

♥ Appareil Génital Féminin ♥

L'AGF comprend 4 parties :

- Ovaires (=gonades) : ce sont des organes doubles qui sont **intra-péritonéaux VRAIS** = libres dans la cavité péritonéale mais **NON** recouverts de péritoine*. Ils sont rattachés par un ligament à l'utérus.

Les ovaires ont une double fonction **indissociable** :

- ✧ Exocrine : production des gamètes=ovocytes
- ✧ Endocrine : sécrétion d'hormones (oestrogènes + progestérone)

Si une fonction s'arrête, l'autre aussi! (=ménopause)

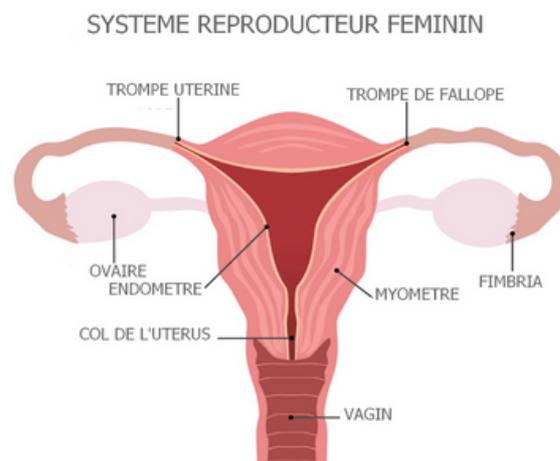
Dans le sexe masculin, ces fonctions sont assurées par des cellules différentes.

- Trompes (système de canaux pairs) : elles s'abouchent à l'utérus. Le siège de la fécondation se trouve dans l'ampoule tubaire.
- Utérus : c'est une cavité **monocorporéale, conique** et **virtuelle**. Elle est **UNIQUE** -> c'est une spécificité de l'espèce humaine.

L'utérus est le siège du développement embryonnaire grâce à sa muqueuse, l'**endomètre**, qui a une maturation cyclique liée aux hormones sécrétées par les ovaires -> c'est le cycle menstruel. En-dessous de l'endomètre se trouve le **myomètre** qui est la couche **musculaire** responsable des contractions pendant l'accouchement et les règles. L'utérus :

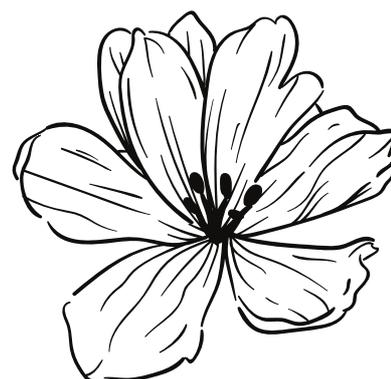
Permet la capacitation du sptz = sa maturation finale avec restauration de son **pouvoir fécondant** (si pas de passage dans l'utérus, le sptz n'est PAS fécondant)

Est un verrou naturel semi-contraceptif au niveau du col -> est une barrière immunitaire car l'AGF est ouvert vers l'extérieur + bloque les sptz grâce à la **glai**re cervicale

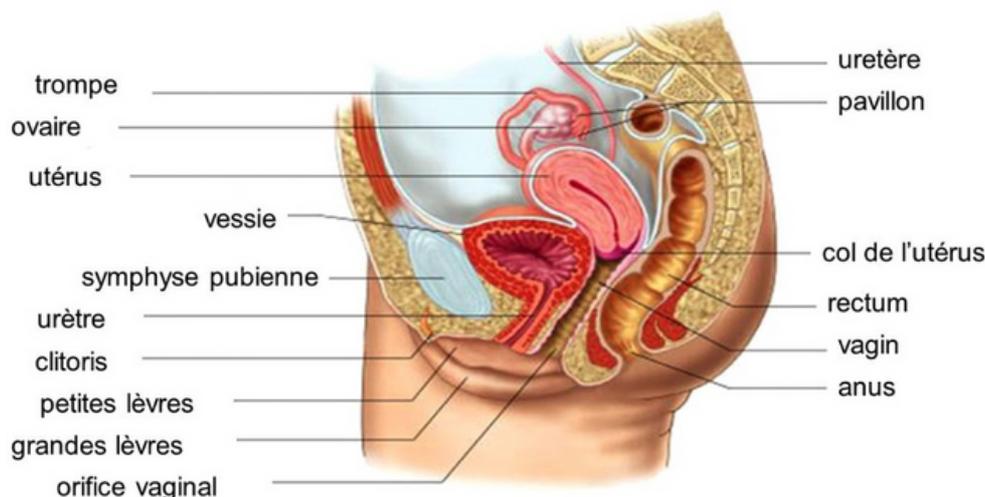


Cycle menstruel :

- 1) Règles : 5-7j
- 2) Phase proliférative/folliculaire : sécrétion des oestrogènes
- 3) Ovulation : 14e jour
- 4) Phase sécrétrice/lutéale : sécrétion de progestérone



- Vagin et organes génitaux externes (vulve, clitoris, lèvres) : ils servent à l'accouplement grâce au système de lubrification ->
 - Glandes vestibulaires majeures de Bartholin au niveau de la fourchette vaginale (si infection = bartholinite)
 - Glandes (para-urétrales) de Skene, sous le clitoris à côté de l'abouchement du méat urinaire -> permet l'éjaculation clitoridienne au moment de l'orgasme féminin (qui n'a aucun rôle dans la fécondation/lubrification)



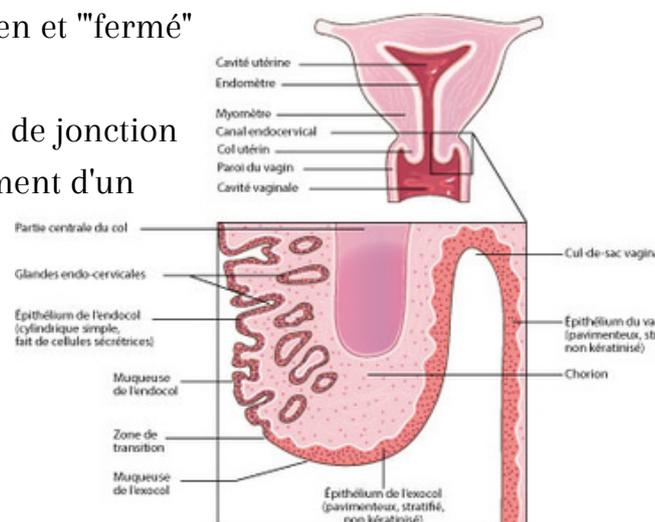
Anatomiquement, le tractus féminin est situé entre la **vessie** et l'**urètre** en avant, le **rectum** et le **canal anal** en arrière (voir schéma). En vue sagittale, l'utérus est replié vers l'avant (**antéversé**) au-dessus de la vessie. Les trompes sont dirigées vers le haut et en arrière pour rejoindre les ovaires grâce à la **fimbria** = partie terminale de la trompe.

L'EXAMEN GYNECOLOGIQUE :

Pour examiner le col de l'utérus, on utilise un spéculum qui permet d'écartier les parois du vagin. Au niveau du col utérin se trouve une démarcation avec :

- L'**exocol** : bien rose, visible lors de l'examen gyneco
- L'**endocol** : plus rouge, non visible à l'examen et "fermé" par la glaire cervicale.

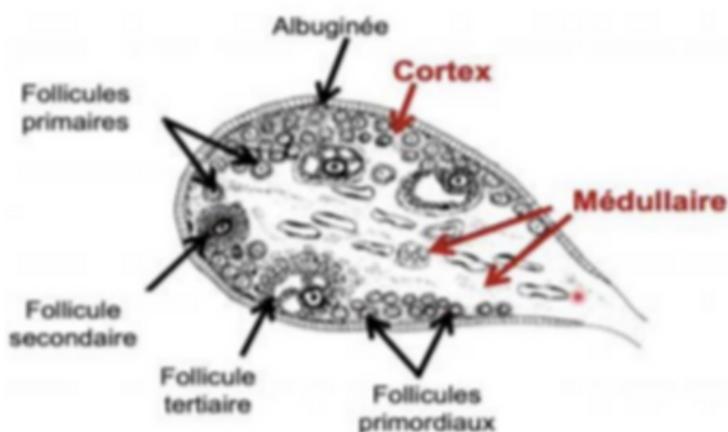
Histologiquement très différents, c'est à la zone de jonction entre les deux qu'il y a un risque de développement d'un cancer lié à un papillomavirus, d'où l'importance d'un dépistage régulier par frottis vaginal.



STRUCTURE HISTOLOGIQUE ET ANATOMIQUE DE L'OVAIRE :

L'ovaire est entouré par son enveloppe que l'on nomme l'**albuginée**. A l'intérieur de l'ovaire se trouve un stroma conjonctif (=tissu). On retrouve des follicules à la périphérie qui rentreront progressivement en croissance, juste sous l'albuginée, au niveau d'une zone appelée "**cortex**" et un **hile vasculaire** au centre au niveau de la **médulla**.

Autour des ovocytes, on trouve des cellules folliculaires : **cellules de la granulosa et de la thèque**. Ces cellules produiront des sécrétions hormonales essentielles pour le dtv de l'ovocyte et donc pour l'ovulation.



Ce schéma n'est pas visible dans l'espèce humaine, on ne peut pas voir tous ces stades de follicules dans un même cycle.

Contrairement au sexe masculin, il n'y a qu'un UNIQUE support qui est le follicule ovarien. Il comprend la cellule germinale et les cellules endocrines autour !

L'OVOGENESE :

L'ovogenèse est un phénomène **discontinu ++** qui commence in utero. La méiose féminine se déroule en deux phases distinctes :

- Début pendant la vie embryonnaire, blocage en prophase de méiose 1
- Reprise à la puberté

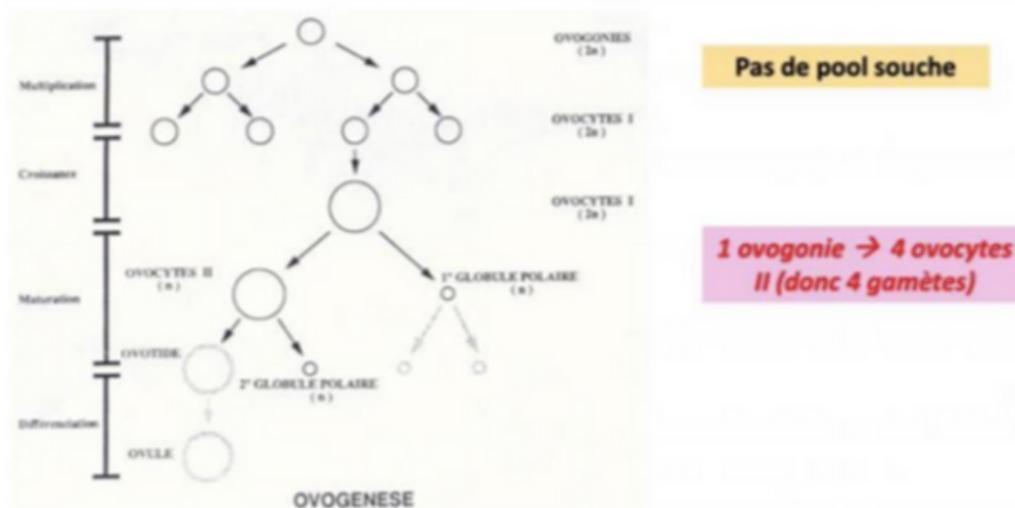
Premièrement, les **ovogonies** vont se multiplier par des mitoses simples. On va obtenir des clones cellulaires reliés par des ponts cytoplasmiques -> on est dans la **zone corticale** de l'ovaire (cortex).

Ensuite, à partir de la **12e semaine** de grossesse, ces ovogonies vont rentrer en méiose. Elle va se bloquer en prophase 1, plus précisément au stade **diplotène**. Ces ovogonies prennent le nom d'**ovocytes 1**.

L'arrêt en prophase 1 est particulièrement long. La durée du blocage des premiers ovocytes ovulés est d'environ **10-12 ans** (premières règles), mais il peut aller jusqu'à **50 ans** pour les plus vieux. On a donc une très longue exposition du matériel chromosomique aux agressions extérieures (pouvant mener à une dégradation de ce matériel).

Chose très importante à savoir : **IL N'Y A PAS DE CONSTITUTION DE POOL SOUCHE CHEZ LA FEMME+++** (\neq homme)

In utero, on a un pool de gonies = cellules souches. Ces gonies vont se multiplier par des mitoses et vont ensuite toutes entrer en méiose. On n'a donc pas un pool souche mais un pool de cellules **FIXE** et **DETERMINE** -> à la naissance, on a des cellules bloquées en prophase 1 en attente de poursuite de la méiose, mais plus de cellules souches pour renouveler le stock donc plus de nouveaux ovocytes !



On revient à notre blocage en prophase 1. Ce blocage se fait grâce à un facteur appelé l'**OMI** (Ovocyte Meiosis Inhibitor = inhibiteur de la méiose). A ce stade, les ovocytes 1 sont isolés et entourés d'une couche de **cellules épithéliales folliculaires totalement aplaties**. La structure contenant l'ovocyte 1 et ces cellules se nomme le **follicule primordial ++**

Les follicules primordiaux sont des structures fragiles, ce qui entraîne de très importantes pertes de ces follicules et une nette diminution de la quantité d'ovocytes au cours de la vie (notamment causée par l'exposition du matériel chromosomique qui n'est pas protégé car en attente de poursuite de la méiose) :

- ♥ Pic fœtal : **7 millions** d'ovogonies dans la gonade primitive
- ♥ Naissance : **1 million** d'ovocytes 1 = follicules primordiaux
- ♥ Puberté : **400 000** (environ $\frac{1}{2}$ million) ovocytes 1 -> pendant l'enfance, on perd la moitié du capital folliculaire
- ♥ Ovulatoires : **450** -> sur les 7 millions formés pendant la vie in utero, il n'y en a que 450 qui sont utilisés pour la fécondation en tant que gamètes (pas + de 450 ovulations avec un cycle régulier de 28j)

Cette destruction progressive est liée au phénomène d'**atrésie** qui est de **99%** à tous les stades : c'est le destin naturel de la majorité des follicules.

A la puberté, on a une **reprise de la méiose** au moment de l'ovulation à chaque cycle. L'ovocyte 1 va donc terminer sa méiose 1 et entamer sa méiose 2. Elle va être bloquée de nouveau par l'OMI, cette fois-ci en **métaphase**. Un ovocyte 2 et son **globule polaire** sont expulsés au moment de l'ovulation.

IMPORTANT : cet ovocyte est dit **IMMATURE** car il ne sera mûré qu'au moment de la fécondation grâce à l'entrée du spz qui permet la fin de la méiose.

-> La méiose se termine uniquement s'il y a fécondation

MAIS ouvrez vos oreilles c'est très important ! **La méiose de la femme a une particularité extrêmement importante : elle ne se termine jamais !**

« Comment ça, tu viens pas de dire qu'elle se terminait s'il y avait fécondation ??? »

Pour faire simple, le professeur dit ça car l'ovocyte ne passera jamais par le stade d'ovotide (voir schéma, on remarque bien que l'ovotide est « effacé » -> en fait c'est un stade qu'on n'atteindra jamais). Le dernier stade de la méiose féminine, donc le gamète qui est expulsé dans la trompe, c'est l'ovocyte 2 -> jamais de fin complète de méiose. Lorsque l'ovocyte sera fécondé, on aura achèvement de la méiose mais pour obtenir le zygote, pas un ovotide !

A la fécondation, il y a donc un achèvement de la méiose 2 -> **l'ovocyte devient un zygote** et on a expulsion du 2nd globule polaire qui est le témoin d'une fécondation réussie !

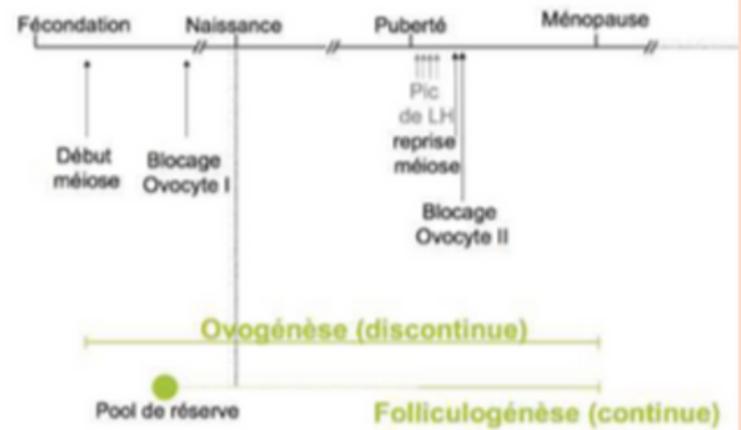
<u>Maturation cytoplasmique</u> (surtout)	<u>Maturation nucléaire</u>
-Augmentation de volume progressivement pour atteindre un diamètre de 120µm	-Méiose (il va falloir finir la méiose)
-Développement de l'appareil de Golgi	-Facteurs de décondensation de la tête du spz = glutathion (il faut faire apparaître ces facteurs puisque l'ADN est totalement compacté dans la tête du spz)
-Synthèse de toutes les protéines de la ZP	-Récepteur à l'IP3 (il faut faire apparaître ce récepteur parce qu'il est essentiel au moment de la fécondation)
-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 vont apporter aucun ARN dans la 1 ^{ère} différenciation embryonnaire)	

FOLLICULOGENESE :

A l'inverse de l'ovogenèse, la folliculogenèse est un phénomène **continu ++** qui a lieu à partir de la **20e semaine in utero** jusqu'à la ménopause. Cependant ces phénomènes se superposent.

La méiose est donc bloquée tout au long de l'enfance. A la puberté, on a un recrutement folliculaire qui permet la reprise de la méiose. Chaque mois, **10 à 12 follicules primordiaux par ovaire** vont commencer leur croissance et maturer.

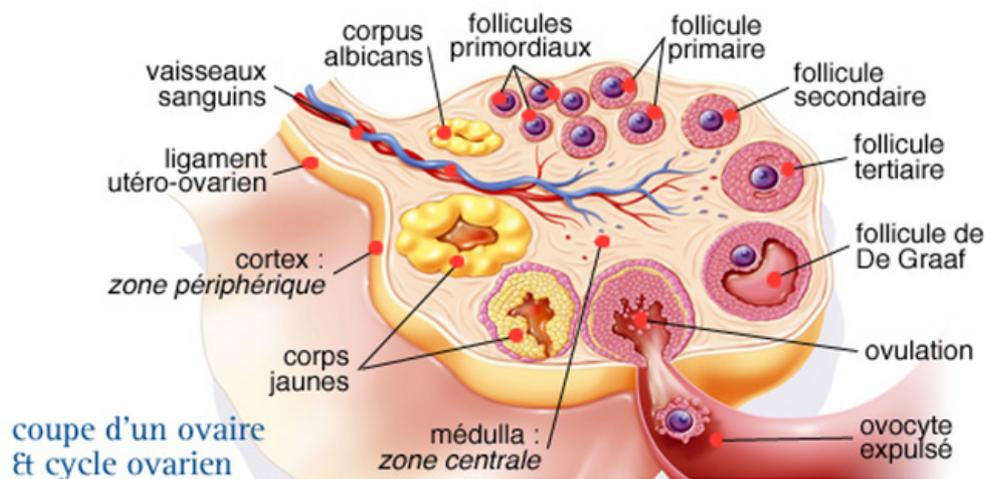
Ils sont une vingtaine, à la fin, il n'en restera qu'un qui atteindra le stade de follicule de De Graaf ☺ L'ovocyte 1 qu'il contient va se diviser en ovocyte 2 avec son GP, et va se bloquer en métaphase 2.



S'il y a fécondation, l'ovocyte terminera sa méiose 2 et deviendra un zygote + expulsion du 2nd globule polaire !!

A partir de la naissance, le fonctionnement de l'ovaire est bloqué par la sécrétion continue de **GnRH**.

A partir de la puberté, il y a une reprise des sécrétions hormonales avec une mise en place des cycles menstruels, donc chaque mois, la folliculogénèse permet l'ovulation.



Au 14e jour, on a un pic ovulatoire avec **rupture du follicule de De Graaf** permettant l'expulsion de l'ovocyte dans la trompe (on revoit ça dans la partie sur l'ovulation). Les cellules de la Granulosa et de la thèque qui entouraient l'ovocyte vont dégénérer en **corps jaune** après le 14e jour. Ce corps jaune sera maintenu pour une durée de 14 jours (on en reparle après aussi)

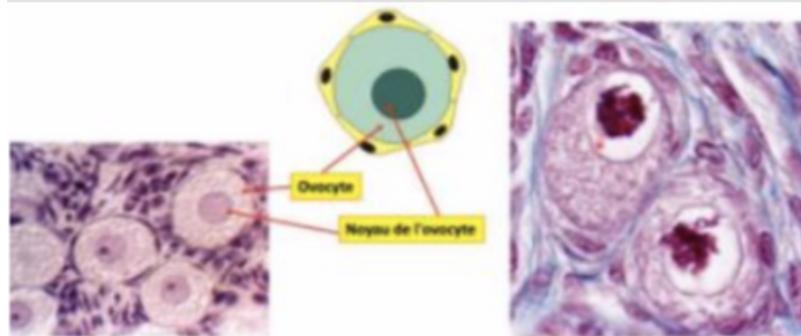
Détaillons les différents stades de la folliculogénèse :

- **Follicules primordiaux**

Au début de la puberté -> 450 000 follicules, environ 200 000/ovaires

Ovocyte bien rond, noyau central + cellules folliculaires totalement aplaties autour de l'ovocyte

--> 40 μm



- **Follicules primaires**

10-12 follicules primordiaux/ovaire démarrent leur croissance, recrutés par les hormones hypophysaires notamment la **FSH**

Les cellules folliculaires deviennent cubiques et plus nombreuses. Le follicule primaire est plus gros. L'appareil chromosomique est complètement déplié, prêt à rentrer en méiose.

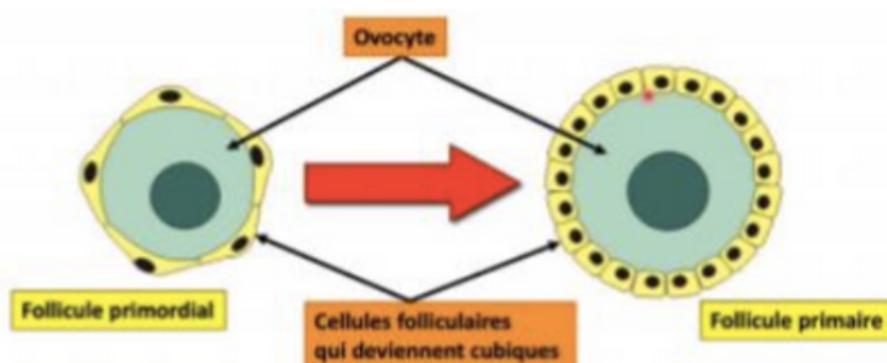
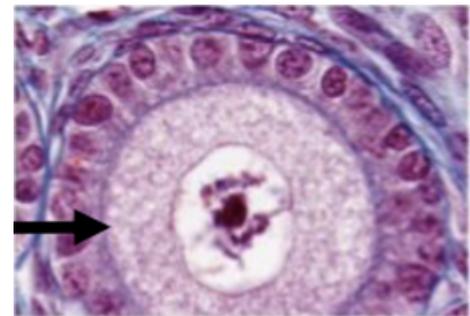
Apparition de la ZP = matrice de glycoprotéines sulfatées entre l'ovocyte et les cellules folliculaires.

4 types de glycoprotéines dans cette ZP :

- ZP2** et **ZP3** donnent les filaments de la ZP
- ZP1** responsable de la cohésion des filaments de ZP2 et ZP3
- ZP4** dont on ne connaît pas le rôle exact

L'agencement de ces protéines est important ++ car elles portent la spécificité d'espèce

--> 50 μm



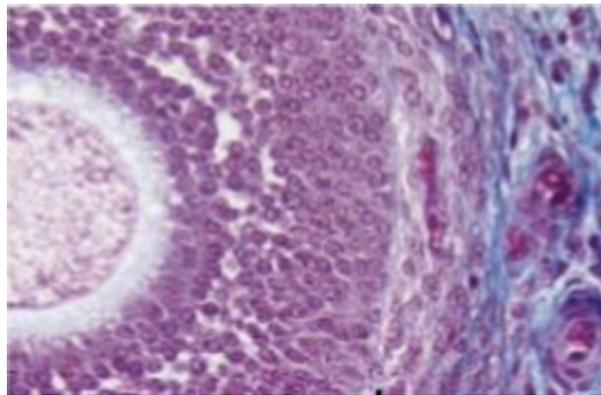
- **Follicules secondaires**

Grossissement du follicule + multiplication cellules folliculaires autour de l'ovocyte
 Cette multiplication + accroissement du nb de cellules forme la **GRANULOSA**, témoin du passage du follicule primaire au follicule secondaire.

Elle sécrète des facteurs de croissance à régulation paracrine + œstrogènes permettant l'acquisition des caractères sexuels secondaires à la puberté.

La ZP est un peu plus épaisse qu'au stade primaire.

--> 50 à 180 μm



- **Follicules tertiaires**

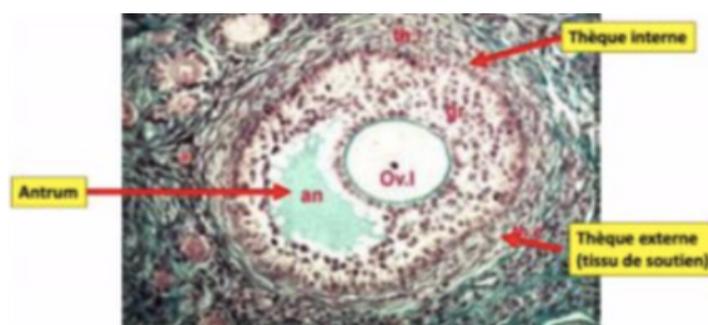
Le follicule grossit encore pour devenir un follicule tertiaire -> il devient bien visible en échographie.

Ce stade est caractérisé par l'apparition d'une cavité appelée « **antrum** » contenant du liquide, qui va progressivement augmenter de taille.

On a notre ovocyte entouré par sa zone pellucide qui est bien blanche, commençant à s'épaissir.

On retrouve les cellules de la granulosa avec un « **ped** » qui maintient l'ovocyte, et à ce stade on a plus à l'extérieur la **thèque interne** (réseau de cellules à activité stéroïdienne) et la **thèque externe** (tissu de soutien très important car il permet de contenir les forces physiques internes exercées par l'antrum -> permet une croissance du follicule avec une forme ovoïde).

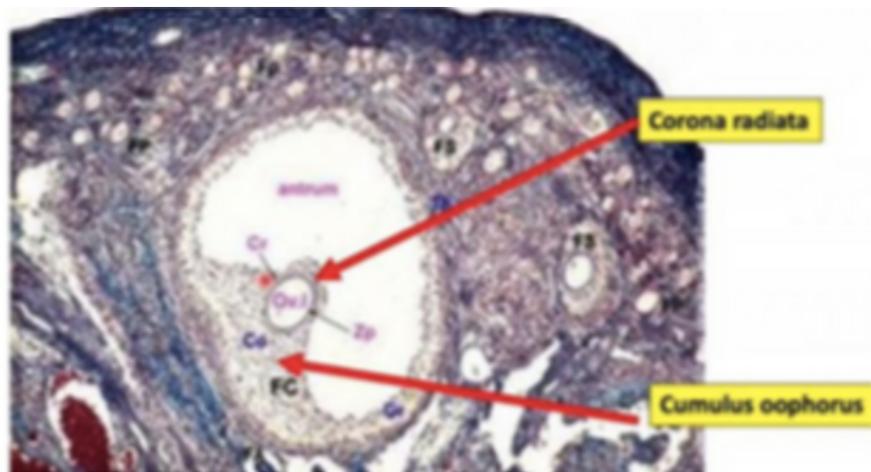
--> 200 μm



- **Follicule pré-ovulatoire de De Graaf**

1 seul follicule tertiaire parmi les 10-12 par ovaire qui ont démarré leur croissance va terminer sa croissance. C'est celui qui va grossir le plus, passant de $200\mu\text{m}$ à environ **20-22mm** de diamètre.

La granulosa va s'affiner à cause de la pression exercée par le liquide antral (contenu dans l'antrum) sur l'ovocyte. Ça marque l'apparition de la **corona radiata** = couche de la granulosa entre la ZP et l'antrum. Il reste un « pied » de cellules qui maintient la corona radiata et l'ovocyte primaire que l'on appelle le **cumulus oophorus**. Le cumulus oophorus comprend : l'ovocyte, les cellules de la granulosa + la corona radiata. Lors de l'ovulation, la corona radiata se détache du follicule, donc l'ovocyte est expulsé dans la trompe entouré de sa corona radiata. Le diamètre de l'ovocyte est multiplié par 4.



Les cellules de la corona radiata envoient des projections au travers de la ZP, permettant aux cellules de la granulosa d'apporter des **facteurs de régulation paracrine** nécessaires à l'évolution de l'ovocyte et la reprise de la méiose.

La surface de l'ovocyte est recouverte de **villosités** qui se projettent également au travers de la ZP. Elles jouent un rôle primordial lors de la fécondation.

Sous la membrane ovocytaire, il y a apparition de **granules corticaux** qui seront libérés après la fécondation durant l'activation ovocytaire, permettant d'empêcher la pénétration d'un autre spermatozoïde (on reverra ça dans le cours Fécondation 😊)

CINETIQUE :

Chez l'homme, la spermatogenèse dure environ **70 jours** selon les variations.

Chez la femme, la folliculogenèse dure environ **80-85 jours**.

Ces deux valeurs sont sensiblement les mêmes, on a donc des durées de formation des gamètes globalement égales, environ 85 jours. Le follicule permettant l'ovulation commence sa croissance environ **3 mois** avant celle-ci.

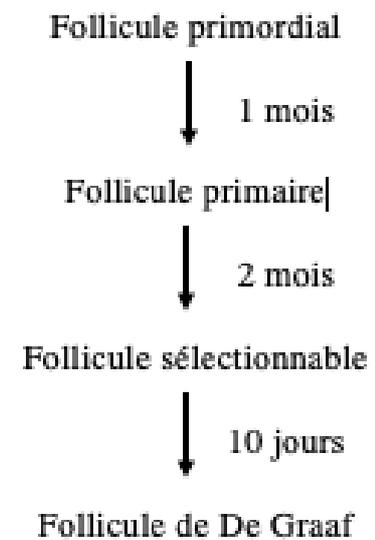
Un follicule primordial va mettre **1 mois** pour aller au stade de follicule primaire.

Un follicule primaire mettra **2 mois** pour aller au stade de follicule sélectionnable.

Un follicule sélectionnable mettra **10 jours** pour aller au stade de follicule de De Graaf.

Explication :

7 jours après le début des règles, il y a une **baisse** de la sécrétion de FSH qui atteindra un taux assez bas juste avant l'ovulation. C'est en fait la FSH qui permet de passer le stade de follicule pré-ovulatoire. Ainsi, les follicules qui ne se sont pas assez développés ne vont pas pouvoir continuer leur croissance. Il n'y en a **qu'un seul**, habituellement le plus gros, qui expulsera l'ovocyte.



OVULATION :

L'ovulation est provoquée par un pic d'une hormone appelée **LH**. Ce pic arrive au **12e-13e jour** du cycle menstruel. **36 à 48h** plus tard, il y a ovulation donc reprise de la méiose 1 avec émission du premier GP et le début de la méiose 2 avec blocage en métaphase grâce à l'OMI. L'ovocyte secondaire est alors fécondable.

La division de l'ovocyte I est asymétrique : l'ovocyte conserve la **quasi-totalité du cytoplasme**, tandis que le GP récupère le matériel chromosomique avec une quantité très minime de cytoplasme.

Le pic de LH entraîne l'activation des **voies de l'AMPe** et de l'**acide hyaluronique** permettant la **dissociation** du cumulus oophorus. La dissociation du complexe avec des phénomènes inflammatoires va entraîner :

- Augmentation de la pression intra folliculaire
- Vasodilatation de la thèque
- > follicule sous pression

On a ensuite l'**activateur du plasminogène** et une sécrétion de **collagénases** qui entraîneront la **rupture** de la membrane folliculaire.

Recap : Pic LH -> Ovulation 36-48h + tard -> activation des voies de l'AMPe + acide hyaluronique -> dissociation cumulus oophorus (phénomènes inflammatoires) -> ↗ pression intra-folliculaire + vasodilatation thèque = follicule sous pression -> activateur du plasminogène + collagénases -> rupture membrane folliculaire

Par un système de pression négative, la trompe va s'accoler à l'ovaire (on rappelle que l'ovaire est libre dans la cavité péritonéale, uniquement rattaché à l'utérus par un ligament) et récupérer l'ovocyte en évitant qu'il se perde dans la cavité péritonéale.

L'ovocyte a une migration passive ++ dans la trompe, facilitée par les mouvements des cils de la muqueuse tubaire

CORPS JAUNE :

Le corps jaune est génétiquement programmé pour avoir une durée de vie de **14 jours ++**! Arrivé à terme, il y aura une lutéolyse = destruction des cellules lutéales.

Après l'ovulation, il va y avoir une **invasion de capillaires** depuis la thèque causée par la vasodilatation des cellules ovulatoires. L'invasion va entraîner une **transformation des cellules de la granulosa+++** qui entouraient l'ovocyte en cellules lutéales responsable de la sécrétion des hormones de la seconde partie du cycle menstruel.

La partie centrale, l'antrum, devient le **coagulum central**.

La partie périphérique est constituée par la thèque + capillaires = **coagulum périphérique**

Il y a deux possibilités d'évolution de ce corps jaune :

S'il y a fécondation -> le corps jaune devient le corpus albicans et change de couleur du fait de la diminution de la vascularisation et car il devient moins inflammatoire.

S'il n'y a pas fécondation -> le corps jaune est détruit par atrophie = apoptose

DIFFERENCES H/F :

(tableau du prof à apprendre par coeur ++)

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

Pour conclure <3

Tous ces phénomènes sont **MENSUELS** (on considère un cycle de 28j)

Comme vu précédemment, la quantité de follicules va diminuer drastiquement surtout après la vie fœtale et tout au long de la vie. Par extension, **plus on vieillit, moins on a de chance d'avoir un cycle ovulatoire avec un ovocyte de qualité.**

Plus les années passent, plus les femmes ont du mal à tomber enceinte : les chances d'avoir une grossesse spontanée naturelle à partir de 35 ans sont largement diminuées par rapport à une femme de 20 ans -> c'est dû à l'augmentation de l'**atrésie folliculaire** à partir de cet âge.

FINNNN