

APPAREIL GENITAL FEMININ

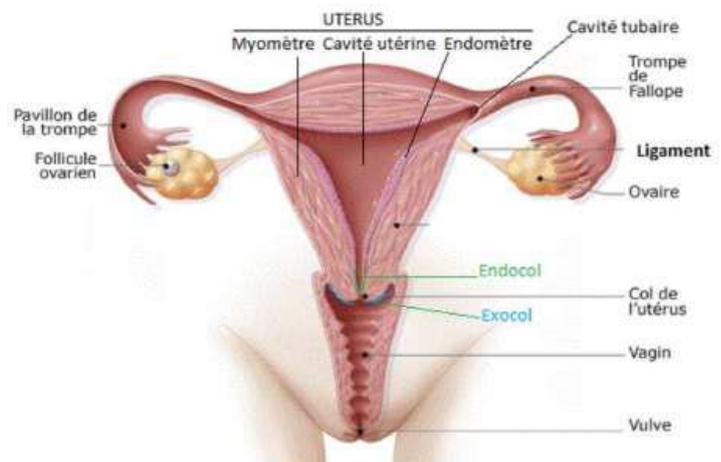
I - Description anatomique globale

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.

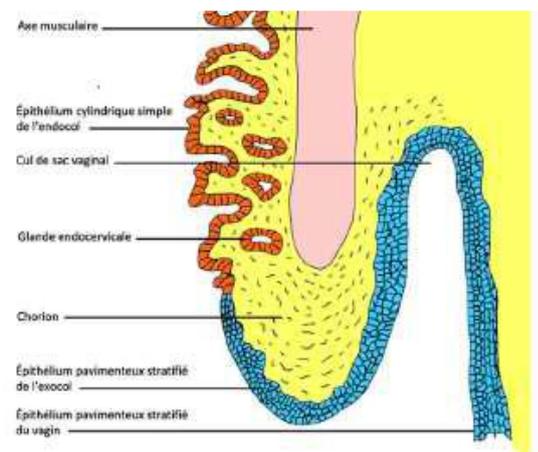
L'utérus peut être :

- ♥ « 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 **hystérographies** (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.

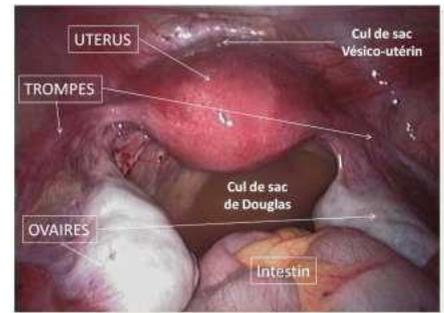
On retrouve en postérieur les glandes de Bartholin responsables de la lubrification du vagin.

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.



C/ 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 remembereer)

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

Limite : **si une fonction s'arrête alors l'autre aussi**. (Pour l'homme si Leydig s'arrête, alors Sertoli ne s'arrête pas forcément et vice versa).

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

II – 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** où vont se trouver les structures folliculaires.

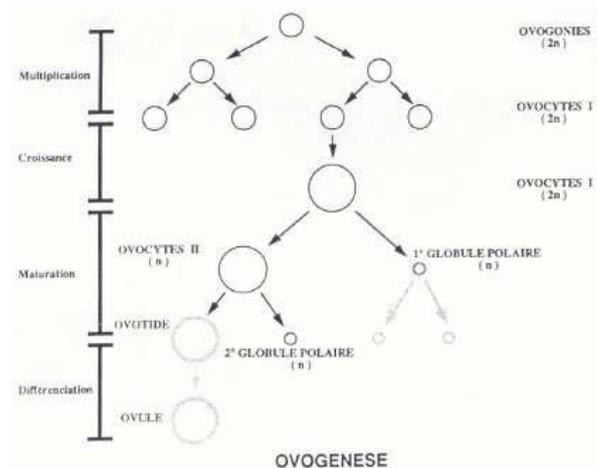
L'enveloppe qui entoure l'ovaire a exactement le même nom que l'enveloppe vue dans le testicule : elle s'appelle **l'albuginée**. Sous l'albuginée on retrouve toutes les structures folliculaires qui vont passer du stade de primordial à primaire, secondaire puis tertiaire avant d'atteindre le stade ovulatoire.

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).

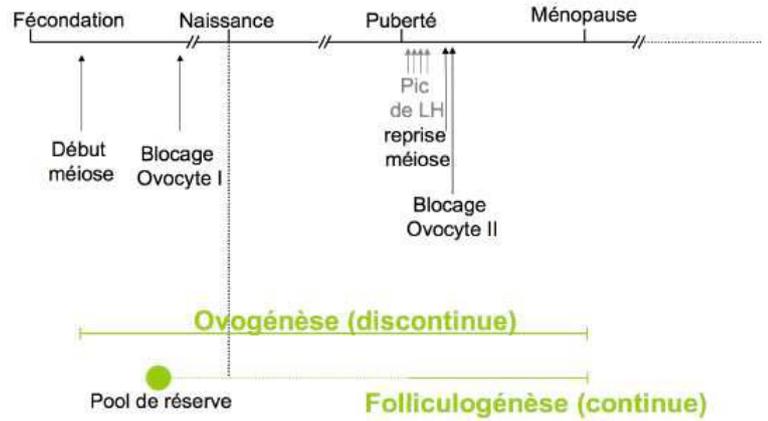
Le blocage de la méiose va être assuré par un facteur qui s'appelle l'OMI (inhibiteur de la méiose de l'ovocyte).

♥ 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>Très différencié Mobile Pauvre en cytoplasme Cellule isolée Maturation nucléaire complète</p>	<p>Non différencié Immobile Riche en cytoplasme (ARN) Cellule entourée d'enveloppes Maturation nucléaire incomplète</p>
Cinétique	<p>Durée brève 1 spermatocyte I = 4 gamètes Pool de gonies souches 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 limitée à une période (puberté/ménopause) Production cyclique</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 :

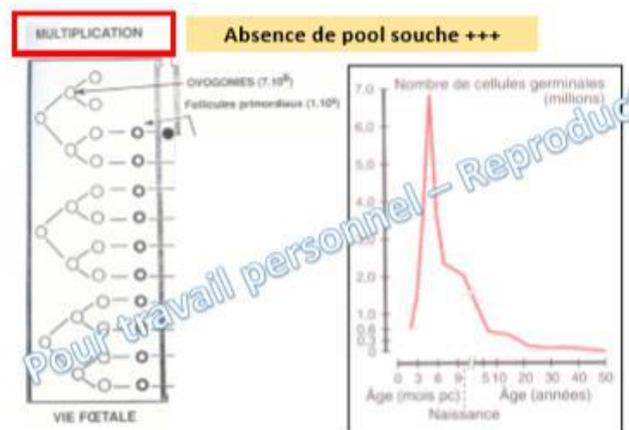
Maturation cytoplasmique (surtout)	Maturation nucléaire
<ul style="list-style-type: none"> * Augmentation de volume progressivement pour atteindre un diamètre de 120 µm * Développement de l'appareil de Golgi * Synthèse de toutes les protéines de la ZP * Formation des granules corticaux (essentiels à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

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

La folliculogenèse 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 utero* qui va s'effondrer tout au long de la vie *in utero* (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 utero*, 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 rebloquer 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.

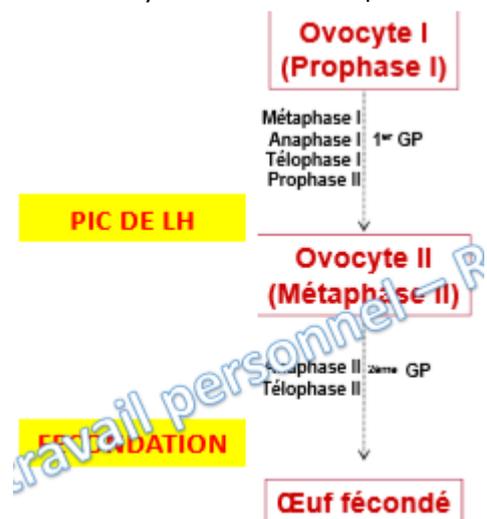
Au moment de la puberté, la méiose va reprendre, et la particularité c'est qu'elle va reprendre par un recrutement folliculaire. Il faut savoir qu'à chaque cycle menstruel, donc globalement chaque mois, on va avoir, quelques follicules primordiaux, on considère 10 à 12 follicules primordiaux par ovaire 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.

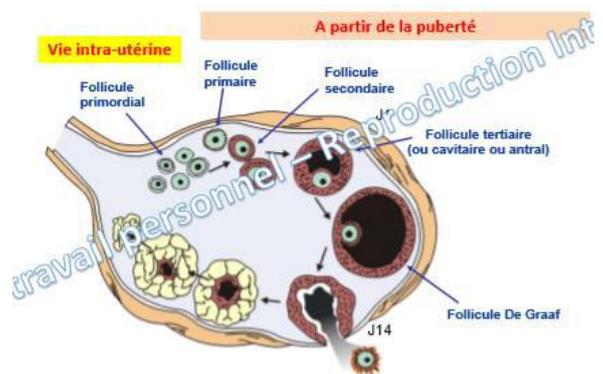
Au fur et à mesure, on va évoluer jusqu'à l'ovulation où on va avoir l'ovocyte I qui expulse son 1er globule polaire (ovocyte II sans cytoplasme).

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



III - Folliculogenèse

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

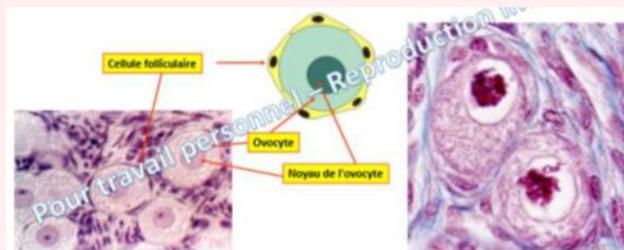
En termes de développement, on était parti tout à l'heure de nos follicules primordiaux (montrés a plus fort grossissement avec le matériel chromosomique qui est exposé). Globalement, on avait au début de la puberté, 450 000 follicules en tout.

Chaque ovaire contient à peu près / environ 200 000 follicules primordiaux (40 μ 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.

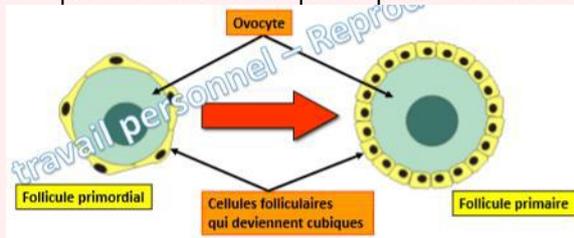
On n'est pas capable en tout cas de mesurer cliniquement puisqu'ils sont trop petits pour être vu à l'œil nu, ils sont totalement sous corticaux, **ils sont inaccessibles** à l'échographie ni à l'IRM ou d'autres méthodes d'imagerie s.



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.

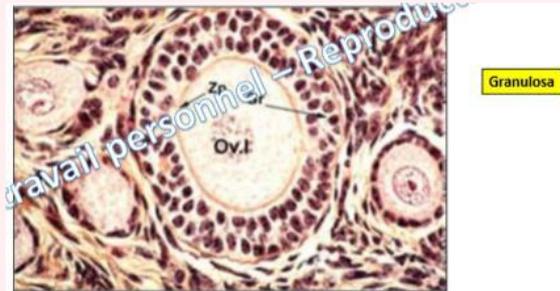
Sur un schéma histologique, on retrouve l'ovocyte primaire, la zone pellucide qui reste un petit peu plus épais que ce que l'on avait vu jusqu'à présent et, on a beaucoup plus de cellules folliculeuses qui vont se disposer sur plusieurs couches : c'est ce qu'on appelle la granulosa.

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 µm à une taille de 180 µm de diamètre.



Follicules tertiaires

On continue à grossir pour arriver au stade tertiaire ou au stade antral (200 μ 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

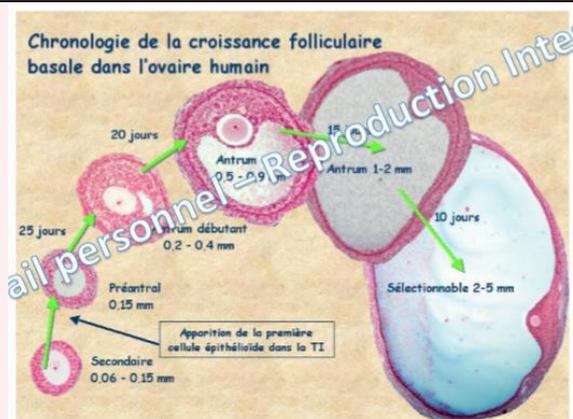
Si on regarde en termes de cinétique :

- ♥ 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

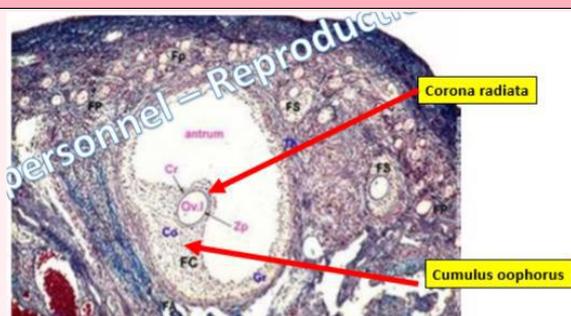
Juste avant l'ovulation, on va avoir un follicule qui va continuer sa croissance. Ce follicule va terminer sa croissance (revu plus tard).

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 μ 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 μm à un diamètre de 120 μm 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 insérés. 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 1ère 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**.

IV - 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 1er 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**
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).

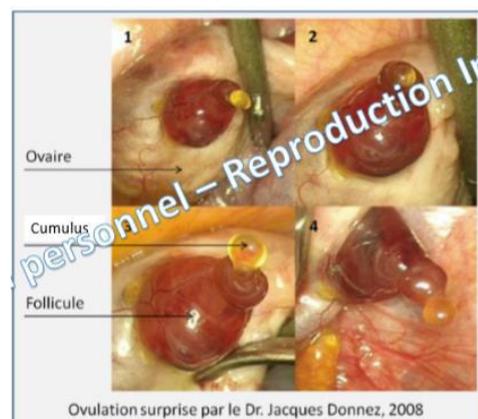
Une petite explication s'impose : le pic de LH va activer la formation d'**AMPC** à l'intérieur des cellules folliculaire et de l'ovocyte. On va avoir une **sécrétion des hyaluronidases** et progressivement on va avoir une dissociation du cumulus oophorus, donc, la partie qui est attaché à la corona 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.

V - 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 :

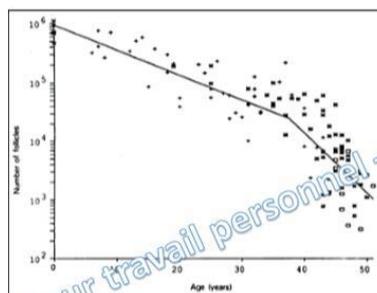
S'il y a fécondation, il devient le corpus albicans qui va donner ces structures extrêmement ballonnées et qui correspond au développement des cellules lutéales grâce pendant la grossesse.

S'il n'y a pas de fécondation, il y a donc une atrésie 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'atrésie. Progressivement le corps jaune va s'aplatir et on voit que la tête du corps jaune atrétique 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 atrétique puisque c'est leur destin classique.

B/L'atrésie

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'atrésie folliculaire après 35 ans. Cette augmentation de l'atrésie folliculaire peut être augmentée par certains facteurs exogènes, notamment par le tabac qui détruit extrêmement précocement les follicules primordiaux.



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

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).

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

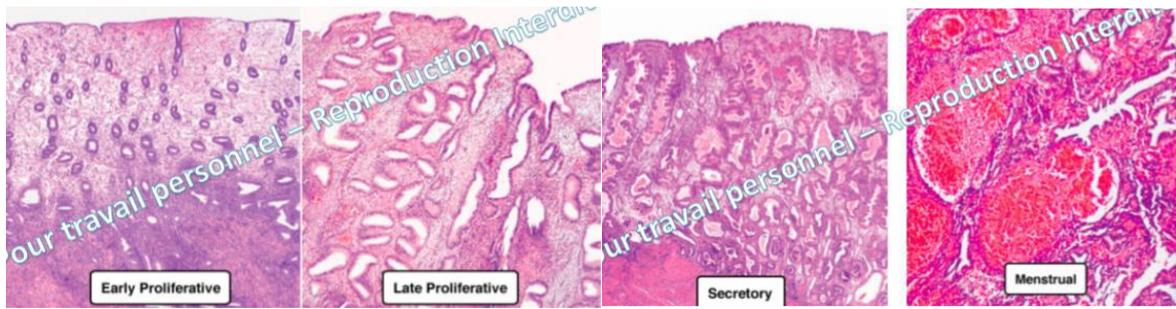
L'hypothalamus va aller stimuler l'hypophyse qui est la glande endocrine juste en dessous. Dans l'hypophyse, on va avoir sécrétion de 2 grosses protéines.

- ♥ Hypophyse : glycoprotéines à deux sous-unités : α et β (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.

A/ 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.

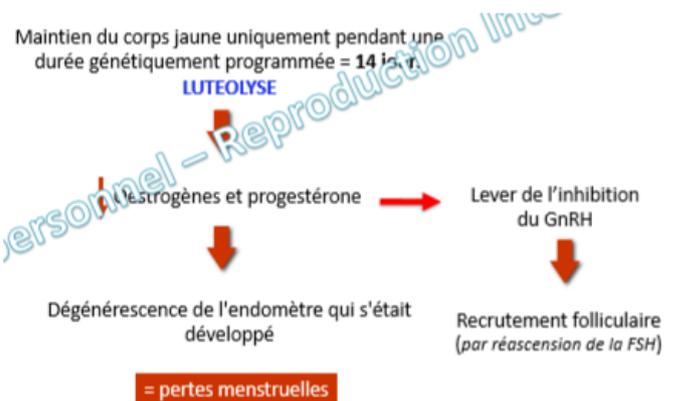
Au moment des règles, on a une invasion vasculaire ce qui explique pourquoi on a des pertes sanguines en plus de la desquamation endométriale.

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

B/ 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.

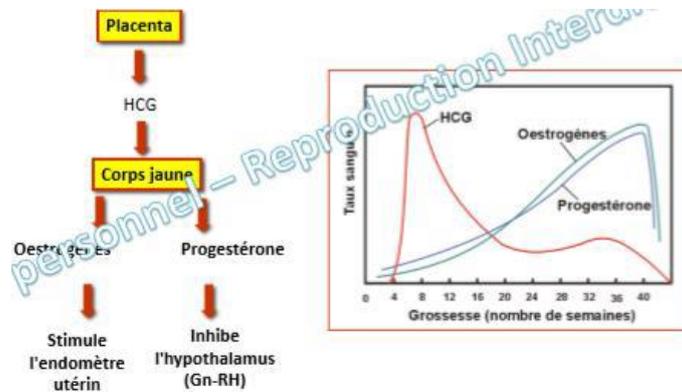


- ♥ **Si on a fécondation** : on a une structure magique qui s'appelle le placenta qui va sécréter de l'hCG. L'hCG a une homologie de structure avec la FSH et la LH puisque la sous-unité alpha est commune. Il faut savoir que l'hCG a aussi une homologie structurale avec la LH et va être capable de stimuler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

Dédi au tuteur le plus charo de la promo, Quent-in-vitro 😊 (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'embêter même en faisant 7000km . 😊