à l'antra et va correspondre à ce que l'on appelle **le coagulum central**, la partie périphérique, comprend une partie de la thèque et des capillaires c'est ce qu'on appelle **le coagulum périphérique**.

Sur une coupe histologique, on va avoir des capillaires sanguins, avec l'endothélium, qui vont traverser la thèque pour aller dans la granulosa et les transformer en cellules lutéales. Ces cellules sont extrêmement ballonnées, cette ballonnisation correspond aux cellules hormonales.

À plus fort grossissement, on voit les bulles à l'intérieur des cellules, ça correspond aux structures vasculaires, ce sont les globules rouges.

Ce corps jaune est génétiquement programmé pour avoir une **durée de vie de 14 jours**, ce n'est pas modifiable !!!!!!!

### A/ Evolution

Après l'ovulation, ce corps jaune :

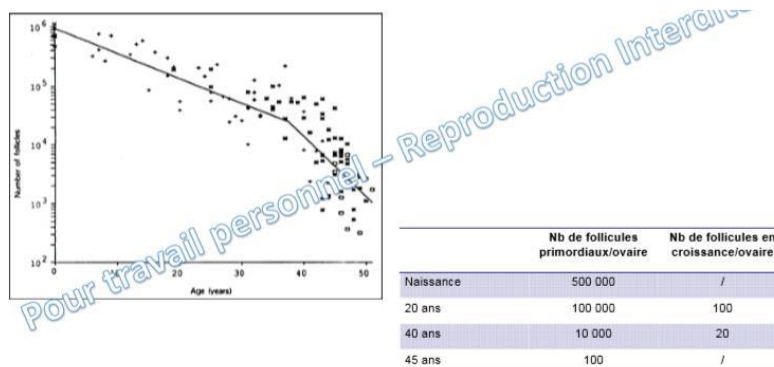
**S'il y a fécondation**, il devient le corpus albicans qui va donner ces structures extrêmement ballonnées et qui correspond au développement des cellules lutéales grâce pendant la grossesse.

S'il n'y a pas de fécondation, il y a donc une atrophie et le corps jaune va se détruire et la destruction se fait sur le même rythme que le reste des follicules dans l'ovaire : c'est l'apoptose. L'apoptose correspond en fait à l'atrophie. Progressivement le corps jaune va s'aplatir et on voit que la tête du corps jaune atrophique ici n'est plus du tout celle que l'on avait 10 jours auparavant. On a toujours la partie périphérique mais au centre ça se réduit. A un stade un peu plus avancé, on va forcément voir des cicatrices du follicule et du corps jaune atrophique puisque c'est leur destin classique.

## B/L'atrophie

On a un stock de follicules qui va diminuer au fur et à mesure surtout après la vie *in utero*.

On a aussi une autre réduction qui va être liée à l'âge de la femme. Globalement, on pense qu'on a une réduction à peu près linéaire jusqu'à 30 ans environ et **après 30/35 ans on a un point de cassure**. On sait qu'on a une augmentation de l'atrophie folliculaire après 35 ans. Cette augmentation de l'atrophie folliculaire peut être augmentée par certains facteurs exogènes, notamment par le tabac qui détruit extrêmement précocement les follicules primordiaux.



Au-delà de 35 ans, les chances de grossesse spontanée naturelle sont clairement différentes de celle d'une jeune fille de 20/25 ans. On considère que globalement à 40 ans qu'on a moins de 10 000 follicules par ovaire, ce qui veut dire que l'on a perdu quasiment 90 % du capital que l'on a à l'âge de 20 ans (âge actuel).

## VIII - Contrôle endocrinien de la folliculogénèse

### A/ Niveaux de régulation

⇒ Le problème, c'est que dans le sexe féminin c'est très compliqué.

**C'est un processus long et étroitement régulé.**

Il y a plusieurs niveaux de régulation, on va retrouver les mêmes différences que l'on pouvait avoir dans la spermatogénèse, mais ça ne va pas être le même timing.

On sait que ça dure longtemps : environ 80/85 jours.

- ✓ La 1ère partie est peu ou indépendante des gonadotrophines, c'est-à-dire qu'on n'a pas besoin de FSH et de LH : ça correspond à la croissance dite basale qui est juste l'augmentation de volume de l'ovocyte et du follicule. C'est donc la toute première partie, pour passer de la petite cellule à la cellule un petit peu plus grosse avant le début du cycle. Il y a absolument aucune production de stéroïdes et pas de d'œstrogène en particulier. Ça dure à peu près 60/70 jours. Ce qui veut dire que ça commence au moins 3 cycles avant l'ovulation. Progressivement, le follicule va passer du stade primaire à secondaire à pré antral et il va être juste en pré antral avant de démarrer le cycle ovulatoire.
  
- ✓ **La 2ème phase** correspond à ce que l'on appelle **le recrutement de la cohorte folliculaire**. Le recrutement est totalement **asynchrone**. À un moment du cycle, on va décider de faire démarrer la croissance terminale d'une cohorte de follicules. Ce démarrage est **directement lié** à la sécrétion **de FSH** avec ce que l'on appelle la notion de fenêtre de FSH (revu plus tard) qui correspond à **la première partie** de la phase folliculaire.
  
- ✓ **La 3ème phase** c'est le domaine dit **de dominance ou de croissance régulée** ou le follicule est capable de terminer sa **croissance indépendamment** des gonadotrophines donc **indépendamment de la FSH** pour aller jusqu'à l'ovulation.

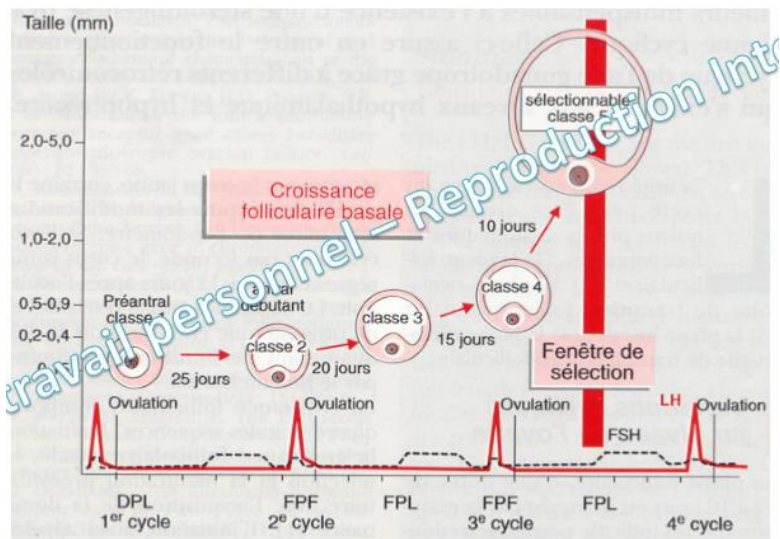
Si on reprend le schéma, on a effectivement 3 cycles représentés avec de la FSH qui va être sécrétée régulièrement pour sélectionner les cohortes folliculaires. La croissance terminale ne va avoir lieu que sur le dernier cycle, celui de l'ovulation.

### Plusieurs niveaux de régulation :

⇒ Endocrine :

- ♥ La FSH a des récepteurs situés sur la

**granulosa** et **uniquement** sur la granulosa. Son rôle ça va être dans la sélection de la cohorte folliculaire et dans la dominance du follicule ovulatoire.



Mais whaaat pourquoi ??? Parce qu'on avait une cohorte qui était totalement asynchrone, c'est-à-dire que à un moment donné, on va décider de faire rentrer en croissance terminale 10 à 12 follicules. Ces 10 à 12 follicules ont commencé leur croissance 60 ou 70 jours avant. Leur croissance n'a pas été synchronisée, donc il y en a certains qui sont un petit peu plus avancé que d'autres. Néanmoins, **le corps va sécréter de la FSH qui va permettre à la granulosa d'avoir des récepteurs**. La granulosa va continuer à s'amplifier et on a une cohorte de follicules qui va grossir différemment.

La FSH c'est l'hormone de croissance du follicule et il va continuer à grossir.

A un certain moment du cycle menstruel, exactement **7 jours après le début des règles**, on va avoir **une baisse de la sécrétion de la FSH** ce qui est volontaire par le corps humain. La FSH va rediminuer pour atteindre un taux relativement bas juste avant l'ovulation. Le fait de ne plus apporter de FSH, les follicules qui ne se sont pas suffisamment développés ne vont pas être capable de continuer puisqu'il faut avoir eu suffisamment de FSH pour passer dans le cap follicules pré-ovulatoires. Finalement, il n'y aura qu'un seul follicule qui va être capable d'aller jusqu'à l'ovulation. C'est permis uniquement parce que la FSH commence à remonter en début de cycle et redescend avant l'ovulation. C'est pour cela que l'on parle de fenêtre de la FSH. Tout est joué au 7ème jour du cycle menstruel. On sait quel follicule va ovuler au 7ème jour du cycle.

*Mnémo de nos vieilles :*

Baisse de **FSH** -> **Sélection folliculaire**

Le follicule est capable de continuer car il va avoir des récepteurs à la LH. La LH a des récepteurs sur la thèque interne donc la couche la plus externe du

follicule. La LH en agissant sur la thèque dans le follicule est responsable de la synthèse d'androgènes.

On parle bien d'androgènes, il y a bien une sécrétion d'androgènes dans l'ovaire féminin, il n'y a pas que des œstrogènes qui sont sécrétés. Les androgènes qui sont sécrétés au niveau de la thèque vont être transformés en œstrogènes mais surtout, vont permettre de réguler l'ovulation +++ Sans ses androgènes, on n'aurait pas le phénomène de dominance et on n'aurait pas le phénomène ovulatoire complet.

Il y a une autre sécrétion qui a lieu à cet endroit-là, qui est l'AMH, déjà vu dans la cellule de Sertoli, c'est elle qui permet la régression des canaux de Muller dans le sexe masculin. L'AMH est sécrétée pendant cette phase de croissance entre le 1er et le 7ème jour et permet de mesurer le nombre de follicules qui est en croissance. Ce ne sont que les follicules primaires qui sont capables de sécréter de l'AMH. Au-delà du stade primaire, on a plus de sécrétion d'AMH.

On est capable d'évaluer la réserve ovarienne d'une jeune fille en mesurant le taux d'AMH qu'elle a au niveau sanguin.

L'AMH on l'a longtemps considérée comme marqueur purement masculin mais en fait c'est faux, elle est sécrétée par les follicules primaires et va marquer la réserve ovarienne.

⇒ Communication jonctionnelles (connexines) :

On a ici des communications jonctionnelles entre la granulosa et l'ovocyte. Ce qui va permettre de synchroniser tout le cycle menstruel et de permettre le phénomène de dominance.

Des communications jonctionnelles on en décrit principalement entre :

- ♥ Ovocyte / Cellules péri-ovocytaires
- ♥ Granulosa / Granulosa
- ♥ Cumulus / Cumulus
- ♥ Thèque / Thèque

Globalement, ce qui passe à travers ces connexines, ça reste des 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

Pendant très longtemps, la croissance ovocytaire ou en tout cas, la régulation, s'arrêtait là. C'est-à-dire qu'on ne prenait en compte que ces 2 niveaux, mais il y en a un troisième.

⇒ Paracrine (facteurs de croissances, cytokines) :

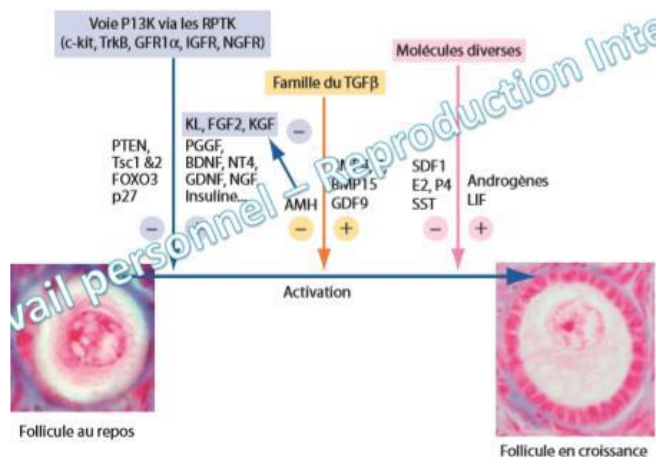
Effectivement, on a un dialogue direct entre ovocyte et granulosa. Ce dialogue direct à lieu dès la croissance basale, donc dès le démarrage 60/70 jours avant le cycle menstruel.

Il y a 2 molécules essentielles qui vont permettre la régulation de cette croissance :

- ♥ GDF9
- ♥ Protéine BMP

et aussi l'AMH (de nouveau à ce niveau-là).

Si on regarde d'un point de vue purement moléculaire, on passe **d'un follicule au repos à un follicule en croissance**, donc du follicule primordial au follicule primaire par toute cette cascade de signalisation moléculaire avec les protéines BMP. Pendant très longtemps, on pensait qu'il n'y avait que la protéine BMP15 mais ce sont **toutes les protéines BMP et le GDF9** qui vont activer ce passage **du stade follicule primordial au stade follicule primaire**. Toutes ces molécules font partie de la famille du TGFbêta.



Il y en a d'autres : les androgènes, le LIF, PTEN qui vont aussi bloquer tout ça.

Le but c'est de réguler la croissance et d'éviter qu'on ait une transformation néoplasique ou tumorale même bénigne. D'un point de vue purement auto-crine et paracrine, on voit les jonctions que l'on peut avoir notamment avec le LIF et avec l'AMH et donc le GDF9 et les protéines BMP. **Tout ça va continuer jusqu'au stade dit tertiaire donc on va avoir l'antrum** qui va apparaître puisque sans cette régulation, on ne pourra pas contrôler la sécrétion du follicule notamment au niveau hormonal. Ces phénomènes moléculaires sont extrêmement importants dans la différenciation folliculaire.

## B/ Fonction endocrine de l'ovaire

Si on regarde ce qui est produit en termes d'hormones au niveau de l'ovaire, ce que l'on retient habituellement ce sont les œstrogènes.

⇒ Des œstrogènes (E2 +++):

Effectivement, l'hormone principale reste l'œstradiol (c'est le miroir de ce que l'on avait dans le sexe masculin avec la testostérone).

L'œstradiol va permettre :

- ♥ Le développement des caractères sexuels secondaires au moment de la puberté avec la modification de la vulve, la restauration de la trophicité vaginale, et surtout l'apparition de la glande mammaire et de son développement.
- ♥ Le développement de l'endomètre au cours du cycle (revu plus tard). L'endomètre, pour être apte à la nidation, doit subir une transformation après sa prolifération.
- ♥ Un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH (ovulation).

Habituellement, on a un rétro contrôle négatif (RCN) des estrogènes sur l'hypophyse (comme ce qu'on a avec la testostérone sur l'hypophyse dans le sexe masculin). C'est valable dans la phase folliculaire et dans la phase lutéale. La particularité, c'est que dans le sexe féminin, au moment de l'ovulation, **les estrogènes sont capables d'entraîner un rétro contrôle positif (RCP)** sur l'hypophyse. Ce RCP va permettre la décharge de LH et donc, l'ovulation.

Globalement, ça se passe comme s'il y avait un cut off, c'est-à-dire qu'à un moment où la concentration d'estrogènes est suffisante dans le sang, on va stimuler l'hypophyse et non plus l'inhiber et on va entraîner ce pic de LH pour permettre l'ovulation.

La sécrétion des estrogènes a lieu principalement pendant la phase folliculaire mais il y a également une sécrétion au moment de la phase lutéale qui est moindre mais qui existe, sinon, on ne pourrait pas avoir de maintien de l'endomètre.

Dans la phase dite lutéale, après l'ovulation, on a plus de cellules de la granulosa, plus de cellules de la thèque mais on a des cellules qui se sont lutéinisées par cette invasion vasculaire : ce sont les cellules lutéales. **Ces cellules lutéales vont changer l'équipement enzymatique et cette fois-ci, elles ne vont plus sécréter des estrogènes mais de la progestérone.**

La progestérone va permettre :

- ♥ Le maintien et développement de l'endomètre après l'ovulation. Elle va permettre la transformation de l'endomètre pour le faire devenir apte à la nidation et elle va permettre de verrouiller la glaire cervicale puisqu'on va avoir un changement de modification de la glaire cervicale pour la rendre imperméable aux spermatozoïdes.

- ♥ La trophicité de la glande mammaire

Elle va augmenter la taille de la glande mammaire mais surtout, elle va permettre la différenciation terminale de la glande mammaire qui est indispensable au moment de la lactation.

- ♥ Rôle utéro relaxant pour empêcher les contractions de l'utérus qui sont de manière régulière du moment où l'on met quelque chose dans l'utérus.

La progestérone à un autre rôle : c'est un rôle de freination de l'axe gonadotrope, elle va inhiber fortement la sécrétion de FSH et de LH pour éviter que l'on ait une nouvelle ovulation et qu'on ait un nouveau recrutement folliculaire alors que le cycle n'est pas terminé.

La progestérone finalement, c'est le régulateur maximal du cycle menstruel.

À côté de ces deux hormones, clés, on a d'autres sécrétions, d'autres hormones :

- ♣ **Les androgènes** qui vont être sécrétés pendant la croissance folliculaire donc, dans **la deuxième phase**. Ce sont eux qui vont permettre notamment **l'apparition des récepteurs à la LH** qui sera indispensable à l'ovulation.
- ♣ **AMH** qui est sécrétée par les follicules primordiaux et primaires mais pour l'instant, le rôle de l'AMH supposé c'est d'empêcher l'atrésie des follicules, c'est-à-dire que si on n'avait pas de sécrétion d'AMH, tous les follicules rentreraient en apoptose dès la naissance et donc, on n'aurait plus du tout de capital de cellules germinales.

Ce que l'on décrit habituellement, pour rappeler les fonctions endocrines de l'ovaire, c'est qu'on essaie de dichotomiser et de la même façon que ce que l'on avait dans le testicule, on recrée 2 compartiments de régulation :

- **La granulosa** qui est régulée par **la FSH** et dont le rôle va être **la sécrétion des œstrogènes**.
- **La thèque interne** qui est régulée par **la LH** et dont le rôle va être **la sécrétion d'androgènes**.

En sachant qu'on a des interactions bi-directionnel entre la Thèque interne et la granulosa.

Si on regarde ce qui se passe réellement au niveau moléculaire :

Les cellules de la thèque vont former à partir du cholestérol les hormones stéroïdiennes selon une cascade enzymatique plus ou moins complexe et on va aboutir à **2 androgènes** principaux : **la testostérone et l'androstenedione**.

Ces 2 androgènes principaux vont être convertis dans les cellules de la granulosa en **œstradiol et estrone** qui sont des **estrogènes**, par une enzyme qui s'appelle **l'aromatase aussi CYP19A1**. Cette enzyme est capable de convertir la testostérone et les androgènes en estrogènes. La thèque et cette production d'androgènes est extrêmement importante puisque c'est elle qui va être responsable de la sécrétion d'estrogènes.

## C/ Notion de cycle menstruel

Pour stimuler, il faut forcément avoir un régulateur. Pour le régulateur, on a vu ce qui se passait au niveau de l'ovaire donc on regarde plus haut, au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

### L'axe gonadotrope comprend trois hormones principales :

- ♣ La 1<sup>ère</sup> est hypothalamique et s'appelle le **GnRH** (*gonadotropin releasing hormone ou gonadolibérine*)
- ⇒ Sa particularité c'est d'avoir une sécrétion dite **pulsatile** +++

Mnémo du **prof** :

*L'hypothalamus c'est une structure neurologique, c'est donc un neurone.*

*Sur un neurone on a un courant électrique et ce courant électrique n'est jamais continu, il est toujours en alternatif avec des décharges.*

*Le GnRH via une structure neurologique neuronale va être déchargé de la même façon, sous forme de pulse dans la circulation sanguine.*

*(Comme ça au moins vous ne pouvez pas vous tromper, c'est une sécrétion pulsatile du GnRH).*

Cette structure hypothalamique qui est capable de sécréter le GnRH, son origine embryonnaire est extrêmement complexe puisqu'elle vient en fait de la placode olfactive, donc des dérivés du nez.

On a une migration dans l'embryon de ces neurones à GnRH depuis la placode olfactive vers l'hypothalamus à travers la lame criblée de l'ethmoïde, qui est un des os de la base du crâne. Cette migration est indispensable à la mise en place de la différenciation sexuelle. Si on n'a pas de migration de ces neurones à GnRH, on ne peut pas entraîner un axe gonadotrope fonctionnel.

On a tout un tas d'anomalies qui vont pouvoir empêcher la migration des neurones à GnRH : soit ils ne migrent pas, soit ils se sont arrêtés au milieu, soit il manque un récepteur.

A chaque molécule, on peut décrire les pathologies qui sont propres. Le plus souvent ce sont des retards pubertaires puisqu'il n'y a pas de différenciation sexuelle, on des petits garçons ou des petites filles qui ne sont pas capables d'activer leur testicule et leur ovaire donc ils vont rester au stade pré-pubertaire. On retrouve DAX-1 que l'on avait vu dans la différenciation qui peut également avoir un rôle ici.

*« Ce n'est pas la peine d'apprendre toutes ces molécules là avant qu'on me pose la question via le tutorat... parce que ça n'a aucun intérêt à ce stade*

*d'étude, c'est juste pour savoir que ça passe d'une structure nasale initiale jusqu'à l'hypothalamus et qu'effectivement, ça peut bloquer à un moment ou à un autre »*

L'hypothalamus va aller stimuler l'hypophyse qui est la glande endocrine juste en dessous. Dans l'hypophyse, on va avoir sécrétion de 2 grosses protéines.

- ♥ L'hypophyse sécrète 2 glycoprotéines à deux sous-unités :  $\alpha$  et  $\beta$  (elles ont été décrites initialement chez la femme).
- ◇ **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.

Ces 2 hormones ont 2 sous-unités et elles ont une sous-unité commune qui est  $\alpha$ .

## D/ Mode d'action de la GnRH

Pour en revenir à la sécrétion de 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.

Si une jeune fille n'a pas d'hypothalamus fonctionnel, on a des moyens pour stimuler son hypophyse de manière artificielle pour recréer ces pulses de GnRH. On a du GnRH synthétique. On est capable de l'administrer par pompe pour recréer cette administration pulsatile neuronale avec des pulses extrêmement minutée pour qu'on puisse avoir une ovulation. On arrive à le faire depuis à peu près 40 ans avant qu'on ait eu tout le moléculaire qui soit décrit.

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, de la même façon que sur les récepteurs  $\beta$ adrénergiques qui se désensibilisent, les récepteurs aux GnRH vont disparaître et les cellules vont devenir insensibles. Le fait d'avoir du GnRH en continu va au contraire inhiber la sécrétion de FSH et de LH.

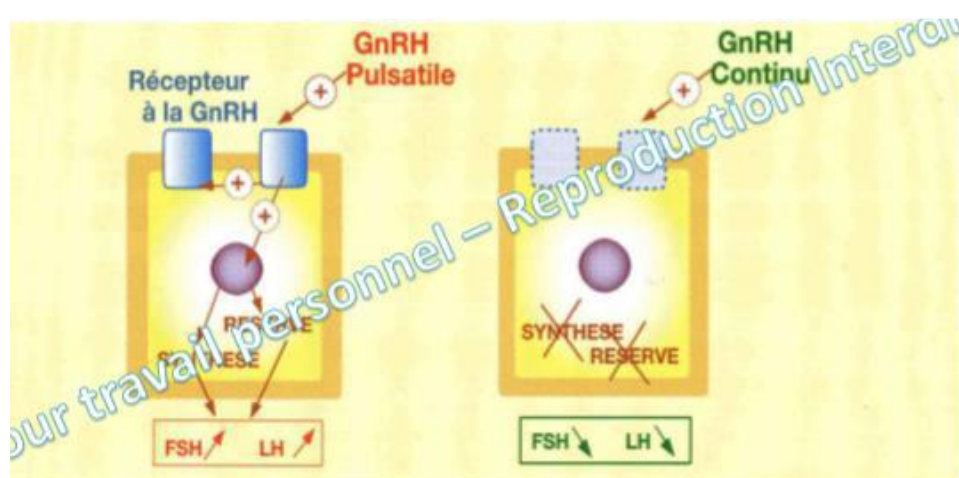
Si on n'a pas de FSH et de LH, on ne peut pas avoir de cycle menstruel ni d'ovulation et donc, on n'a pas de règles chez la fille et on n'a pas de spermatogenèse chez le garçon.

Chez le garçon, on ne voit pas qu'il n'y a pas de spermatogenèse, cependant, chez la fille, on voit qu'il y a un retard ou une absence de règles.

Typiquement, les filles, cette année vous êtes stressées, donc vous êtes progressivement en train de freiner votre sécrétion de GnRH et de la transformer d'une sécrétion pulsatile en sécrétion continue et donc c'est aussi pour ça que vous pouvez avoir des retards de règles pendant toute votre paces, c'est un grand classique.

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

Tout bêtement, l'organisme vous protège pour éviter d'avoir une grossesse dans une situation stressante. Ceci est valable également si **vous perdez du poids** ou si vous avez une **agression** ou **une maladie chronique**. C'est le mécanisme de protection du cycle menstruel et c'est un axe qui est extrêmement fragile chez la fille, qui est aussi fragile chez le garçon, la seule chose c'est que chez le garçon, avant qu'on ait une répercussion sur la sécrétion hormonale, il faut que ça soit extrêmement prolongé. La répercussion sur la spermatogenèse, ce sont juste des fluctuations de nombres de spz qu'on ait incapable de voir parce que les garçons ne vont pas faire un spermogramme tous les 10 jours alors que les filles qui n'ont pas leur règle, spontanément c'est vu.



**Désensibilisation hypophysaire par la GnRH en continu**

## E/ Mode d'action des gonadotrophines

Ce sont donc la FSH et la LH qui sont de grosses glycoprotéines qui font entre 28 000 et 33 000 Da. Leur  $\frac{1}{2}$  vie est beaucoup plus longue que celle du GnRH (néanmoins, elle n'est pas extrêmement longue) :

- ♥  $\frac{1}{2}$  vie FSH = 2-3h
- ♥  $\frac{1}{2}$  vie LH = 20-30 min

La caractéristique de ces glycoprotéines c'est qu'il s'agit :

- ♥ D'un Hétérodimère à 2 chaînes peptidiques avec une sous-unité  $\alpha$  (alpha) et une sous-unité  $\beta$  :

La sous-unité  $\alpha$  est identique pour FSH, LH, mais également pour TSH (qui va réguler la thyroïde) et hCG (qui l'hormone sécrétée par le placenta) → cette sous-unité  $\alpha$  **va permettre la liaison au récepteur**.

La sous-unité  $\beta$  **spécifique** → elle va apporter la spécificité de l'hormone et donc va être **responsable de la cascade moléculaire** sous-jacente.

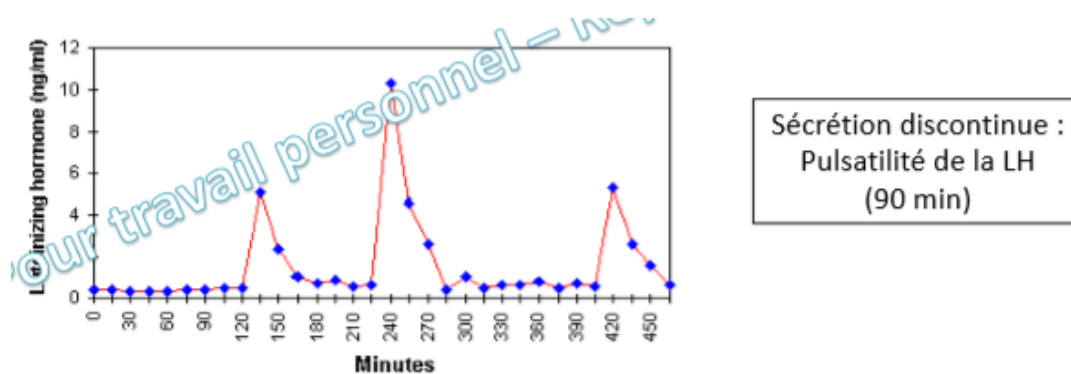
Ce qu'il faut savoir devant des glycoprotéines, c'est qu'elles vont pouvoir avoir une glycation qui va être **modifiée dans la circulation sanguine**.

- ♥ La synthèse est sous la 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.

La sécrétion de LH est pulsatile, et ici, sur les diagrammes de LH coulée, on va avoir des pics sur 5h de LH et on n'a pas de sécrétion continue.

Maintenant, on ne fait plus ce type d'exploration chez la jeune fille ou chez le garçon parce qu'on a des dosages qui sont extrêmement spécifiques. Souvent, un seul point ou deux points permettent de faire le diagnostic. C'était une exploration courante il y a 15 ans en arrière, ou on demandait aux patients de faire des prises de sang toutes les 15 min pour doser leur LH et leur FSH, pour voir s'ils avaient un axe gonadique qui était fonctionnel.



Le rétrocontrôle se fait par les hormones stéroïdes.

- ♥ 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'emballé.

On a une régulation en miroir comme dans le testicule, néanmoins, on rappelle qu'il y a une seule exception à ce rétrocontrôle : C'est la période péri-ovulatoire +++ où l'estradiol est capable de stimuler la sécrétion de LH pour entraîner l'ovulation.

## IX - Régulation hormonale du cycle menstruel

Donc, on a vu l'ovaire, l'hypothalamus et l'hypophyse, maintenant on va remettre en phase : c'est la régulation hormonale du cycle. Un cycle ça dure **exactement 28 jours**.

Le 1er jour du cycle c'est le 1er 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 1ère qui est la phase folliculaire.

→ La 2nde qui est la phase lutéale.

On a dit auparavant que la durée du corps jaune est génétiquement programmée. Cette durée est de 14 jours et donc la seule phase du cycle qui n'est jamais variable c'est cette phase-là, la phase lutéale. C'est logique puisque temps que le follicule n'est pas arrivé à maturation, on ne va pas pouvoir entrainer d'ovulation.

*Mnémo tutrice :*

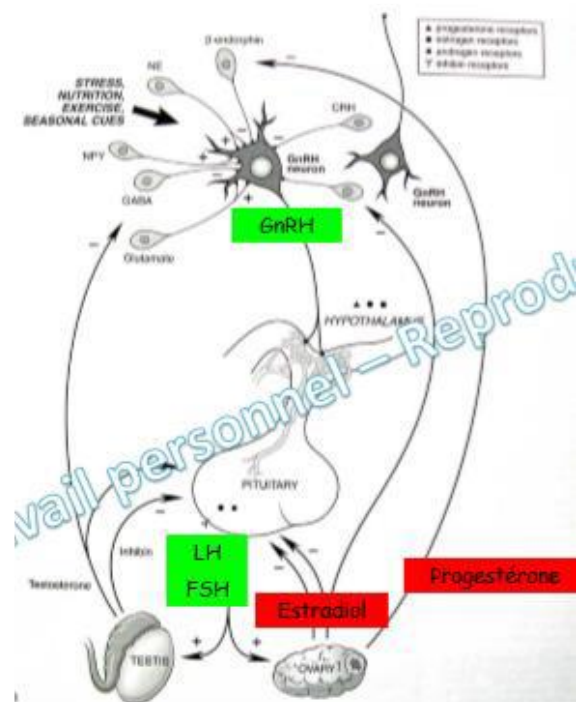
*Pour mieux se repérer dans les sécrétions et les phases :*

*Phases folliculaire = oestrogénique = proliférative*

*Phase lutéale = progestative = sécrétrice*

Si on regarde au niveau hormonal :

**Phase folliculaire (J1 à J13) :** on va avoir une sécrétion de **FSH** qui va permettre le développement des follicules. L'ovaire va sécréter **des œstrogènes** qui vont permettre au niveau de l'utérus de développer l'endomètre et surtout de sécréter de la glaire qui va se modifier au moment de la période péri-ovulatoire (revu plus tard avec la fécondation).

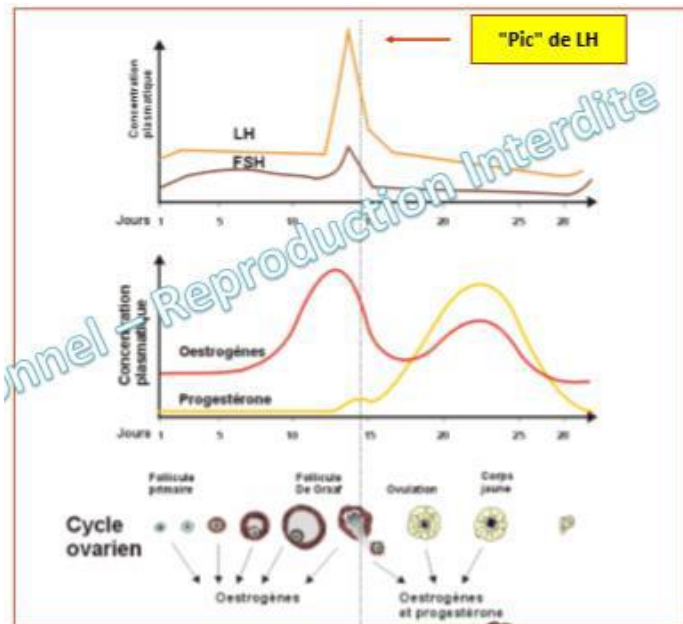


Si on regarde en termes d'évolution du taux d'hormones :

On a effectivement sécrétion de FSH qui ressemble à une cloche avec un petit pic au 7ème jour puis, qui redescend.

En regard, progressivement, on a sécrétion d'estrogènes

**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 (36H APRES !!). C'est ce fameux rétrocontrôle positif des estrogènes sur la LH.



**Phase lutéale (J15 à J28) : hormones sécrétées par le corps jaune.** Après l'ovulation, la LH redescend, les estrogènes redescendent mais il y en a toujours qui sont sécrétés en phase lutéale et on a cette fameuse **sécrétion de progestérone**. La sécrétion de progestérone vient du corps jaune.

Le corps jaune va permettre :

- ♥ La poursuite de la prolifération de l'endomètre utérin avec une **transformation glandulaire de l'endomètre**.
- ♥ **La sécrétion de l'endomètre** (avec un liquide qui est extrêmement riche en glycogène et qui va permettre la nidation)
- ♥ **Une 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).

## A/ Les contraceptifs

Initialement, le développement de la pilule contraceptive estrogènes était basée sur l'inhibition de l'hypothalamus.

Pour bloquer l'hypothalamus, les premières pilules contraceptives qui ont été utilisées sont **des progestatifs de synthèse**, puisque les progestatifs de synthèse vont être extrêmement anti-gonadotropes et bloquer la sécrétion de GnRH et donc, si on n'a pas de sécrétion de GnRH, on n'a pas de FSH et de LH et donc, on ne va pas avoir de croissance folliculaire et on est sûr de ne pas avoir de fécondation puisqu'on n'aura pas de recrutement gamétique.

Ces progestatifs (appelés progestatifs de 1ère génération) ont été utilisés également parce que la progestérone va changer la glaire et on va avoir un passage impossible des spz au niveau du col utérin.

**Le problème de ces progestatifs c'est qu'ils sont mal tolérés** au niveau corporel parce que ce sont eux qui donnent une rétention hydrosodée et qui donnent des œdèmes. Les progestatifs font dormir et entraîne une somnolence et surtout, ils ont un pouvoir dit androgénique, donc ils peuvent donner de l'acné ou des poils qui apparaissent. Progressivement, ces progestatifs ont été abandonnés pour trouver des molécules différentes qui sont capables de bloquer l'hypothalamus.

La molécule qui est utilisée actuellement dans les pilules c'est de l'éthinylestradiol. C'est effectivement **un oestrogène de synthèse** qui est totalement modifié pour avoir une action anti-gonadotrope au niveau de l'hypothalamus et bloquer la sécrétion de GnRH.

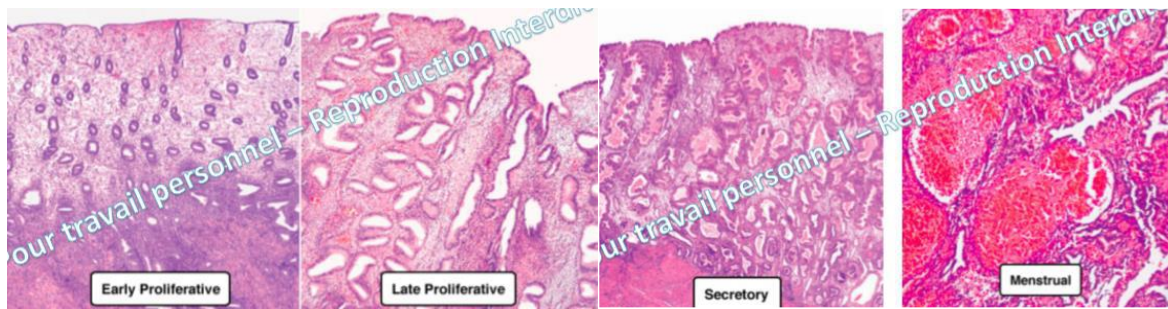
Pour reconstituer un cycle artificiel, puisqu'on ne peut pas donner à des jeunes filles que des estrogènes, sinon on aurait des effets néfastes au niveau endométrial et au niveau mammaire, on **rajoute un progestatif** pour reconstituer un pseudocycle menstruel avec des estrogènes qui vont permettre de garder de la trophicité mammaire, vaginale et endométriale et la progestérone qui va permettre de transformer l'endomètre dans la seconde partie de cycle et entraîner la desquamation et les règles sinon on n'aurait pas ces règles qui surviendrait de manière régulière. Si on ne donne que des progestatifs, on n'aura pas de développement de l'endomètre et on n'aura pas du tout de règles.

Les pilules utilisées par les jeunes filles recréent une alchimie d'estrogènes et de progestérone pour faire **un cycle artificiel** tout en étant **anti-gonadotrope et en empêchant l'ovulation**.

## B/ 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 il va être totalement desquamé puisqu'on va perdre sa partie superficielle qui s'est développée sur le cycle précédent.
- ♥ Pendant la phase folliculaire on va avoir ce qu'on appelle une prolifération de l'endomètre avec une augmentation de son épaisseur.
- ♥ Après l'ovulation on va avoir une phase sécrétoire avec cette apparition de liquide riche en glycogène mais surtout l'apparition d'artères spirales dans l'endomètre qui vont permettre la nidation et l'interaction avec le futur embryon.



D'un point de vue histologique :

On va passer d'une phase proliférative aux alentours du 5ème/6ème jour à une phase péri-ovulatoire. On a un endomètre qui est beaucoup plus épais avec des lumières à l'intérieur qui correspondent à l'apparition de vaisseaux.

Sur la phase sécrétoire, on retrouve ces vaisseaux mais également du liquide à l'intérieur.

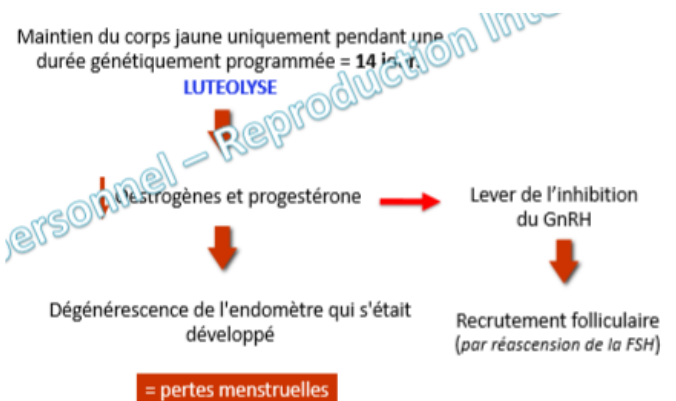
Au moment des règles, on a une invasion vasculaire ce qui explique pourquoi on a des pertes sanguines en plus de la desquamation endométriale.

Sur une coupe de ces vaisseaux et de ces artères spiralées, on voit ce phénomène qui va évoluer en fonction du temps.

## C/ 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.

Du coup, l'endomètre ne va plus maintenir et on va avoir les règles. Comme on n'a plus d'estrogènes et plus de progestérone, on n'a plus de verrou sur l'hypothalamus (cours sur le contrôle endocrinologique au S2) et donc les pics de GnRH vont pouvoir reprendre. Si on a les pics de GnRH, on va avoir une sécrétion de FSH et le recrutement folliculaire. Le cycle suivant va pouvoir redémarrer.

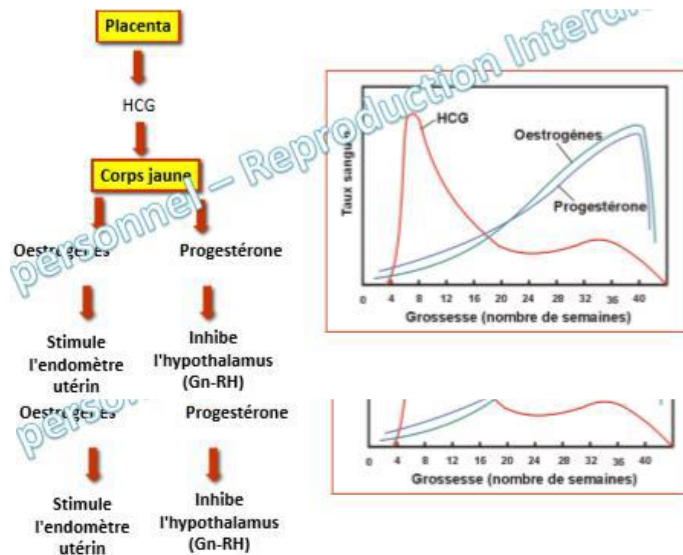


- ▼ **Si on a fécondation** : on a une structure magique qui s'appelle le placenta qui va sécréter de l'hCG. L'hCG a une homologie de structure avec la FSH et la LH puisque la sous-unité alpha est commune. Il faut savoir que l'hCG a aussi une homologie structurale avec la LH et va être capable de stimuler le corps jaune et donc de maintenir les sécrétions

de progestérone et d'estrogènes ce qui va permettre de maintenir l'endomètre mais surtout de maintenir le verrou sur la sécrétion de GnRH et d'empêcher une nouvelle cohorte de redémarrer en croissance.

Le pic d'hCG va évoluer jusqu'à à peu près 10 à 12 semaines de grossesse pour baisser en suite puisqu'on aura un placenta qui sera totalement fonctionnel.

Tout au long de la grossesse, il n'y aura pas de sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse.



Bon mnt Dédi (moment sympa de la fiche lol) :

A Elena, merci encore d'avoir vécu cette (doublante lol) année avec moi, on a eu des pleurs et de la joie mais finalement c'est passé, je t'aime fort, tu mérites fort toussa. Doubler a eu un super bon côté finalement.



A Louise, la grande sœur que je n'ai jamais eue, et qui est tellement importante pour moi et durant ces 2 dernières années. Merci pour tout (surtout la bouffe ptn). Je t'aime !!



A ma Cotut de rêve et toute la team du Co, jvous love x1000

A Léo(Lulu) pcq il va tout déchirer cette année !!

A diegzouz pour sa bonne humeur 😊

A Océ pcq elle me fait bcp trop rire

A Arthur pcq c'est un ours bien trop gentil.



(Oui c'est une capote sur sa tête)

A Aurelié et son melon si bon (pas de dossier de toi RIP)



A mes meilleures copines de chez moi qui me manquent tant...

A Tristan, Eva, Greg, Hugo, et tous les gens que j'aime et qui m'ont soutenu (dsl pour les noms il est 00h jsuis morte)

A Quent-in vitro le tuteur le plus charo de la promo 😊 (les bo tableaux c'est lui)

- ♥ Et à une personne qui ne verra peut-être pas cette dédi mais qui ne sait pas à quel point je suis fière de lui. Je t'aime fort et j'ai hâte de revenir t'embra-euh t'embêter même en faisant 6112 km (exactement). 😊