

L'appareil génital Féminin

I. Généralités

A. Caractéristiques principales

- ✓ Les **gonades** = les ovaires (*environ 3 cm de long chacun*)
- ✓ L'unité de base = **follicule ovarien**
- ✓ Siège de la **fécondation**, **implantation**, **embryogénèse**, **gestation** et **parturition**
- ✓ Fonctionnement **cyclique**, **discontinu** et **limité dans le temps**
- ✓ Nécessité de **quiescence** de la cavité utérine afin de ne pas provoquer d'accouchement prématuré. Lors de l'**accouchement**, les cellules du **myomètre** auront une **contraction coordonnée**.
- ✓ **Le système nerveux central** : se différencie lui aussi sexuellement. Il aura un rôle dans le **déclenchement**, la **régulation** et l'**arrêt** du cycle. Le SNC modulera le cycle en fonction des facteurs endogènes et exogènes

B. Fonctions de l'AGF

1. Une fonction **exocrine** : **production des gamètes féminins = ovocytes**
2. Une fonction **endocrine** : **production d'hormones sexuelles**

C. Les acteurs de l'AGF

- Cellules de la **granulosa** (équivalent de la cellule de Sertoli)
- Cellules de la **thèque interne** (équivalent de la cellule de Leydig)
- **Ovocyte** (équivalent du spermatozoïde)

II. La différenciation sexuelle féminine

A. Le stade indifférencié

Ce stade intervient pendant la période **embryonnaire**

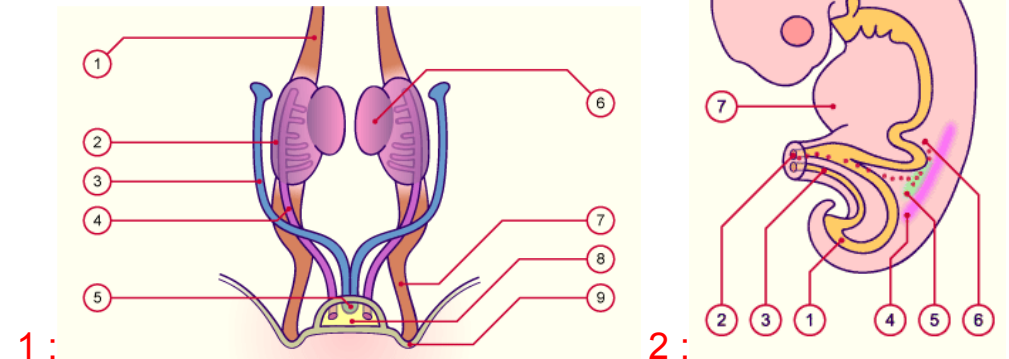
3^e semaine : il y a apparition des **cellules germinales primordiales** ou **gonocytes primordiaux** qui subiront à l'avenir la **méiose**

⇒ Elles apparaissent près de l'**allantoïde**

!! C'est l'étape de différenciation entre le soma et le germe !!

⇒ Elles migreront ensuite le long du tube digestif **postérieur** afin de rejoindre le **corps de Wolff**

Détails en schémas :



1 :

Sur le schéma 1 :

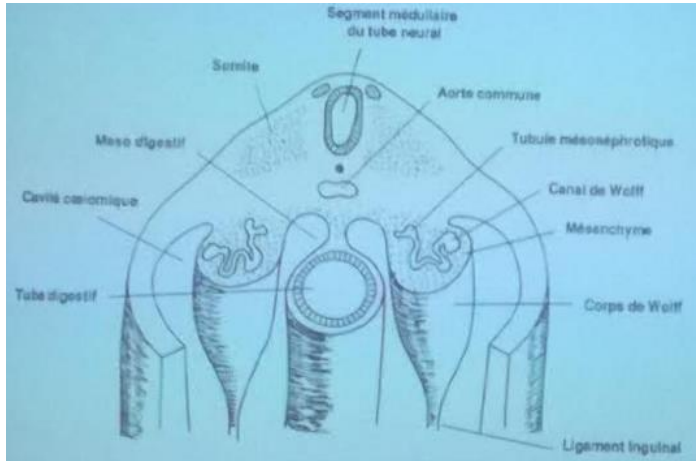
- ✓ En 2 : le canal de **Wolff**
- ✓ En 3 : le canal de **Muller**

2 :

Sur le schéma 2 :

- ✓ En 2 : l'**allantoïde**
- ✓ En 6 : le **tube digestif post**

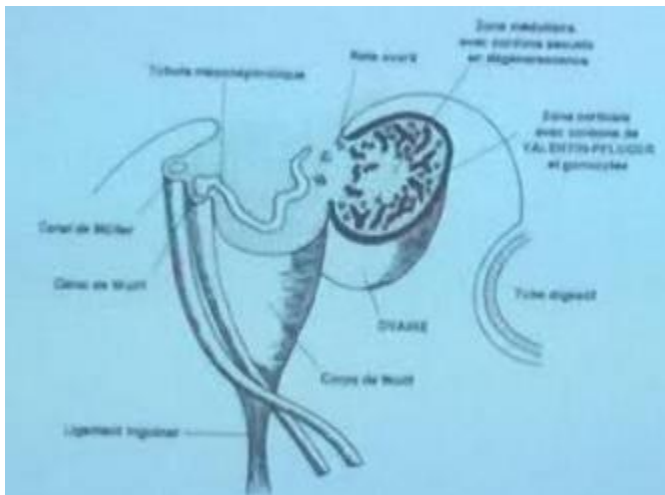
Les structures wolffiennes commencent à s'établir de façon étagée.



Ci-contre, on peut observer l'organisation des **structures mésonéphrotiques et uro-génitales** qui ont la même origine embryologique

B. Le stade de différenciation ovarien

À partir de l'épithélium coelomique apparaissent 2 éléments caractéristiques de l'ovaire :



- Au niveau **cortical** : les **cordons sexuels** se détachent de l'épithélium, les **cellules sexuelles primitives se rassemblent** au niveau cortical pour former le **cortex ovarien**.

- Au niveau **médullaire** : les cordons s'**atrophient** pour que cette zone ne comporte **ni cordons ni cellules sexuelles**.

Les **canaux de Wolff** → atrophie car **non sécrétion** de testostérone

Les **canaux de Muller** → développement car il n'y a **pas d'AMH**

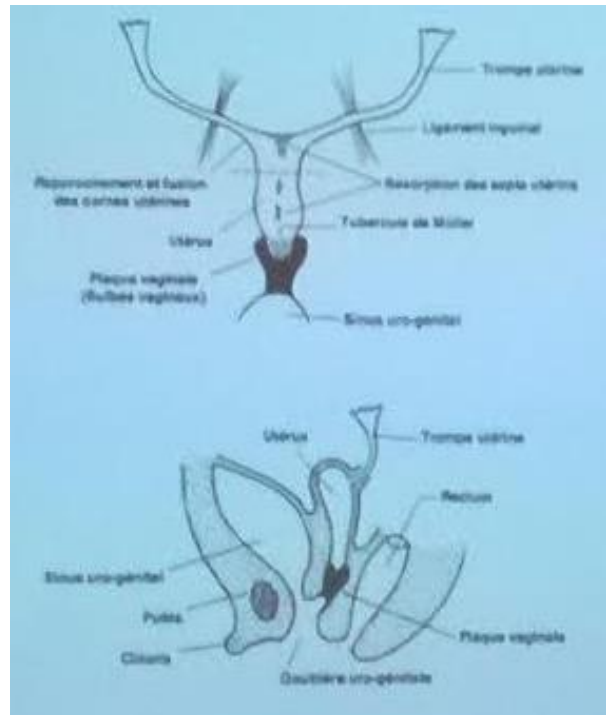
NB : **L'AMH sera sécrétée à l'âge adulte et permettra d'évaluer la fertilité féminine par son dosage.**

Les **canaux de Muller** se développent pour se **réunir** dans leur **extrémité distale** et donner :

- L'**utérus**
- Les **trompes**
- Le **col utérin**
- Le **1/3 supéro-interne du vagin** (les **2/3 inféro-externe** seront issus du **sinus uro-génital**)

Les origines seront :

- **Mésenchymateuses** pour les **dérivés mullériens**
- **Épithéliales** pour les dérives du **sinus uro-génital**

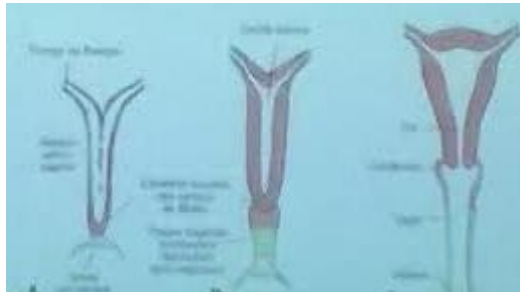


La **plaque vaginale** dérive du **sinus uro-génital** et est d'origine **épithéliale**. Elle donnera :

- Les **OGE**
- Les **2/3 inféro-externe** du vagin

Point clinique : suite à la formation de l'utérus par réunion des canaux de Muller une **cloison** sera présente mais sera **rapidement résorbée**. En **cas de persistance de cette cloison**, cela peut être associé à une stérilité, une hypofertilité ou des fausses couches à répétition. Il faudra donc **supprimer cette cloison**.

C. La formation des OGE



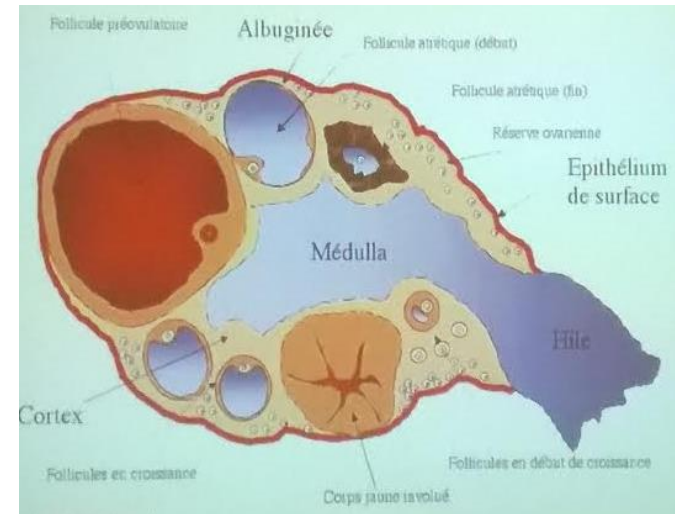
Les **dérivés mullériens** et **épithéliaux** sont de couleur différente sur le schéma permettant de remarquer la **double origine** embryologique du vagin.

Certaines femmes ont des **anomalies de la différenciation sexuelle** : **vagin court et borgne** car seule la partie d'origine épithéliale est restée (*tandis que les structures mullériennes ont régressé*).

III. La fonction ovarienne

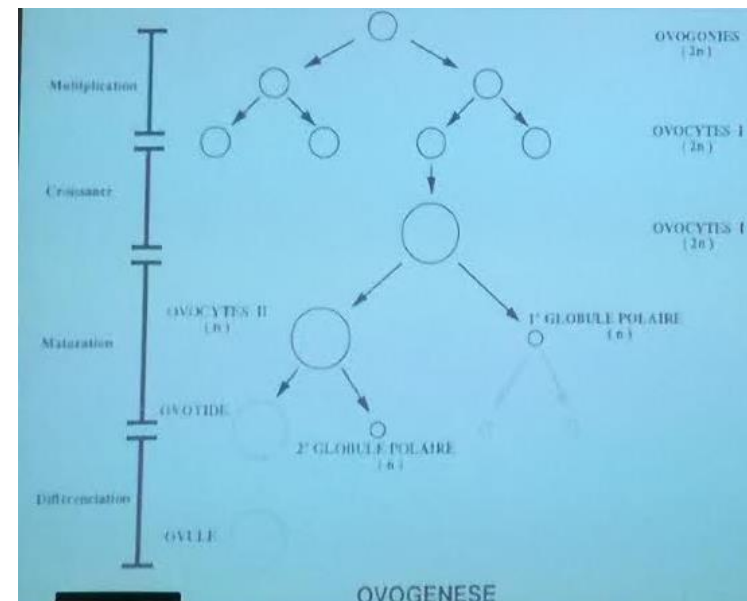
A la **coupe** de l'ovaire, on observe des **structures folliculaires** à des **stades différents**.

- ✓ La **médulla** = **dépourvue de structure folliculaire** avec le **hile** où arrive le **pédicule vasculo-nerveux**
- ✓ **Follicule atrétique** = il a stoppé sa maturation à un stade
- ✓ **Follicule pré-ovulatoire de De Graaf** = grande **cavité liquidienne** avec ovocyte entouré par les cellules du **cumulus** et de la **corona radiata**
- ✓ **Follicules antraux** = follicule en développement
- ✓ **Corps jaune involué** = issu du cycle antérieur
- ✓ **Follicules en début de croissance**



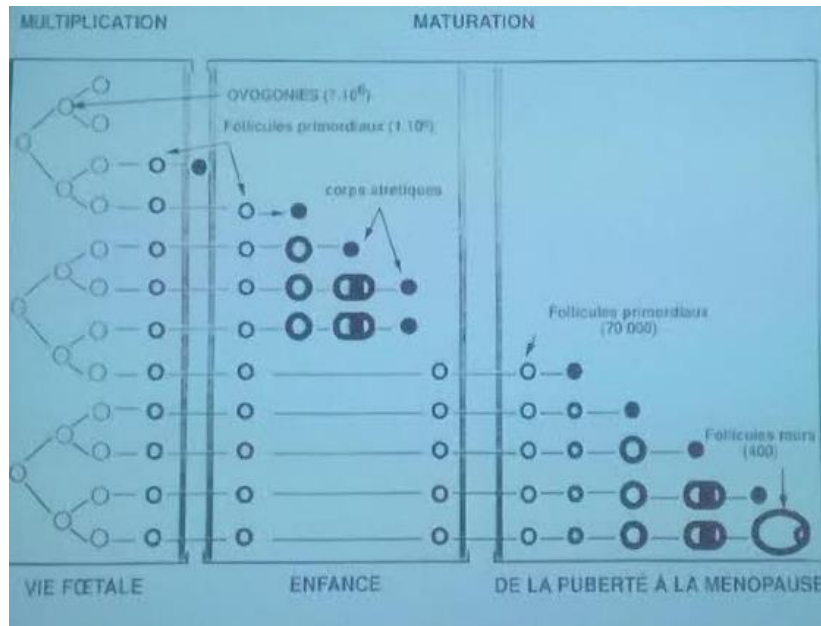
Il existe une **synergie** entre l'**ovogénèse** et la **folliculogénèse**

A. Les stades de l'ovogénèse



Différents processus :

- ✓ **Multiplication** : **limitée dans le temps**. Après le 7^{ème} mois de vie intra-utérin il y aura atrésie du stock
- ✓ **Croissance** : **importante**, c'est la + grosse cellule de l'organisme (environ 100 microns)
- ✓ **Maturation nucléaire** : **discontinue, lente et incomplète**
- ✓ **Différenciation** : **quasiment absente**, la cellule est ronde au moment de son expulsion

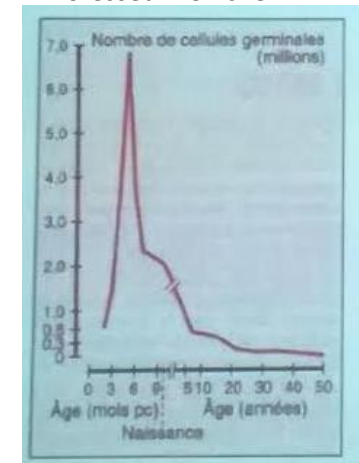


Les follicules en atrésie sont en noir sur le schéma.

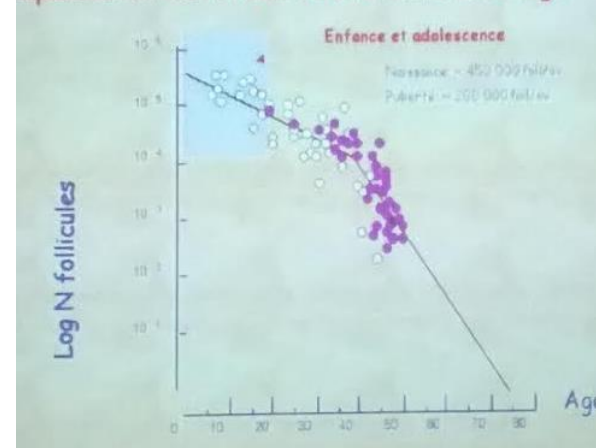
Les ovogonies **arrêtent de se multiplier au 7^{ème} mois de vie utérine**. A ce moment là le **stock** est à son **maximum**. A **tous les stades**, et ce **dès la vie fœtale**, jusqu'à la ménopause on observera une **diminution constante de la réserve ovarienne** jusqu'à la **ménopause**.

Évolution du stock d'ovocytes :

- ☛ **Pic fœtal : 7 millions**
- ☛ **Naissance : 1 million**
- ☛ **Puberté : 400 000**
- ☛ **Début de ménopause (vers 50 ans) : < 1000**
- ☛ **Fin de ménopause : 0**



Epuisement de la réserve ovarienne avec l'âge



L'atrésie touche 99% des cellules et se fait à **n'importe quel stade**.

Seules **450** cellules germinales arriveront au **stade pré-ovulatoire de De Graaf** et seront donc expulsés.

Ces follicules meurent parce qu'ils **n'arrivent pas à suivre le processus de maturation folliculaire** et vont subir l'**apoptose**. (l'équivalent chez l'homme est la mort de 50% de spz lors de la spermatogénèse)

On peut avoir une **atrésie de façon anormale ou accélérée**, ou **prématurée** ce qui amènera la femme à ne plus avoir de follicule dans ses ovaires et sa **réserve ovarienne** sera **altérée**. C'est une **insuffisance ovarienne précoce** (ou primitive) ou ménopause précoce... Les rayons pour traiter les tumeurs peuvent toucher ses ovaires et **détruire sa réserve ovarienne**. La femme jeune n'aura donc plus de cycle de façon prématurée.

☀ Comparaison importante +++

	Spermatogenèse	Ovogenèse
Gamète	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Très différencié ✓ Mobilité intrinsèque avec un flagelle ✓ Pauvre en cytoplasme (« noyau avec un petit moteur derrière ») ✓ Cellule isolée ✓ Maturation nucléaire <u>complète</u> (méiose I et II achevées) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Non différencié ✓ Immobile, il se déplace dans la trompe grâce aux cils de la muqueuse tubaire, aux contractions des muscles lisses, et aux mouvements liquidiens (→ <u>passivité</u>) ✓ Riche en cytoplasme (<u>réserves</u> avec de l'ARN et des nutriments) ✓ Entouré d'enveloppes (cellules du cumulus...) ✓ Maturation nucléaire <u>incomplète</u> (ovocyte bloqué en <u>métaphase II</u> ; seule la <u>fécondation</u> va enclencher la fin de la méiose)
Cinétique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Durée brève (74 jours) ✓ 1 spermatogonie peut donner 16 spz ✓ Pool de gonies renouvelé (La spermatogonie est une des rares <u>cellules souches adulte</u>) ✓ Nombre de gamètes très élevé ✓ Production <u>permanente</u> après la puberté ✓ Production <u>régulière</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Durée longue (jusqu'à 50 ans) ✓ 1 ovocyte I donne 1 seul gamète car cela permet à l'un des ovocyte de stocker toutes les réserves (<i>globule polaire tousa</i>) ✓ Pool de gonies fixe ✓ Nombre de gamètes faible ✓ Production <u>limitée</u> à une période (puberté → <u>ménopause</u>) ✓ Production <u>cyclique</u>

B. La folliculogénèse

Réserve ovarienne : follicules **primordiaux** et **primaires**

Le **but** de ce processus est la **croissance**, la **maturation** et la **différenciation**.

La **folliculogénèse** permet :

- ☀ La **maturation ovocytaire**
 - Fin de la méiose et ovulation
 - Fécondation et développement embryonnaire
- ☀ La **stéroïdogénèse** grâce aux cellules de la **thèque interne**
 - Œstrogènes
 - Progestérone

On retrouve un **système frein / accélérateur** par le biais de différents facteurs de croissance sécrétés par la **thèque interne** ayant des récepteurs sur la **granulosa**. 2 facteurs essentiels :

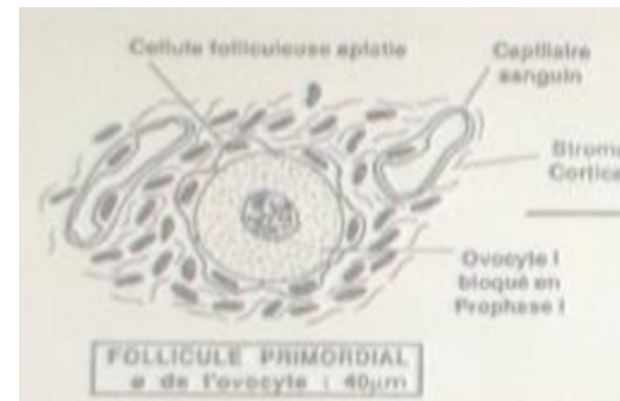
- L'**EGF** : stimule la mitose et inhibe la différenciation
- Le **TGF-β** : stimule la différenciation et inhibe la mitose

La **prolifération** est maximale en phase folliculaire et plus on s'approche du pic de LH plus elle diminue pour s'**arrêter** après l'ovulation.

La **différenciation** est très lente en début de phase folliculaire pour devenir **maximale** au moment de l'**ovulation**.

☀ Les stades **hormo-indépendants** :

1. Le follicule **primordial**



Les **ovogonies** au cours du développement fœtal se multiplient puis vont se **bloquer en prophase 1**.

Il est entouré d'une couche d'une **dizaine** de cellules folliculeuses **aplaties**.

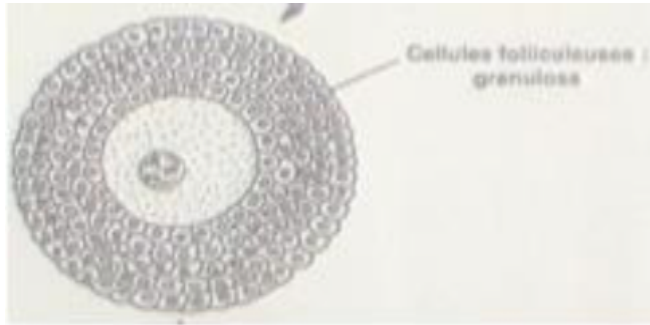
2. Le follicule **primaire**



Les cellules folliculeuses se multiplient pour devenir **cubiques**.

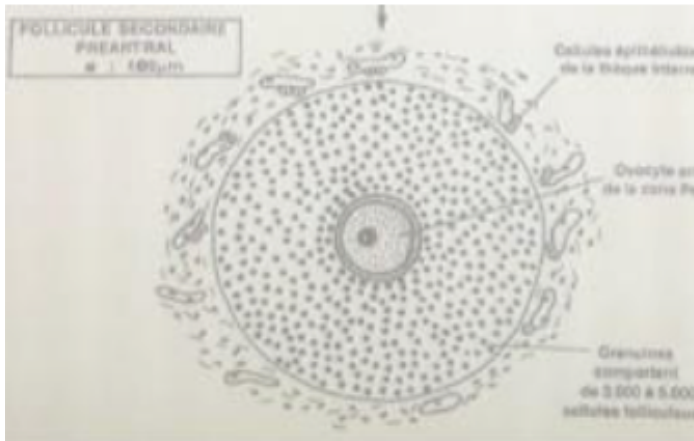
La **membrane de Slavjanski** (=équivalent de la **BHT** de l'homme) apparaît.

3. Le follicule **secondaire**



Multiplication importante des cellules folliculeuses qui vont devenir les cellules de la **granulosa**. L'ovocyte et le follicule ont **augmenté de volume**. La **croissance du follicule** est permise par la **prolifération** des cellules de la **granulosa**.

4. Le follicule secondaire **pré-antral**



Les cellules de la **granulosa** se sont **multipliées de façon extrême**.

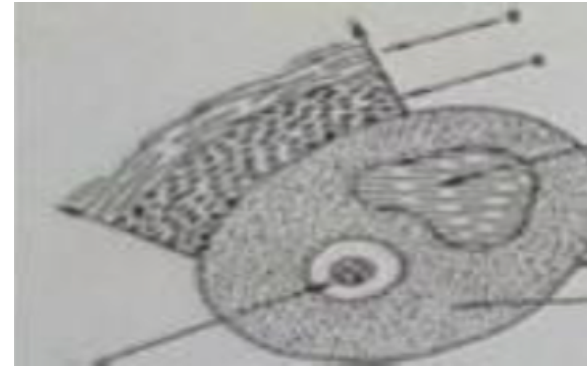
A **proximité des vaisseaux sanguins**, de nouvelles cellules se différencient pour donner les cellules de la **thèque interne** qui vont aller **entourer les cellules de la granulosa**.

Les cellules de la **thèque interne** assurent la **stéroïdogénèse**.

A ce stade il y a l'apparition de la **zone pellucide** qui n'est PAS une membrane mais une **matrice extra-cellulaire**.

☀ Les stades **hormono-dépendants** (dépendance LH, FSH) :

5. Le follicule secondaire **antral**



La **granulosa** commence à exprimer des **récepteurs à la FSH**. Apparition de la **cavité antrale** (liquide contenant des stéroïdes et peptides)

Apparition des cellules de la **thèque externe**.

La cavité antrale croît tout comme les cellules de la granulosa.

6. Le follicule **pré-ovulatoire de De Graaf**



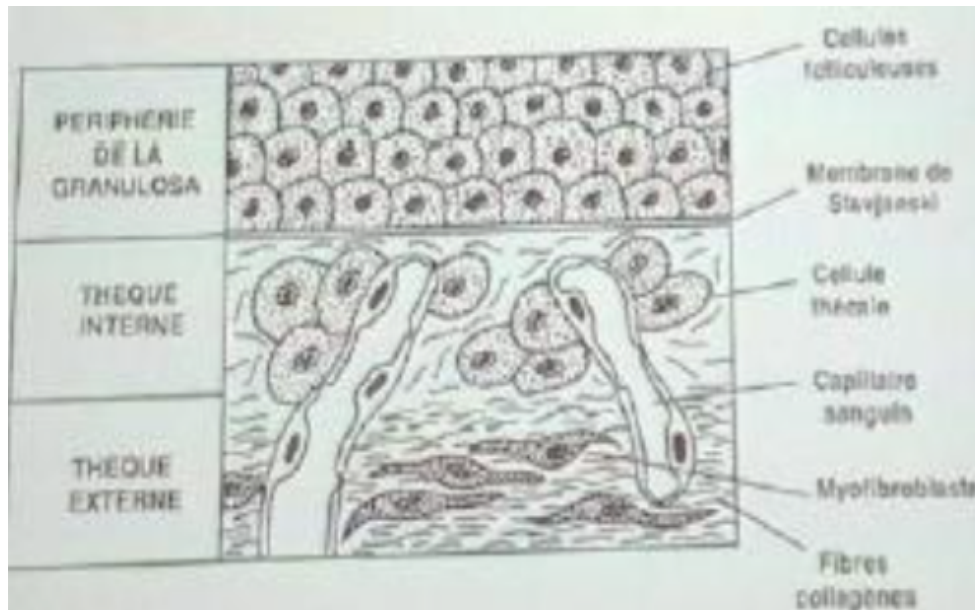
C'est un **énorme follicule** qui fait de **18 à 20mm**. Il est **saillant** sous l'épithélium ovarien. La **cavité antrale** est énorme et contient **8 à 10mL** de liquide folliculaire.

Les **cellules folliculeuses** qui entourent l'ovocyte sont appelées le **cumulus proliger**.

La **dernière couche** de cellule entourant l'ovocyte est la **corona radiata**.

Sur un follicule de **De Graaf**, on retrouve de l'extérieur vers l'intérieur :

- 1) Thèque **externe**
- 2) Thèque **interne**
- 3) **Membrane de Slavjanski**
- 4) Cellules de la **Granulosa**
- 5) Cellules du **cumulus proliger**
- 6) Cellules de la **corona radiata**
- 7) **Zone pellucide**
- 8) **Membrane de l'ovocyte**



Important : les cellules **folliculeuses**, de la **granulosa**, du **cumulus proliger**, de la **corona radiata** ont la même origine. Elles sont à un stade de **différenciation** différent.

NB : Les cellules de la **granulosa** deviendront les **grandes cellules luthéales** tandis que les cellules de la **thèque interne** deviendront les **petites cellules luthéales**. Avant l'apparition de ces petites et grandes cellules luthéales il n'y a **pas de stéroïdogénèse** a proprement dit.

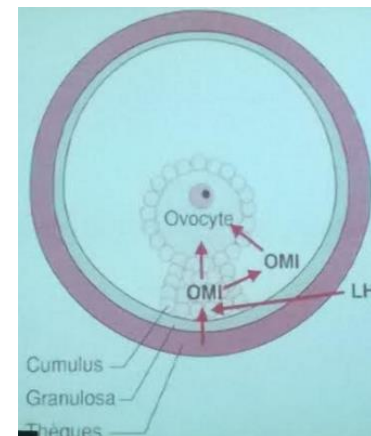
Mnémono pour connaître l'ordre de différenciation : folli-gra-cu-co

Des **jonctions communicantes** existent entre :

- ✓ **Cellules péri-ovocytaires / ovocyte**
- ✓ **Granulosa / Granulosa**
- ✓ **Cumulus / Cumulus**
- ✓ **Thèque interne / Thèque interne**

Ces gap-jonctions vont permettre le passage de petites molécules de **taille inférieure à 1 000Å et 1kDa** (*AMPC, calcium, IP3 et GMPc*)

L'ovocyte est **bloqué** en prophase 1 grâce aux contacts intimes entre les cellules de la **granulosa**, du **cumulus**, de la **corona radiata** et la **cellule germinale**.



Afin de **maintenir ce blocage** on parle d'**OMI** (*Inhibiteur de la Méiose Ovocytaire*) ce qui englobe, entre autre, l'**AMPC**.

Si l'on **sort l'ovocyte du follicule**, il **reprend sa méiose**.

Les OMI sont donc un **frein** à la méiose.

C. La sélection folliculaire

Le **follicule pré-ovulatoire** a été **prédéterminé** dans une cohorte **sélectionnée 3 mois avant** l'ovulation. Environ **200 follicules** sont recrutés au stade de follicules antraux.

Du stade du follicule pré-antral jusqu'au follicule antral on appelle ça la **croissance folliculaire basale**.

- ☼ **85 jours** avant l'ovulation considérée, on a formation de la cohorte de follicule pré-antraux il y en a à peu près 200
- ☼ **A chaque fois que la FSH va augmenter** cette cohorte va peu à peu devenir des follicules antraux et vont maturer

- ☼ On arrive à la **fin de la phase lutéale qui précède le cycle considéré**, la FSH va augmenter et parmi les 200 follicules de la cohorte, **seulement une dizaine va poursuivre l'évolution**.
- ☼ A partir du **premier jour des règles** on a la **fin de la phase lutéale** et le **début de la phase folliculaire** la FSH continue de diminuer et il ne restera qu'**un follicule** (=follicule dominant)

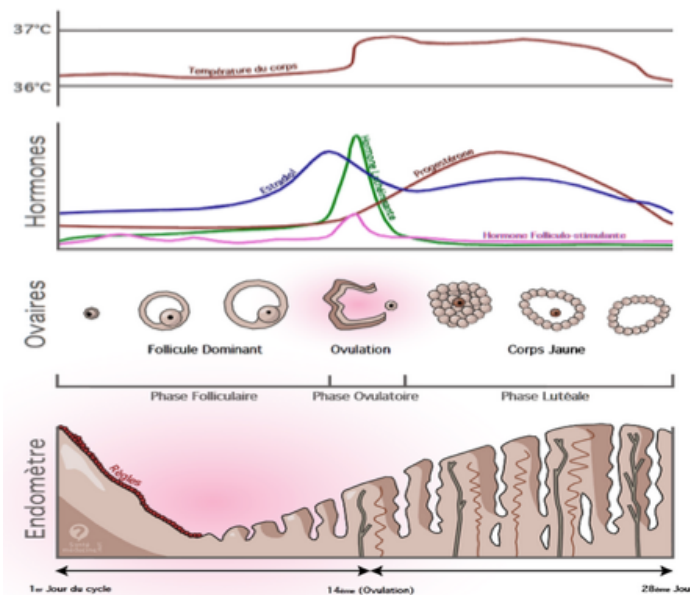
Chez les femmes qui **n'arrivent pas à ovuler** on leur fait une **injection d'hCG** qui force le pic de LH pour permettre l'ovulation.

Lors d'une **FIV**, on fait en sorte d'injecter **2 ou 3** œufs pour **maximiser les chances de réussite** d'implantation.

IV. L'ovulation

Définition : expulsion de l'ovocyte par l'ovaire.

Elle se fait généralement au 14^{ème} jour du cycle menstruel. C'est à ce moment là que la **granulosa** va exprimer des **récepteurs à la LH** (en plus des récepteurs à la FSH). Elles vont donc pouvoir se **luthéiniser**.



Les **jonctions communicantes** sont **rompues** suite au **pic de LH**. Cela va permettre :

- ✓ L'**ovulation**
- ✓ La **reprise de la méiose** par libération du frein (=OMI)

Il y aura alors la formation de l'**ovocyte 2** et du **1^{er} globule polaire** dans l'espace péri-vitellin (=espace entre la zone pellucide et la membrane ovocytaire). L'ovocyte se **bloque** alors en **métaphase 2**. Il sera bloqué jusqu'à

éventuellement la **fécondation** qui lui permettra de reprendre le cycle cellulaire.

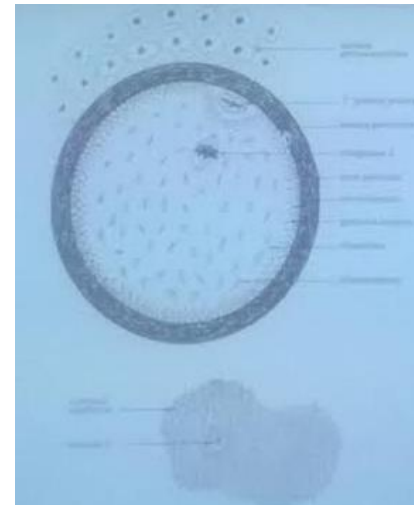
L'ovulation survient **24 à 36h** après le pic de LH.

Petit aparté sur la sonde échographique endo-vaginale :

Principe : On introduit une **sonde** dans le vagin qui envoie des **ultrasons**. Ces derniers seront réfléchis par les tissus et captés par cette même sonde. On peut également faire des **ponctions** par voie endo-vaginale c'est ce qui permet la fécondation in vitro. Le **follicule** est une structure **très vascularisée**.

❖ Ovocyte bloqué en métaphase 2 :

On voit bien les **granules corticaux** en **périphérie**, les **microvillosités**, le noyau bloqué en métaphase 2. Autour de l'ovocyte, il y a la **zone pellucide** (=MEC). Lors de la fécondation, le spermatozoïde devra « faire un trou » dans la zone pellucide afin d'atteindre l'ovocyte. Cela se fera grâce à des protéases qui se trouvent dans l'acrosome (*revu dans le cours sur la fécondation*)



Ce qu'il reste du follicule après l'ovulation : il reste les cellules de la **thèque interne**, de la **thèque externe** et certaines cellules de la **granulosa**.

Sous l'effet de la **pression** et du **pic de LH**, la **membrane de Slavjanski** s'est **rompue**, le sang s'est précipité au milieu du follicule et a formé un **caillot**.

Les cellules de la **granulosa** et de la **thèque interne** se transforment en cellules du **corps jaune** et **sécrètent la progestérone et des œstrogènes**.

- ☞ Soit **l'ovocyte est fécondé** : l'embryon envoie des signaux pour **maintenir** le **corps jaune** en activité
- ☞ Soit il n'y a **pas eu de fécondation**, le **corps jaune va s'atrophier** à partir du **25-26^{ème} jour** → chute du taux d'œstrogène provoquant les **règles** autour du **28^{ème} jour**.

Au moment de l'ovulation, le **pavillon** de la trompe **coiffe l'ovaire** et **capte l'ovocyte**.

Constitution du corps jaune :

- ☛ Les **grandes cellules luthéales** sont issues de la **granulosa**.
- ☛ Les **petites cellules luthéales** sont issues de la **thèque interne**.

Les différents mécanismes permettant l'expulsion de l'ovocyte :

- **Phénomène mécanique** : le follicule **grossit**, se **remplit** et va **saillir** sous l'épithélium ovarien, jusqu'à la **rupture** de la paroi.
- Pour que le **liquide folliculaire augmente en volume**, il va y avoir **sécrétion de substances** entraînant l'**augmentation** de la **pression osmotique**.
- Sécrétion de **protéases** : l'**activateur du plasminogène** par la granulosa
- Sécrétion d'**acide hyaluronique** qui contribue à l'augmentation de la pression osmotique et à l'augmentation du liquide folliculaire.
- Il y a d'abord une **vasodilatation** puis un **œdème** contribuant à l'augmentation du liquide folliculaire
- On a ensuite une **vasoconstriction** à la surface du follicule entraînant une **nécrose locale** fragilisant la paroi et favorisant sa rupture
- **Pic de LH** rompant les gap-jonctions

IV. Le cycle menstruel

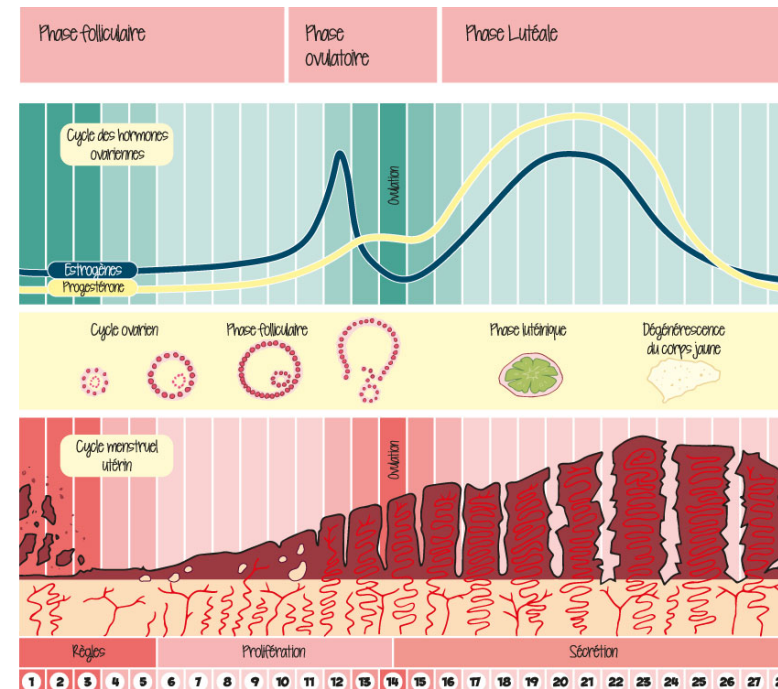
A. Rappels sur les hormones

La **FSH** (=Hormone Folliculo-Stimulante) : sécrétée par l'hypophyse. Elle n'intervient qu'à partir du stade **antral**.

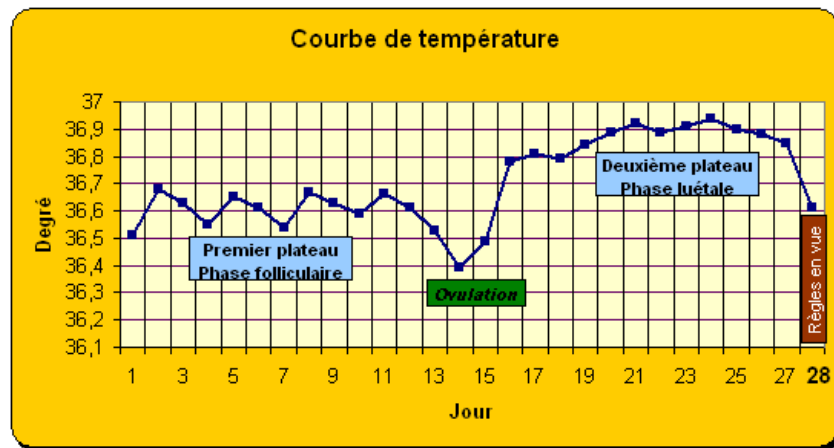
La **LH** (=Hormone Luthéinisante) : permet la **transformation** du follicule en **corps jaune**.

La **progestérone** (= « pour la gestation ») : c'est l'hormone de la **gestation**. Elle va maintenir l'œuf durant les **2 premiers mois** de gestation avant d'être **reléguée** par les sécrétions du **placenta**. Elle a un **rôle d'inhibition** de la **contraction** du **muscle utérin** en maintenant l'utérus dans un état **quiescent**; lors de l'**accouchement**, son taux va chuter ce qui va **lever l'inhibition** et permettre l'**expulsion du fœtus**.

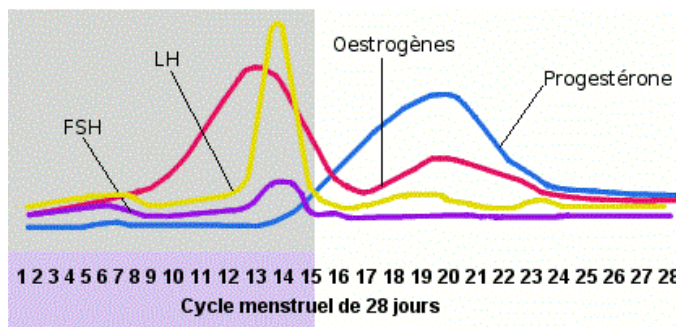
B. Le cycle menstruel



Suite à l'ovulation, la **température augmente de 0,4°C** tout au long de la **phase luthéale** à cause de la progestérone sécrétée par le corps jaune qui a un effet **thermogène**. C'est le moyen **le plus simple** de repérer l'ovulation. De plus, ce **plateau luthéal** ne **baissera pas** s'il y a eu **fécondation** car les cellules luthéales du corps jaune vont contribuer à sécréter la progestérone.



C. Les profils hormonaux



La LH : sécrétion **basale** tout au long du cycle sauf au moment du **pic pré-ovulatoire** (aux alentours du 13^{ème} jour)

La FSH : **augmente** jusqu'au 7^{ème} jour (maximum) puis baisse. Cela permet une **ovulation unique**. **Petit pic qui suit le pic de LH**.

La progestérone : sécrétée **QUE** pendant la phase luthéale, sécrétion **en cloche** (21^{ème} jour) suite à l'ovulation avec un **maximum à J21** avant de diminuer. C'est à partir de J21 que l'**implantation est optimale** car la **progestérone** va favoriser cette implantation en **préparant l'endomètre** à accueillir l'embryon.

L'œstradiol : montée en phase **folliculaire** qui est à l'origine de l'ovulation puis **second pic** avec l'augmentation de la progestérone.

Pic d'œstradiol → pic de LH → Ovulation

NB : l'hypophyse n'est **pas** sexuellement différenciée.

D. Les modes de régulation au cours de la folliculogénèse

1. Endocrine

FSH : Récepteurs uniquement sur la **granulosa**

- ☛ Contrôle la **folliculogénèse** à partir du **stade antral**
- ☛ Rôle capital dans la **sélection** et la **dominance** du follicule
- ☛ **Stimule** l'aromatase au sein de la granulosa, permettant la transformation des androgènes en œstrogènes

LH : récepteur en **permanence** sur la **thèque interne**

- ☛ Stimule la **stéroïdogénèse androgénique** par les cellules de la theque interne : synthèse de la **Δ4-androstenedione** (=androgène ovarien) qui va traverser la membrane Slavjanski pour se faire transformer en œstradiol.
- ☛ Capitale en péri-ovulatoire

2. Paracrine

Facteurs de croissance et cytokines :

- ✓ Permet la **prolifération** et la **croissance** des cellules de la granulosa (surtout) puis leur **différenciation**
- ✓ Dès la croissance basale

- ✓ Modulent ensuite l'action de la **FSH** et **LH**

3. Communication jonctionnelle

Permettent le **blocage** et la **reprise** de la méiose ainsi que la **synchronisation** des cellules de la granulosa, du cumulus et de la thèque.

E. La GnRH

La sécrétion de **GnRH** (*une pulse de 90 min environ mais fréquence variable selon les périodes du cycle*) est **pulsatile** ce qui va également entraîner une **sécrétion pulsatile de LH**.

- ✓ Si on a une **sécrétion continue de GnRH** → **arrêt** total de la **sécrétion hypophysaire** de LH et FSH
- ✓ Sécrétion **pulsatile à faible fréquence** → **unique sécrétion de FSH**
- ✓ Sécrétion **pulsatile** toutes les **90 minutes** → sécrétion de **LH** et de **FSH**

Exemples :

- **Situations stressantes** : le SNC va envoyer des **signaux** aux centres hypothalamiques et **pulsatilité** de la GnRH va se **réduire** → la LH et la FSH ne seront plus sécrétées → **arrêt du cycle**.
- **Femme très sportive** : les **sécrétions d'endorphines inhibent la douleur** donnant une sensation de plénitude. Cependant, ces endorphines **inhibent** les **stimulations hypothalamiques de GnRH** entraînant un arrêt des sécrétions hypophysaires de LH et de FSH ainsi qu'une **mise au repos du cycle menstruel**.

C'est l'**apparition** (*d'abord la nuit puis toute la journée*) de la **sécrétion pulsatile de la GnRH** qui entraîne la **puberté** vers 7-10 ans en fonction des individus (*plus tôt chez la fille que chez le garçon*).

Dans les **6 premiers mois** de vie après la naissance survient la **vague néo-natale** (*ou mini puberté*) :

- ☛ Sécrétion **pulsatile** et **transitoire** de la GnRH pendant les **6 premiers de mois**
- ☛ Cela stimule la gonade et entraîne chez la fille une petite sécrétion d'oestrogènes. Possibilité d'une petite poussée mammaire liée à la vague néo-natale chez certains nourrissons.
- ☛ Phénomène inexpliqué à ce jour. Dans certaines pathologies comme le **syndrome de Turner** (=femme avec un seul chromosome X) il n'y aura **pas de vague néo-natale** ce qui donnera par exemple un développement mammaire péri-pubertaire plus difficile.

On aura une **variation de la pulsatilité** au cours du cycle :

- ✓ **Accélération** pendant la phase folliculaire
- ✓ **Pic lors de l'ovulation** (*pulse toutes les 60 min au lieu de 90*)
- ✓ En phase luthéale la fréquence **ralentit**

F. La leptine

C'est l'**hormone** de la **maigreur** (*letpos en grec signifie mince*), appartenant à la famille des **cytokines** et est sécrétée par le tissu adipeux. Ce tissu adipeux est **plus important chez la femme** que chez l'homme. En effet, pour que la femme puisse assurer la gestation et l'allaitement il faut qu'elle stocke du gras.

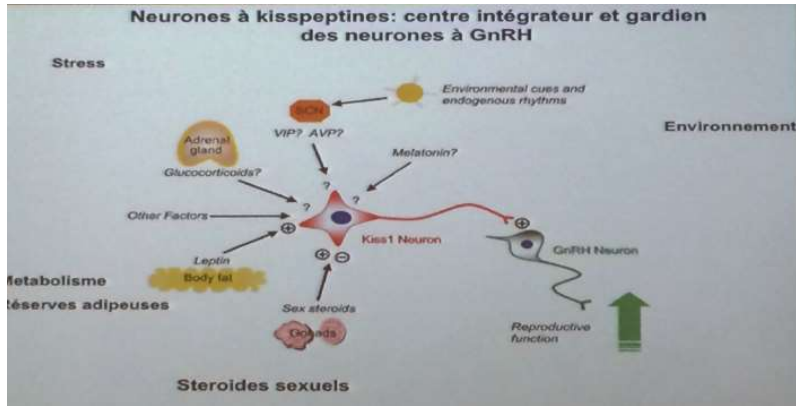
Il s'agit d'une **hormone polypeptidique, protéique** proche des facteurs de croissance qui agit au niveau de l'**hypothalamus** afin de **stimuler** :

- ✓ La **satiété**
- ✓ La **sécrétion pulsatile de GnRH**

Comment agit-elle sur les sécrétions de GnRH ?

Elle agit **indirectement** en intervenant sur le **neurone à kiss peptide**.

G. Le neurone à kiss peptide



Neurone à proximité de l'hypothalamus. Il va intégrer tous les signaux (endogènes et exogènes) qui peuvent jouer sur la régulation hypothalamo-hypophysaire. Il

va sécréter la **kiss peptide** (ou kiss 1), c'est une neurohormone qui, elle, va agir sur le neurone à GnRH via son récepteur **GPR54**.

NB : il est **inhibé** pendant la période infantile, ce frein est **levé** à la **puberté**.

Pourquoi GPR ?

Parce qu'il s'agit d'un récepteur à **protéine G** qui va intervenir via une protéine G qui va elle-même stimuler l'adénylate cyclase et former de l'AMPc et on retrouvera après les médiateurs chimiques.

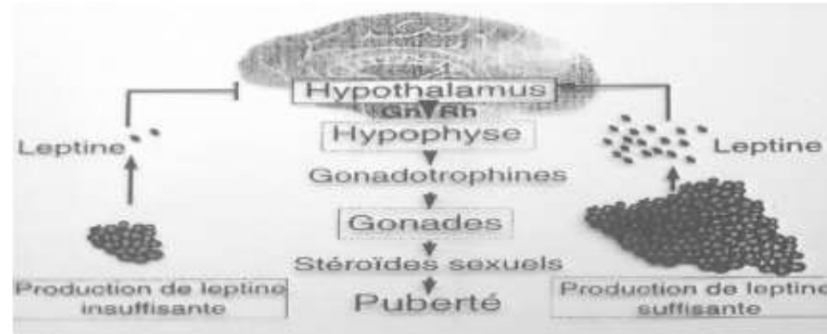
Exemple : après un **effort important**, il y aura une **chute de testostérone** chez le sportif mâle à cause des endorphines qui agissent au niveau du neurone à kiss peptide en l'inhibant (et donc *inhiber la sécrétion pulsatile de GnRH → pas de LH → pas de stimulation de Leydig → pas de testostérone*). Ce système fonctionne dans les **2 sexes**.

Exemple de la lapine : La lapine ovule à la vue du mâle. La **mélatonine** (hormone sécrétée par l'épiphyse) va **stimuler** le neurone à kiss 1 ce qui va entraîner suite à la **cascade de réaction** l'ovulation.

Ce **neurone à kiss 1** est **influencé** par la température, la lumière (parfois besoin de luminothérapie), d'autres neurones etc.

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

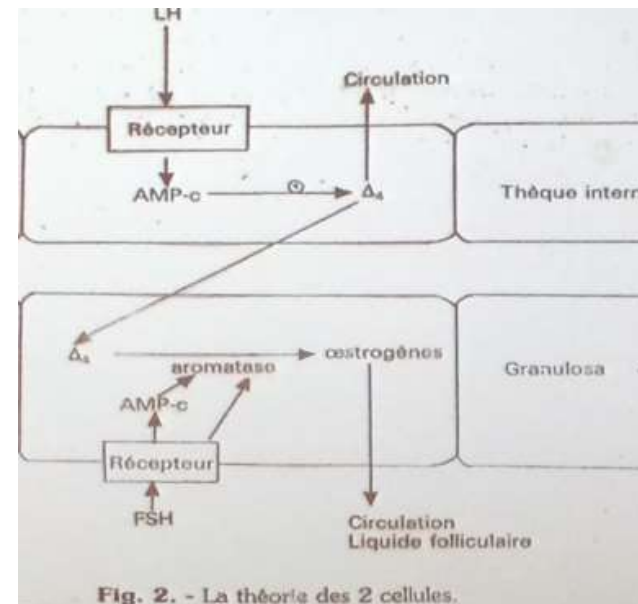
reproduction.



La production suffisante de leptine après la **puberté** permet le **maintien** du cycle ovarien.

H. La théorie bi-cellulaire

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



Les cellules de la **granulosa** vont se multiplier, proliférer et grossir. Cela se fera sous l'**action des œstrogènes** qui vont jouer le rôle de facteur de croissance. Tout ceci permettra la maturation folliculaire.

Pour produire des œstrogènes il faudra :

- ✓ Des **androgènes** provenant de la thèque interne

- ✓ De l'**aromatase** pour aromatiser en œstrogènes

V. La stéroïdogénèse

A. Mécanismes d'action

L'œstradiol ou la progestérone par exemple, pénètre **passivement** la membrane plasmique, et se lie à son récepteur. Le complexe hormone-récepteur constitue un **facteur de transcription** qui va venir se fixer sur un **élément de réponse** à cette hormone stéroïdienne présent sur le **promoteur** des gènes cibles.

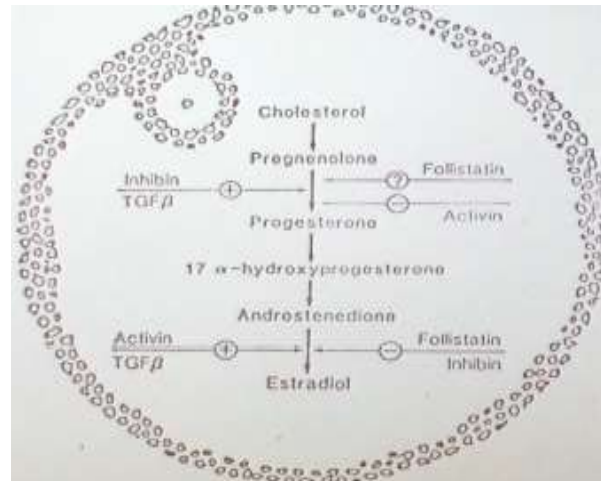
Il va déclencher la **transcription du gène** (*ARN polymérase etc etc..*) et in fine permettre la **synthèse de(s) protéine(s) correspondante(s)** responsable(s) de l'**effet biologique considéré**.

B. La régulation paracrine de la stéroïdogénèse

Différents facteurs vont stimuler ou inhiber les étapes de la stéroïdogénèse.

Au niveau de la thèque interne : ici a lieu la **première étape jusqu'à l'androstenedione** qui est **stimulé** (*par le TGF- β qu'on retrouve aussi dans le TS chez le garçon*) ou **inhibé** (*par l'activin ou Follistatin*).

Au niveau de l'aromatisation dans la cellule de la granulosa : encore une fois on retrouve ce contrôle **paracrine**.



VI. L'évolution de l'endomètre

L'endomètre est va évoluer au cours du cycle sous l'effet des différentes hormones.

- ☞ **Juste après** les menstruations il est **abrasé**
- ☞ **Régénération** sous l'effet des **œstrogènes** en phase folliculaire
- ☞ **Apparition de glandes** et **augmentation de la vascularisation** (*uniquement sous l'effet des œstrogènes*)
- ☞ **Pic de LH** → formation du **corps jaune** qui va sécréter la **progestérone**. Elle va **stopper** la **prolifération de l'endomètre** (*rôle anti-œstrogénique et anti-prolifératif*), elle va transformer l'endomètre **prolifératif** en **sécrétoire** (*spiralisation des vaisseaux et sécrétion des glandes*). C'est à ce moment que l'œuf peut s'implanter.
- ☞ Au **26^{ème} jour**, si pas de fécondation et d'implantation → pas de signal embryonnaire → **involution du corps jaune**. **Œstradiol** et **progestérone** vont **chuter** et l'endomètre va disparaître. Il y aura une **vasoconstriction** des vaisseaux et **nécrose de l'endomètre**. Enfin on aura une **vasodilatation** pour **libérer l'endomètre** (=menstruations)

Le **bon développement** conjugué par la **double action œstrogènes-progestérone** est **indispensable** à la **nidation** et au bon développement du futur embryon. Il y a donc une **grande nécessité des sécrétions hormonales** au cours du cycle ovarien sur les organes cibles comme l'utérus.