

La gamétogenèse féminine et son contrôle endocrinien

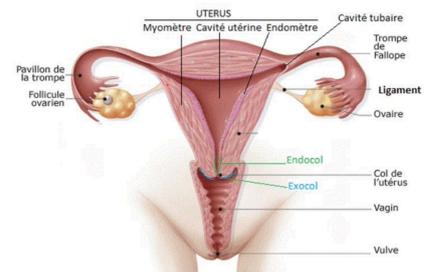
I. Rappel

A. L'appareil génital féminin

L'ovaire est rattaché à l'utérus par le **ligament ovarien**.

La trompe coiffe l'ovaire, elle va jusqu'à la cavité utérine qui comprend 2 couches :

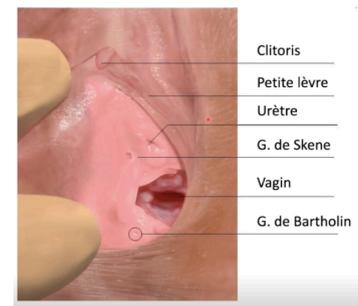
- **L'endomètre** : couche la plus interne
- **Le myomètre** : couche musculaire



On retrouve également le col de l'utérus, le vagin et la vulve.

Au niveau de la **vulve** on retrouve :

- Les **petites** et **grandes lèvres**
- L'**orifice vaginal** à proprement dit
- L'**urètre** juste sous le clitoris
- Les **glandes de Skene** et les **glandes de Bartholin** pour lubrifier au moment de l'introitus, correspondent aux glandes de Cowper chez l'homme



Après introduction d'un spéculum, on arrive au fond du vagin, au col (orifice cervical au centre).

Le **col utérin** se divise en 2 :

- **L'exocol** : **épithélium pavimenteux stratifié** (le même qu'au niveau vaginal)
- **L'endocol** : **épithélium cylindrique simple**

On fait un **frottis** principalement pour dépister les **cancers du col** se développant **au niveau de la jonction de l'exocol et de l'endocol**.

B. Fonctions globales de l'ovaire

L'ovaire a les mêmes fonctions que le testicule, il doit assurer les fonctions :

- **Endocrine** : Synthèse hormonale, androgènes mais principalement des stéroïdes. Le produit majoritaire correspond à l'**oestradiol** (E2) et à la **progestérone** dans la seconde partie du cycle
- **Exocrine** : Gamétogenèse, production d'un ovocyte secondaire

Particularité de l'ovaire :

Ses **deux fonctions sont indissociables** car elles ont le **même support** : le **follicule ovarien** qui correspond au **complexe cellules germinales-cellules folliculaires**.

Donc lorsque l'une va s'arrêter, l'autre va forcément s'arrêter également.

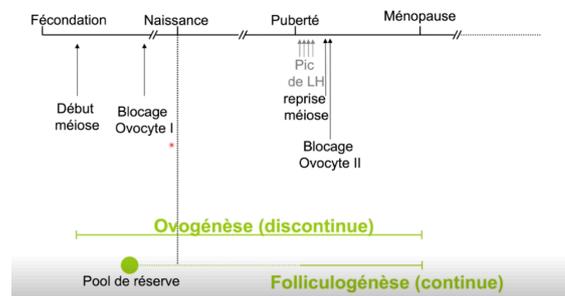
Limites :

- **Caractéristiques de la méiose** : ne se termine pas dans le sexe féminin
- **Pas de cellule souche** => nombre limité de follicules => explique la ménopause

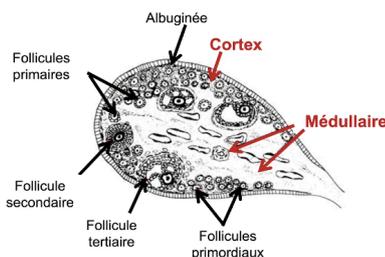
C. Particularités de la méiose féminine

Deux choses vont coexister :

- **L'ovogénèse** : phénomène **discontinu**, en 2 phases :
1ère phase in utero aux alentours de **16 à 20 SA** avec un démarrage de la méiose pour toutes les cellules germinales souches
2ème phase pendant la vie d'activité génitale **de la puberté à la ménopause**
 Méiose **se bloque en prophase 1** et ne reprendra qu'à la puberté de manière cyclique pour **s'achever partiellement** qu'après l'ovulation puisqu'on obtiendra un ovocyte secondaire et **ne se terminera qu'après la fécondation**.
- **La folliculogénèse** : phénomène **continu**



D. Structure anatomique / histologique



Gonade **ovoïde** avec une **albuginée périphérique**.

Cortex périphérique où se logent les follicules.

Follicules primordiaux = follicules de réserve

Medulla centrale ou **stroma** : Tissu conjonctif vasculo-nerveux

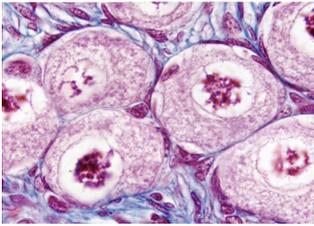
II. La gamétogenèse

A. L'ovogénèse

Première partie : **2ème au 7ème mois** de vie foetale

Multiplication des ovogonies reliées entre elles par des **ponts cytoplasmiques**. Présentes dans la zone corticale de l'ovaire, elles amorcent la prophase 1 (P1) à **12 SG = 14 SA** et se bloquent en P1, prennent le nom d'**ovocyte primaire** et sont **entourées de cellules épithéliales aplaties** qui vont constituer le follicule primordial.

Facteur OMI : bloque la méiose et maintient ce blocage jusqu'à la reprise post-pubertaire.



A fort grossissement : cellules avec cytoplasme, noyau et **cellules folliculaires aplaties autour en petit nombre (3 ou 4 maximum)**. Ces follicules sont au niveau de l'ovaire, juste sous le cortex.

Particularité principale de l'ovogenèse :

La phase de multiplication des gonies concerne toutes les gonies : **pas de pool souche** de réserve !

- Pic autour de **6 mois de vie in utero** : jusqu'à **7 millions de cellules germinales** (ovogonies et ovocytes)
- Puis **juste avant la naissance** : perte de cellules (entrent en apoptose), c'est **l'atrésie**.

Entre le pic et la vie d'activité génitale de la femme où il n'y a que **450 ovulations**, on considère que **plus de 99% des cellules germinales féminines vont subir ce phénomène d'atrésie**.

L'atrésie peut survenir à TOUS les stades de l'ovogenèse et de la folliculogénèse et au-delà de cette étape de multiplication.

Les follicules qui continuent à se développer vont subir plusieurs étapes :

- 1^{ère} étape de **maturation nucléaire** : méiose et sécrétion du facteur de décondensation de la tête du spermatozoïde
- Puis une **maturation cytoplasmique** : augmentation de volume de taille du cytoplasme, développement de l'appareil de Golgi et synthèse de nombreuses protéines dont celles de la zone pellucide (ZP)

Particularité : l'ovocyte va se charger en ribosomes et en ARN : on considère que **la quasi-totalité des ARN du futur embryon sont apportés par l'ovocyte : ils sont d'origine maternelle**.

Histologie :

- Ovocyte primaire en P1 avec une ZP épaisse et les cellules à corona radiata autour
- Vésicule germinale = noyau qui va débiter sa méiose car on est bloqué en P1
- La méiose avance au moment du **pic de LH : fin de la première division**, cytoplasme plus gros
- Fin de 1^{ère} division : expulsion du **1^{er} globule polaire (GP)** sous la ZP => la cellule devient **haploïde**
- 2^{ème} division : après la fécondation avec expulsion du **2^{ème} GP** => perte des 23 chromatines, aboutit à 23 chromatides dans l'oeuf fécondé => constitue le **pronoyau** femelle qui va rencontrer le pronoyau mâle importé par la tête du spermatozoïde

B. La folliculogénèse

Phénomène **continu tout au long de la puberté jusqu'à la ménopause**.

Croissance des follicules :

Primordial → **primaire** → **secondaire** → **tertiaire** avec une **cavité antrale** → **pré-ovulatoire** ou **follicule de De Graaf** → ovulation au 14^{ème} jour du cycle.

Les follicules primordiaux sont constitués dans la vie intra-utérine.

A partir de la puberté, la folliculogénèse va démarrer et concerner les follicules primaires.

Cinétique :

Il faut **80 à 85 jours** entre le début de reprise de croissance du follicule primaire et l'arrivée au moment de l'ovulation du follicule antrale pré-ovulatoire avec un antrum extrêmement grand.

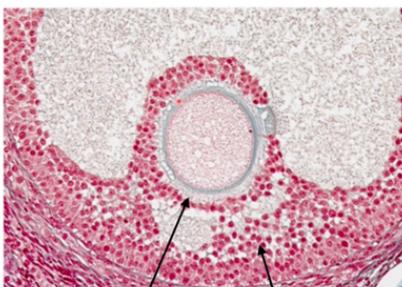
L'ovocyte est entouré de ses cellules de la granulosa, le **cumulus oophorus**.

Follicule pré-ovulatoire :

1 seul follicule tertiaire va terminer sa croissance terminale : Parmi les follicules antraux ou pré-antraux, un seul ira jusqu'à l'ovulation => **follicule antral** ou **cavitaire** ou **follicule de De Graaf**

Diamètre : **20mm = 2cm** (une pièce de 2€)

A l'intérieur l'ovocyte aura quadruplé de taille avec un diamètre de **120 micromètres** au moment de l'ovulation contre **30 micromètres** jusqu'au début de la croissance folliculaire.



Cellules de la granulosa = corona radiata

Cumulus qui se détache au moment de l'ovulation

Image : cellules du cumulus oophorus avec la ZP en vert, cellules de la granulosa qui l'entoure = cellules à **corona radiata** et prolongements envoyés vers la ZP.

Ce cumulus va se détacher au moment de l'ovulation pour libérer l'ovocyte dans la cavité péritonéale et sera récupéré par le pavillon de la trompe pour aller dans le tractus génital interne féminin.

C. L'ovulation

L'ovulation est permise **grâce au pic de LH hypophysaire 36 à 48h avant l'ovulation**.

Elle permet la reprise de la méiose.

Fin de 1^{ère} division de méiose = émission du 1^{er} GP et début de la 2^{ème} division immédiatement bloquée en métaphase 2 avec la même régulation par le facteur OMI.

A ce stade **l'ovocyte secondaire est considéré comme fécondable** et va pouvoir rentrer en contact avec un spermatozoïde.

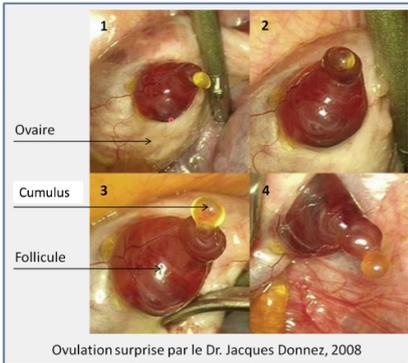
Caractéristiques :

Division totalement asymétrique

Cytoplasme totalement conservé par l'ovocyte et n'est expulsé dans le GP que le matériel chromosomique qui n'est plus nécessaire à l'ovocyte secondaire.

Rappel spermatogenèse : cellules identiques sauf au niveau du capital génétique

Rappel image : ce n'est pas une rupture brutale de l'ovaire :



Follicule pré-ovulatoire turgescent, congestionné par la vascularisation au moment de l'ovulation sur l'ovaire (en blanc), et émission dans le follicule d'un **liquide jaunâtre** = cumulus oophorus au sein duquel l'ovocyte est entouré de sa ZP et de ses dernières cellules de la granulosa.

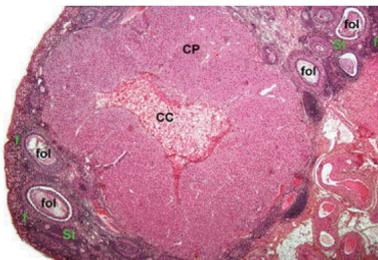
Progressivement ce cumulus est relâché et le follicule va rester sur l'ovaire et se rétracter.

L'ovocyte est récupéré par le pavillon de la trompe, évolue et va potentiellement rencontrer des spermatozoïdes, la fécondation ayant lieu dans l'ampoule tubaire. Puis on aura développement du zygote et les premières divisions embryonnaires.

Entre l'ovulation et l'atteinte de l'utérus, on compte **3 à 4 jours** en cas de fécondation.

D. Et ensuite...?

Après l'ovulation les cellules qui restent dans le follicule se transforment en corps jaune puis en **corps jaune dégénéré** : lié à une **invasion capillaire depuis la thèque** qui permet la transformation des cellules de la granulosa en **cellules lutéales** (mêmes cellules mais changent d'équipement enzymatique).



Follicule complètement rétracté avec un coagulum périphérique (CP) et un coagulum central (CC) : follicule ouvert, a perdu son liquide.

Cellules lutéales : sécrètent la **progestérone indispensable à la 2^{ème} partie du cycle menstruel et au maintien de la grossesse**.

III. Contrôle endocrinien de la folliculogenèse

A. Niveaux de régulation

Plusieurs niveaux de régulation car processus long : **80 à 85 jours**

Rappel spermatogenèse :

Principalement géré par Sertoli qui apporte des facteurs de croissance et des facteurs paracrines aux cellules germinales

Folliculogenèse :

L'équivalent de Sertoli c'est les **cellules folliculaires** qui permettent de faire grandir l'ovocyte dans sa croissance.

1ère partie :

- Indépendante des gonadotrophines
- phase de **croissance basale** → le follicule va grandir progressivement
- Aucune stéroïdogénèse à ce stade
- Durée : **60 à 70 jours**
- **Le follicule qui va ovuler a commencé sa croissance au moins 2 mois et demie avant le cycle**

2ème partie :

- **Recrutement d'une cohorte de follicules** en début de cycle menstruel = en début de phase folliculaire
- **10 à 20 follicules** au total = **5 à 10 follicules par ovaire**
- Certains vont être plus avancés que d'autres => **recrutement totalement asynchrone**
- Rôle de la **FSH** important : commence à être sécrétée en début de phase folliculaire, permet de faire grossir les cellules folliculaires donc le complexe follicule-ovocyte → au bout d'un moment, arrêt de sécrétion = **Fenêtre de FSH** → sélection du follicule qui va continuer sa croissance jusqu'à l'ovulation

3ème phase de croissance : **Dominance** 10 jours plus tard, avant l'ovulation → croissance régulée = plus besoin de FSH

La régulation continue via la **LH** : récepteur sur la **thèque interne**, permet la synthèse d'androgènes car synthétisés dans la thèque → convertis en œstrogènes par aromatisation.

Rôle important des androgènes en période péri-ovulatoire : pas de synthèse → pas d'ovulation => L'apparition des Rc à LH est un des marqueurs du phénomène de dominance et permettent de distinguer le follicule dominant des autres follicules.

Autres niveaux de régulation :

○ **Communications jonctionnelles** via des **connexines** qui **synchronisent la croissance de l'ovocyte** avec la synthèse d'hormones par les cellules de la granulosa.

→ Communications entre ovocyte-cellules péri-ovocytaires, cellules de la granulosa entre elles, cellules du cumulus entre elles et avec la thèque

Par ces jonctions de type connexines circulent des **molécules de petite taille <1 kiloDalton** : AMPcyclique, calcium, IP3 ou GMPc

○ **Régulation paracrine** : sécrétions de peptines, d'hormones capables de jouer sur d'autres cellules :

→ La granulosa et l'ovocyte sont capables de sécréter des facteurs de croissance et des cytokines dès la croissance basale : dialogue paracrine entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa notamment GDF9 et les protéines BMP

→ Les follicules primordiaux vont sécréter de l'**AMH** : permet de maintenir les follicules primordiaux et d'éviter qu'ils rentrent tous en atrophie

—> Tous les niveaux de régulation entre le follicule au repos, primordial de réserve et les follicules en croissance :

- **Voie de PI3Kinase** : implique **PTEN, FOXO3** —> inhibent la croissance
- **Protéines de la famille du GDNF** : action positive tout comme l'**insuline**
- **Molécules de la famille du TGFB** : protéines **BMP4, BMP15** et le **GDF9** —> activation de la folliculogénèse
- **AMH** : régule négativement et empêche le passage de follicule primordial à primaire ou primo-secondaire
- **Androgènes** : rôle facilitateur sur la croissance folliculaire
- **Oestrogènes** : bloquent la croissance folliculaire

—> Autres molécules : **LIF, KL**

B. Fonction endocrine de l'ovaire

Dans le testicule : FSH —> cellule de sertoli, LH —> cellule de Leydig

Dans l'ovaire : A peu près pareil, **Théorie bi-compartmentale** :

- **LH** porte la **sécrétion endocrine majoritaire** sur la **thèque interne** par la sécrétion d'androgènes et in fine d'oestrogènes
- **FSH** joue sur la **granulosa** dans laquelle vont être aromatisés les androgènes en oestrogènes sachant que **la granulosa est le soutien majoritaire de la méiose**

Synthèse de stéroïdes : dans les cellules de la thèque par la **voie Delta-4** (≠ Delta-5 dans les testicules) —> testostérone aromatisée en oestradiol par l'aromatase ou **CYP19A1**.

1. Oestrogènes

Chef de fil, principalement l'**oestradiol (E2)**.

Rôles :

- Développement des **caractères sexuels secondaires** chez la jeune fille (testostérone chez le garçon)
- **Développement de l'endomètre** au cours du cycle
- **Rétrocontrôle négatif** sur le système hypothalamo-hypophysaire = sur la sécrétion de FSH et LH **sauf au moment de l'ovulation** : les œstrogènes dépassent un seuil —> **rétrocontrôle positif** sur la sécrétion de LH —> pic de LH indispensable à l'ovulation

2. Progestérone

Sécrétée par l'ovaire en **2^{ème} partie du cycle**

Rôles :

- **Maintien et développement de l'endomètre** après ovulation —> endomètre devient compatible avec la nidation d'un futur embryon
- **Différenciation de la glande mammaire et lactation** si grossesse
- **Rôle utero-relaxant** en cas de grossesse

3. Autres hormones

Rôles des androgènes :

- **Croissance folliculaire**
- Apparition du Rc à la LH → indispensable à l'ovulation

Rôles de l'AMH :

- Régule les follicules primordiaux et évite qu'ils entrent tous en atrophie avant le recrutement des cohortes folliculaires

C. Cycle menstruel

Les hormones hypothalamo-hypophysaires (FSH/LH) sont sous le contrôle d'une sécrétion hypothalamique de GnRH => ces 3 hormones régulent la fonction endocrine de l'ovaire.

4. FSH et LH

Glycoprotéines sécrétées par l'hypophyse dans le testicule :

- **FSH** contrôle la granulosa
- **LH** contrôle les cellules de la thèque

Particularité : **1 sous-unité alpha commune et 1 sous-unité β spécifique**

5. GnRH

Polypeptide **sécrété par l'hypothalamus** de manière **pulsatile** pendant la phase d'activité génitale sinon sécrété de manière continue.

Origine embryonnaire des neurones hypothalamiques à GnRH spécifiques :

Placode olfactive → ils vont migrer vers l'hypothalamus

Pathologies génétiques :

Peuvent survenir sur la synthèse de GnRH, sur les molécules impliquées dans la migration des neurones à GnRH, sur les molécules impliquées dans la mise en place de ces neurones au niveau hypothalamique et sur le récepteur du GnRH au niveau de l'hypophyse.

Si pas de sécrétion de GnRH ou pas de Rc au GnRH :

→ Pas de sécrétion de LH ou FSH → pas de commande hypophysaire → **pas de différenciation sexuelle à la puberté**

→ Au niveau foetal : différenciation normale car la gonade peut sécréter ses propres hormones (AMH en cas de testicules, pas d'AMH en cas d'ovaires) => **tractus génital mâle ou femelle**

→ **Retard pubertaire ou absence de puberté** que l'on pourra induire = **hypogonadismes hypogonadotropes** avec plus ou moins des malformations en fonction des gènes impliqués.

D. Mode d'action de la GnRH

Demi-vie très courte (4-7 min) → n'importe quel phénomène peut changer sa pulsativité aussi bien en fréquence qu'en amplitude.

- **Début de la phase folliculaire** : 1 à 2 pulsés par heure
- **Phase ovulatoire** : pulsés **augmentent** en fréquence
- **Phase lutéale** : 1 pulse toutes les 4h → réduction principalement par **action inhibitrice de la progestérone**

En cas de stress ou perte de poids :

Sécrétion pulsatile devient continue => plus de stimulation de FSH et LH => plus de recrutement folliculaire => plus de cycle menstruel : **aménorrhées de stress** qui sont extrêmement fréquentes.

En 2ème phase de cycle : progestérone = puissant inhibiteur de GnRH → pas de FSH et de LH → pas de recrutement folliculaire, pas d'ovulation (mode d'action des progestatifs)

E. Régulation hormonale du cycle menstruel

Les jeunes filles ont un cycle de **28 jours** habituellement :

- **3-5 premiers jours** : les règles = pertes menstruelles
- **14 premiers jours** : phase folliculaire
- **14 jours suivant** : phase lutéale
- **14ème jour** : pic d'ovulation

1. Phase lutéale

Durée fixe, ne peut pas varier. Elle est **génétiquement prédéterminée**.

Anomalies uniquement à la ménopause : cette phase lutéale peut être plus courte.

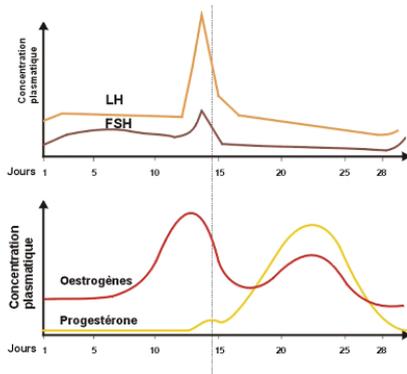
Si variation du cycle menstruel (+/-28 jours) : ce sera toujours au dépend de la phase folliculaire qui peut aller de **12 à 20 jours**.

2. Phase folliculaire

Il répète+++ : L'hypothalamus sécrète le GnRH qui va stimuler l'hypophyse pour la sécrétion de FSH et LH qui vont agir sur l'ovaire et principalement le complexe follicule-ovocyte. Ces complexes vont être recrutés, on va avoir plusieurs follicules primaires qui vont permettre la sécrétion d'oestrogènes.

Les **oestrogènes** permettront de développer l'endomètre et **sécréter la glaire cervicale** (*revu dans la fécondation*).

3. Ovulation



Les **oestrogènes** atteignent un taux suffisant pour exercer un **rétrocontrôle positif** sur la LH → **pic de LH** toujours accompagné d'un petit pic de FSH → ovulation : **rupture folliculaire** et **expulsion de l'ovocyte secondaire** dans la cavité péritonéale où il est récupéré par le pavillon de la trompe.

Puis la **LH diminue** totalement pour revenir à son niveau pré-ovulatoire, la FSH est à un niveau plus bas qu'en pré-ovulatoire, les oestrogènes diminuent pour ré-augmenter un petit peu dans la deuxième phase du cycle.

Pendant cette **2^{ème} phase du cycle**, sécrétion de **progestérone** liée au **corps jaune** obtenu par transformation des cellules de la granulosa en cellules lutéales.

Rôles du corps jaune :

- Poursuite de la **prolifération de l'endomètre** et sa transformation **glandulaire** afin qu'il puisse être **compatible à la nidation** → il va **sécréter un liquide riche en glycogène**
- La **progestérone inhibe la sécrétion de GnRH** pour empêcher qu'il y ait une nouvelle ovulation et un nouveau recrutement folliculaire alors que le cycle menstruel n'est pas terminé

4. Cycle endométrial

- **Début de cycle, après les règles** : couche basale non développée
- **Puis progressivement sous l'effet des oestrogènes** : prolifération de l'endomètre avec apparition d'une vascularisation
- **Après ovulation via la progestérone** : transformation glandulaire de l'endomètre avec un liquide riche en glycogène sécrété et les **artérioles** vont prendre un **aspect spiralé** avec des anastomoses entre elles
- **Les règles à la fin du cycle menstruel, en cas d'absence de fécondation** : l'endomètre desquame, part jusqu'à la couche basale comme au démarrage du cycle → le saignement provient de cet endomètre expulsé, retrouvé dans les produits de règles +/- cailloteux et le sang correspond à ces artères mises à nues qui vont cicatriser secondairement.

Histologie :

Début de phase proliférative : endomètre s'épaissit avec des artérioles beaucoup plus grandes

Phase sécrétoire glandulaire : liquide apparaît et artérioles spiralées, prolifératives

Règles : invasion vasculaire massive au sein de ces cryptes

Coupe transversale :

Artérioles et cryptes extrêmement différentes en fonction du stade du cycle endométrial.

Pas de fécondation :

- Le **corps jaune** est **génétiquement programmé** pour durer **14 jours** puis il y aura **lutéolyse** (disparition du corps jaune) → plus de sécrétion d'oestrogènes ni de progestérone → l'endomètre dégénère, desquame → apparition des règles.
- **Levée d'inhibition de GnRH** (car plus de progestérone) → sécrétion de GnRH, ré-ascension de la FSH et recrutement d'une cohorte folliculaire

Si fécondation :

- Le **placenta** sécrète l'**HCG** (soeur jumelle de la LH) → maintien le fonctionnement du corps jaune
- Le **corps jaune** continue à sécréter :
 - Oestrogènes : stimulent l'endomètre déjà en place
 - Progestérone : inhibe la sécrétion hypothalamique de GnRH et maintient la grossesse

HCG et **stéroïdes** (oestrogènes et progestérone) sécrétés **jusqu'à 12/16 SG** par le corps jaune puis par le placenta qui devient indépendant

Le placenta sécrète beaucoup plus d'hormones car il a une surface de production beaucoup plus grande que celle du corps jaune qui va devenir cicatriciel.

Fin !

J'espère que ça vous a amusé un peu les « on est bloqué en P1 » quand on parle de Prophase :)

Désolée pour l'attente de cette fiche, j'ai sortie la première en 2 jours, j'avoue que celle-là ça a été compliqué, elle n'est pas parfaite mais elle est complète ! Encore une fois j'ai retranscrit mot pour mot sa vidéo pour vous sortir cette fiche, j'espère qu'elle vous servira quand même !

Mini discours sans prétention :

Bon courage les moustiques (hein Oscar <3), la motivation c'est vous qui l'avez, persévérez c'est bientôt les grandes vacances, je sais que ce n'est pas facile mais on est tous passés par là +/- de la même façon et au final on en ressort grandit (et vieux) et fier alors visez le top du top jusqu'au bout sans regarder votre classement jusque maintenant parce qu'en ce dernier mois, TOUT peut changer alors faites en sorte de changer la donne positivement si besoin, ça ne dépend que de vous peu importe votre situation !

Pensée pour Arman, Alexandre et Alexis toujours 