

PLAN DU COURS

A. Ovogenèse et folliculogenèse

I. L'ovogenèse

II. La folliculogenèse

1. *Le follicule primordial*
2. *Follicule primaire*
3. *Follicule secondaire*
4. *Follicule Cavitaire ou Antral ou Tertiaire*
5. *Follicule Mur ou DE GRAAF.*
6. *Rupture folliculaire*
7. *Organisation de Corps Jaune*
8. *Chronologie de la maturation des follicules Ovariens*

B. Les hormones ovariennes et cycle Ovarien

1. Phase folliculaire

2. Durant la phase lutéale

C. Le cycle Ovarien

D. Différence entre spermatogenèse et ovogenèse

C'est la phase de maturation des follicules ovariens et synthèse des hormones ovariennes.

L'ovaire est un organe qui mesure 4 à 5 cm de diamètre, il est situé dans la cavité pelvienne, c'est à dire la partie basse de la cavité abdominale, et est recouvert par les franges du pavillon de la trompe de Fallope. L'ovaire est entouré par un épithélium unicellulaire doublé intérieurement d'une tunique ou couche fibreuse appelée **Albuginée de l'ovaire**.

Le **parenchyme ovarien** (partie épithéliale d'un organe) comprend 2 régions:

- une région périphérique ou corticale contenant les follicules ovariens, c'est le lieu de la folliculogenèse, cette maturation se réalise en partie de manière cyclique, et elle est indissociable de l'ovogenèse et vice-versa.
- une région centrale ou médullaire dans lequel on trouve des vaisseaux et des nerfs.

Anatomie succincte des voies génitales féminines: elles sont constituées par le vagin, l'utérus, l'oviducte et les trompes de Fallope. L'oviducte (trompe) est constitué de 4 portions:

- **Pavillon de la trompe:** munie de franges et au contact de la surface ovarienne.
- **Segment Ampulaire:** segment large (Ampoule de la trompe)
- **Segment isthmique** (isthme de la trompe) plus étroit
- **Segment intersticiel** qui se résume en la portion de la trompe qui traverse la paroi utérine

La trompe mesure environ 10cm de long. Absence totale de continuité entre l'ovaire et les voies excrétrices, cela explique certaines pathologies de l'implantation. Il y a également une séparation complète de l'appareil génital et de l'appareil urinaire.

L'ovaire a une double fonction:

- une fonction **exocrine**, c'est l'émission cyclique d'un ovocyte
- une fonction **endocrine** via l'imprégnation hormonale de l'appareil génital féminin nécessaire à:
 - Fécondation de l'ovocyte
 - Implantation de l'embryon

Ces deux fonctions sont contrôlées par les gonadotrophines hypophysaires (GnRH). Tous ces cycles débutent le 1er jour des règles par convention et durent en moyenne 28 jours.

Le cycle féminin n'est pas continu: il consiste en

- un **cycle Hypophysaire** qui se manifeste par la sécrétion cyclique de FSH et de LH
- un **cycle ovarien**
- un **cycle utérin** (ou cycle endométrial/menstruel)

Le cycle ovarien est subdivisé en 2 phases

- Une phase **folliculaire**: correspond à la **partie terminale** de la croissance des follicules ovariens
- Une phase **lutéale**: correspond au développement, maintient puis régression d'une structure dérivée d'un follicule particulier: le corps jaune

Ces deux phases sont séparées par l'ovulation qui en moyenne survient au 14^{ième} jour du cycle ovarien. Contrôlée par la production cyclique de FSH et LH, eux même contrôlé par la GnRH.

Le cycle ovarien, contrôlé par la progestérone et oestrogène, contrôle le cycle utérin.

A. Ovogenèse et folliculogenèse

I. L'ovogenèse

L'ovogenèse débute avant la naissance. Les précurseurs des ovocytes (les gonocytes): se multiplient dans l'ovaire embryonnaire jusqu'au **7^{ième}** mois et au fur et à mesure de leur division se transforment en Ovocyte 1 (ou premier ordre), dont le noyau se bloque au stade Diplotène (fin de la première prophase meiotique).

Les ovocytes restent bloqués au **diplotène** jusqu'à 12 ans (âge moyen de puberté) au moins, 50 ans au maximum (ménopause). Il y a donc une longue latence meiotique responsable du vieillissement du stock des ovocytes qui n'a pas lieu dans la spermatogenèse. Il explique aussi l'augmentation importante de la fréquence des anomalies chromosomiques chez l'embryon avec l'âge maternel.

Dès la vie foetale il existe une dégénérescence de la réserve d'ovocytes:

- 7 millions à 7 mois de vie in utero
- 1-2 millions à la naissance
- 400 000 au début de la puberté
- ~400 sont potentiellement utiles

II. La folliculogenèse

C'est l'ensemble des transformations que subit le follicule primordial pour devenir un follicule mûr. Elle n'est complète qu'à la puberté, auparavant, on trouve essentiellement des follicules primordiaux dans l'ovaire. Elle dure plus de 3 mois chez la femme.

1. *Le follicule primordial (Cellules folliculeuses aplaties - Ovocyte au centre)*

C'est un follicule de 50 microns de diamètre. C'est l'ovocyte qui occupe le plus grand volume: 40 microns. **Ovocyte au diplotène au centre** et **cellules folliculeuses** l'entourant sont **aplaties**.

2. *Follicule primaire (Cellules folliculeuses cubique - Membrane basale)*

C'est quand les **cellules folliculeuses** ont acquis une forme **cubique** et se sont entourées d'une **membrane basale** les séparant du stroma ovarien (partie conjonctive d'un organe formé essentiellement de fibroblastes).

C'est dans le follicule primaire que

- ✓ L'ovocyte 1 **débute sa croissance**. Cette croissance ne s'achève que dans le follicule mûr.
- ✓ **Synthèse d'ARN et de protéines importante**, dont certains seront utilisés immédiatement pour construire la zone pellucide qui entoure l'ovocyte à partir du follicule secondaire. D'autres protéines seront utilisées lors du premier stade du développement embryonnaire. Cette étape de mise en réserve de matériel est extrêmement faible.
- ✓ S'effectue grâce à des molécules **transmises par les cellules folliculeuses**.
- ✓ Le diamètre de l'ovocyte passe de **40 à 120 microns** au cours de sa croissance.

3. Follicule secondaire (Granulosa – Zone Pellucide - Thèque interne)

Quand les **cellules folliculeuses** forment plusieurs couches, le tissu formé sera appelé **Granulosa**. L'ovocyte s'est entouré d'une matrice extra-cellulaire spécifique: la **zone pellucide** située à l'extérieur de la membrane cytoplasmique de l'ovocyte, de nature Glyco-protéique.

Une nouvelle couche de cellule apparait c'est la **thèque interne**, constituée de cellules dérivées du Stroma Ovarien à aspect Cubique.

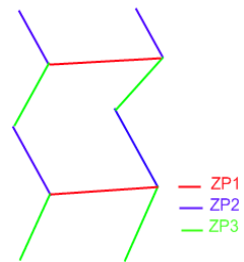
Du centre à la périphérie: Ovocyte – Zone pellucide – Granulosa – Membrane basale – Thèque interne.

Granulosa et thèque interne se différencie par leur vascularisation: la granulosa est totalement avasculaire jusqu'au stade terminale de la maturation folliculaire.

Structure de la zone pellucide: de nature protéique, constitué de 3 glycoprotéines appelées: **ZP1 - ZP2 - ZP3**.

Les glycoprotéines ZP2 et ZP3 s'associent en alternance pour former des fibres qui seront pontées par des molécules de ZP1, le tout assure la solidité de la zone pellucide.

La zone pellucide est synthétisé exclusivement par l'ovocyte et pas par les cellules folliculeuses qui l'entoure.



4. Follicule Cavitaire ou Antral ou Tertiaire (Cumulus Oophorus – Thèque externe)

Ce stade débute par l'apparition entre les cellules de la granulosa de petites cavités qui confluent pour créer une cavité unique, **l'antrum**. L'antrum contient le liquide folliculaire qui est riche en **oestrogène**.

Dans le follicule tertiaire, l'ovocyte est entouré de la zone pellucide et d'un petit massif de cellules folliculeuses est progressivement déplacé vers la périphérie du follicule.

La masse cellulaire déplacé en même temps que l'ovocyte est appelé **Cumulus Oophorus**.

A l'extérieur du follicule, à la périphérie de la thèque interne, apparait une nouvelle couche de cellule la **thèque externe**, constitué par des **myo-fibroblastes** (à capacité contractile).

5. Follicule Mur ou DE GRAAF.

C'est un TRES GROS follicule antral de 2cm de diamètre. L'antrum augmente très rapidement de volume, entraînant la saillie du follicule ovarien à la surface de l'ovaire, l'ovocyte mesure toujours 120 microns.

La granulosa, l'ovocyte entouré de **Cumulus oophorus**, la mb basale, la thèque interne et externe sont toujours présent.

Les capillaires de la thèque interne traversent la membrane basale et pénètrent dans la granulosa. Au contact des capillaires de la thèque interne, les cellules de la granulosa se transforment en **grandes cellules lutéales ou cellules du corps jaune**.

Il y a sécrétion par les cellules de Cumulus Oophorus d'Acide Hyaluronique qui est un polysaccharide linéaire à longue chaîne qui peut retenir l'eau. Elle permet

- La **dissociation** du pied du cumulus oophorus
- **Libération** de l'ovocyte entouré par le cumulus oophorus dans la cavité Antrale

L'ovocyte reprend sa méiose qui était bloquée depuis la période foetale et se divise en 2 cellules haploïdes de **tailles inégale**: l'ovocyte II et le 1er globule polaire.

COURS 2 - OVOGENESE, FOLLICULOGENESE ET CYCLE OVARIEN

La seconde division meiotique débute immédiatement et se bloque en métaphase 2 (de méiose) atteint juste avant l'ovulation. Seule la fécondation permettra l'achèvement de la division meiotique.

6. Rupture folliculaire

Libération de l'ovocyte et de son cumulus oophorus qui passent à travers la membrane basale.

Le point de contact de l'ovocyte avec les bords de l'antrum **sera nécrosé par ischémie**. Les cellules myoépithéliales de la thèque externe se contractent provoquant l'expulsion de l'ovocyte et du *cumulus oophorus* à la surface de l'Ovaire, il sera récupéré par les franges tubaires.

L'ovocyte en métaphase 2 n' a plus de noyau, mais un réseau métaphasique. Le 1er globule polaire, le cumulus oophorus est noyé dans l'eau attiré par l'acide hyaluronique.

7. Organisation du Corps Jaune

La granulation continue d'être noyé par les capillaires de la thèque interne. Les cellules de la granulosa se transforment en **cellules lutéales ou cellules du corps jaune**. Le corps jaune est centré par une cavité remplie par des dépôts de fibrine (intervenant dans la coagulation) en lieu et place de l'Antrum. Cette cavité est entouré par des cellules lutéales à la périphérie desquelles on retrouve un tissu fibreux orienté ressemblant à la thèque externe du follicule Antrale.

En l'absence de fécondation, ce corps jaune va regresser au cours de la phase lutéale et se transformer en une cicatrice fibreuse appelé **Corpus Albicans**.

8. Chronologie de la maturation des follicules Ovariens

La maturation dure environ 3 mois et se subdivise en 3 phases:

- **Croissance de follicule** à partir du stade Follicule Primordiale jusqu'au stade Pré-Antral (gros follicule secondaire prêt à former son antrum).
- **Recrutement d'une cohorte** de follicules Antraux
- **Dominance du follicule ovulatoire** ou antral ou Dominant

La folliculogénèse est beaucoup plus longue que la phase folliculaire d'un cycle ovarien

- **Croissance des follicules ovariens**
 - indépendante des GnRH
 - indépendant du cycle OVARIEN
 - débute environ 3 mois avant l'ovulation
 - transforme les follicules primordiaux en follicules secondaires
- **Recrutement d'un groupe de follicule pré-antraux**
 - Se déroule au début de la phase folliculaire du cycle ou aura lieu l'ovulation
 - Ces follicules pré-antraux sont devenus sensible à la FSH
 - Ces follicules privilégié (environ 5 ovaire) poursuivent leur croissance et forment un antrum, les autres follicules pré-antraux dégénèrent par un mécanisme de mort cellulaire : l'apoptose (*Atrésie Folliculaire*)
 - **se déroule au début de la phase folliculaire**
- **Maturation du follicule dominant**
 - Débute avec la phase folliculaire et ne s'achève qu'avec l'ovulation.
 - Les mécanismes sont peu connus, mais le dominant est le plus gros, il présente le plus de récepteurs à la FSH.
 - Sous l'action de la FSH, il poursuivra sa croissance jusqu'à l'ovulation et par sécrétion de facteurs paracrines qui induisent l'involution ou atrésie des autres follicules à Antrum de la Cohorte.

Au final, un seul follicule sera ovulé dans le cycle ovarien.

B. Les hormones ovariennes et cycle Ovarien

I. Phase folliculaire

L'ovaire secrète une hormone stéroïde (sont synthétisé à partir du cholestérol circulant selon une séquence imuable: Cholestérol – progestatif – androgènes – oestrogène)

A partir du **cholestérol**, la thèque interne forme l'**Androstènedione** (androgène faible car peu reconnu par les recepteurs) via un mécanisme controlé par la **LH**. L'androstènedione va traverser la membrane basale séparant la thèque interne de la granulosa. Les cellules de la granulosa transforment cette hormone en **Oestradiol** sous l'action d'une enzyme appelée **Aromatase** fabriqué sous le **contrôle de FSH**.

II. Durant la phase lutéale

Sous l'influence de la LH, les cellules transforment le cholestérol en **Progesterone**, qui passe aussi dans la circulation sanguine. Elle fabrique également de l'inhibine et un peu d'Oestradiol.

Les hormones peptidique se fixent sur les recepteurs portés par les membrane des cellules. Les hormones stéroïdes car liposoluble traversent les membranes cytoplasmique et se fixent à un recepteur qui peut être dans le cytoplasme mais est un recepteur Nucléaire une fois activée. Ce recepteur provoque la fixation de l'hormone à l'ADN, qui commencera la transcription d'ARN.

Les hormones stéroïdes sont donc des facteurs de transcriptions qui sont inductible par leur liguand.

C. Le cycle Ovarien

D'une durée de 28 jours divisé en

- Phase folliculaire qui fait suite directement aux règles, croissance d'une cohorte de follicules à antrum puis libération du seul follicule dominant.
- Phase lutale: maturation du corps jaune puis dégénérence qui déclenche les règles suivantes.

Les taux sanguin d'oestradiol augmente progressivement au cours de la phase folliculaire pour donner un pic au 12ième jour (avant l'ovulation), diminution après le 12ième jour puis remontée modérée en phase luétale.

Le cycle ovarien est controlé par l'axe hypothalamo-hypophysaire, dont le rôle est le même que chez le mâle (GnRH -> FSH & LH):

- **La FSH** stimule la prolifération des cellules de la granulosa dans les follicules antraux, et la sécrétion d'Aromatase qui stimule la secretion d'oestradiol (et de l'inhibine).
- Le rôle de **la LH** varie en fonction de la phase du cycle ovarien.
 - Folliculaire: stimule la production d'androstènediol par les cellules de la thèque interne, juste avant l'ovulation, le pic de LH produit une augmentation très rapide du volume de l'antrum et induit ainsi l'ovulation
 - Luétale: stimule la secretion de progesterone par les cellules du corps jaune

Au long de la phase folliculaire, la granulosa a des recepteurs à la FSH, la thèque interne a des recepteurs à la LH.

Dans la 2ieme partie de la phase folliculaire la granulosa exprime aussi le recepteur de la LH (puisque en transformation lutéale)

En phase luétale les cellules lutéales ont principalement des recepteurs à la LH

Dans la première partie du cycle ovarien l'Oestrogène fait un Retro-controlé négatif sur les organes secreteurs. L'inhibine exerce aussi un retro-controlé au niveau de l'hypophyse.

Dans la phase qui précède l'ovulation (36h avant) la LH peut agir sur la granulosa qui secrète encore de l'oestrogène qui aura maintenant un retro-controlé positif.

COURS 2 - OVOGENESE, FOLLICULOGENESE ET CYCLE OVARIEN

Dans la seconde phase du cycle ovarien (lutéale) la LH (surtout) et FSH (peu) agissent sur le corps jaune qui sécrète de la progesterone et de l'inhibine. La progesterone aura un rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamus et hypophyse, l'inhibine aura un rétro-contrôle uniquement sur l'hypophyse.

D. Différence entre spermatogenèse et ovogenese

Spermatogenèse	Ovogenese
Présence d'un stock souche permanent	
La meiose ne débute massivement qu'à la puberté et se déroule de façon continue jusqu'à un âge avancé.	La meiose débute précocement et elle est discontinuée avec une longue période de latence. S'achève à la ménopause (~50ans)
A partir d'un Spermatocyte 1 on obtient 4 spz (un petit peu moins quand même à cause des dégénérescence)	Le rendement meiotique est faible (un ovocyte 1 donne un ovotide) même si on ne tient pas compte de la dégénérescence massive des ovocytes
Spermatogenèse se déroule entièrement dans le testicule	L'ovogenèse ne se déroule pas entièrement dans l'intérieur de l'ovaire.