

L'ovogenèse

I. Définition :

C'est le processus de transformation de cellules souches appelées ovogonies en gamètes femelles l'ovocytes II. Les deux différences essentielles, concernant l'activité gonadique, entre les sexes masculin et féminin sont représentées par le fait que chez la femme, cette activité est :

- Limitée dans le temps (s'interrompt à la ménopause), alors que chez l'homme, cette activité décline progressivement mais ne s'interrompt pas.
- Cyclique, alors que chez l'homme, elle est continue.

II. L'OVAIRE :

Les ovaires, ce sont les gonades, organes de la reproduction, chez la femme, au même titre que les testicules chez l'homme. Ils sont au nombre de deux, en forme de grosse amande, et situés de part et d'autre de l'utérus, à proximité des trompes de Fallope.

Fonctions

Ils assurent une double fonction :

- 1-D'une part, une fonction endocrinienne par l'élaboration d'hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone).
- 2-D'autre part, ils produisent des gamètes femelles.

Sur une coupe sagittale l'ovaire montre à décrire deux zones :

1) Zone corticale (Cortex) :

Épaisse et située en périphérie, elle comporte de l'extérieur vers l'intérieur :

- A-l'épithélium ovarien : épithélium cubique simple reposant sur une membrane basale ;
- B- l'albuginée ovarienne : membrane conjonctive ;
- C- un stroma cortical : formé de cellules conjonctive, au sein duquel on distingue des "organites ovariens" de taille variable et de structure diverse : follicules, corps jaune, corps atrophiques.

2) Zone médullaire (Médulla) :

Elle occupe la partie centrale de l'ovaire et est composée de tissu conjonctif lâche, contenant des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs.

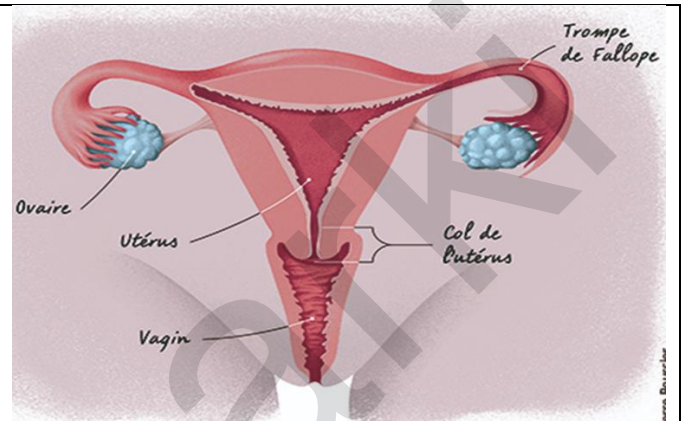


Figure 1 : L'appareil génital féminin.

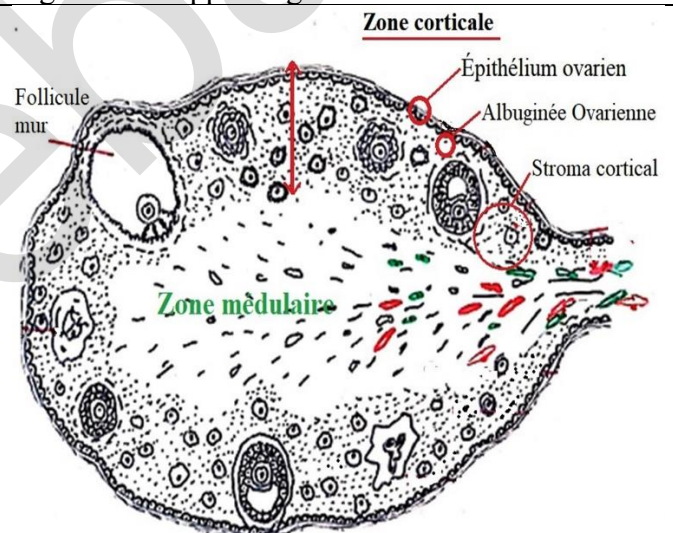


Figure 2 : Coupe sagittale au niveau de l'ovaire .

III. Le déroulement de l'ovogenèse : L'ovogenèse comporte 3 phases :

NB : il n'existe pas de phase de différenciation dans l'ovogenèse, contrairement à la spermatogenèse.

1-Phase de multiplication

Elle concerne les ovogonies qui sont des cellules souches diploïdes et elle est caractérisée par une succession de mitoses qui va aboutir à la formation d'ovocytes I (ovocytes primaires), cellules diploïdes. Cette phase a lieu au cours de **la vie embryonnaire (2 premier mois) et fœtale (7 dernier mois).**

Les ovogonies :

- sont observées dans la zone corticale de l'ovaire embryonnaire ;
- ont une forme sphérique et sont de petite taille ;
- dégénèrent, pour la plupart, vers le 7ème mois de la vie intra-utérine ;

- donnent des ovocytes I ($2n$ chromosomes, $2q$ ADN), cellules plus grandes. qui immédiatement après leur formation :
- s'entourent de cellules folliculaires et d'une membrane périphérique qui les sépare du reste du stroma ovarien, l'ensemble désignant le follicule primordial.
- doublent leur capital d'ADN ($4q$ ADN) et amorcent la première division de méiose, laquelle se bloque au stade de prophase. L'ovocyte entre alors dans un état quiescent dans lequel il peut demeurer pendant de nombreuses années. Ainsi, à l'issue de cette phase de multiplication (naissance) se trouve constitué un stock non renouvelable d'ovocytes I (environ un million), contenus chacun dans un follicule primordial.

2- Phase de croissance

Elle se caractérise par une augmentation très importante de la taille de l'ovocyte I. Très longue, elle ne s'achève qu'au moment de la maturation du follicule et consiste en des synthèses d'ARN et de protéines qui joueront un rôle capital lors de la fécondation et pendant les premiers stades du développement embryonnaire.

Il faut noter que :

- les follicules primordiaux ainsi que les ovocytes I qu'ils contiennent régressent en grand nombre entre la naissance et la puberté ;
- il en restera **seulement 400 000** au moment de la puberté ;
- moins de **500** se développeront jusqu'à l'ovulation au cours de la vie génitale de la femme.

Les ovocytes de premier ordre ne terminent pas leur première division de méiose avant l'âge de la puberté, du fait d'un inhibiteur de la méiose (OMI) sécrété par les cellules folliculaires.

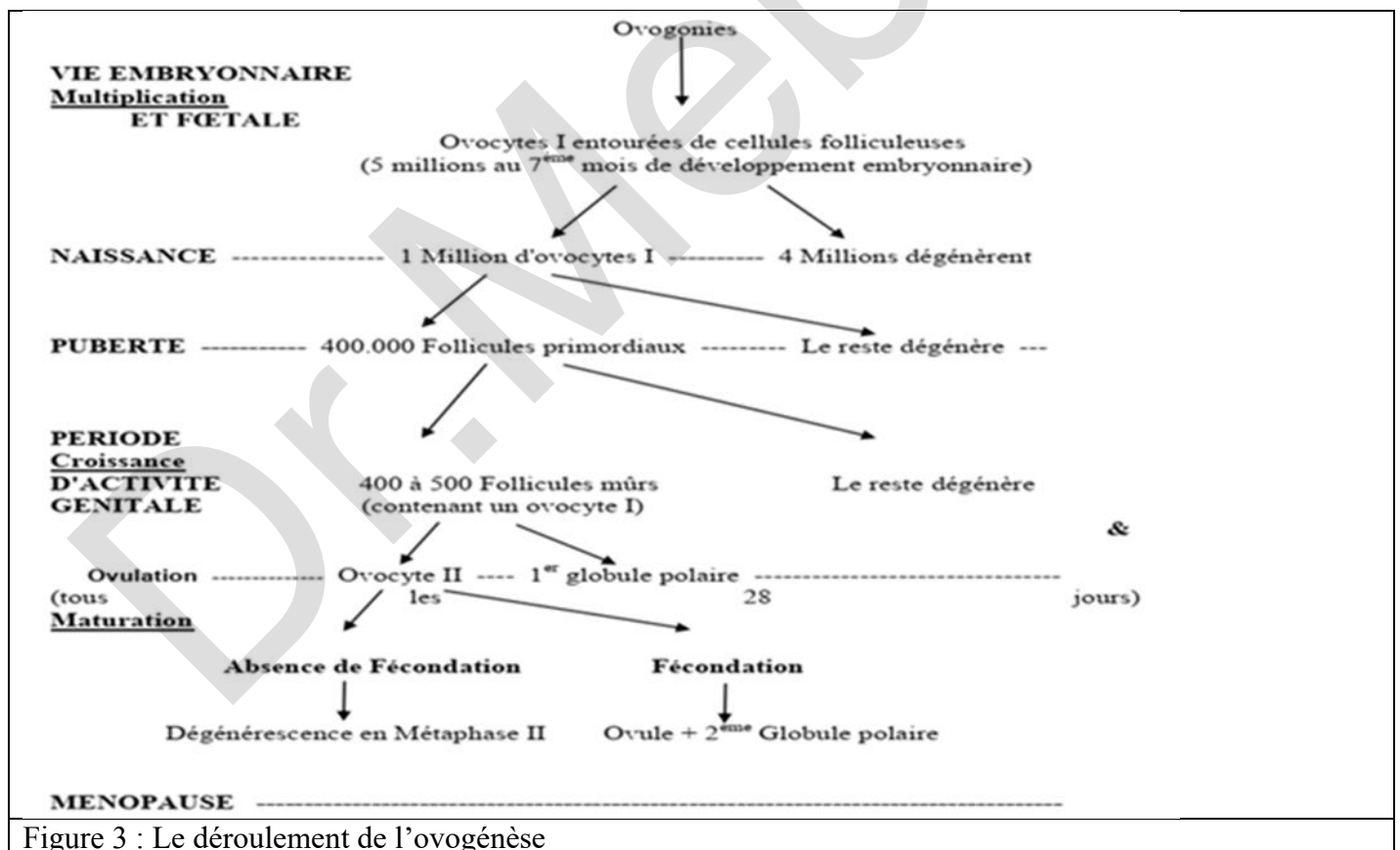


Figure 3 : Le déroulement de l'ovogénèse

3- Phase de maturation

Chaque mois entre la puberté et la ménopause, au moment de l'ovulation quand le follicule mûr expulse la gamète, l'ovocyte I ($2n$ chromosomes, $4q$ ADN) achève la première division de la méiose et donne un ovocyte II (n chromosomes, $2q$ ADN) avec émission du 1^{er} globule polaire (n chromosomes, $2q$ ADN). Cette division est très inégale, l'ovocyte II gardant la totalité du cytoplasme. Immédiatement après, commence la 2^{ème} division

de méiose. Mais le processus se bloque encore une fois en métaphase de 2ème division (méiose incomplète) et est conditionné par la survenue ou non de la fécondation :

- en l'absence de fécondation, l'ovocyte reste à ce stade de la méiose et dégénère ensuite rapidement.
- **s'il y a fécondation, l'ovocyte II achèvera sa maturation** et se transformera en ovule mûr avec émission du 2ème globule polaire.

La phase de maturation est donc bien **plus complexe** que dans la spermatogenèse et présente les particularités suivantes : -La méiose (maturation nucléaire) y est **incomplète, inégale avec un arrêt prolongé.**


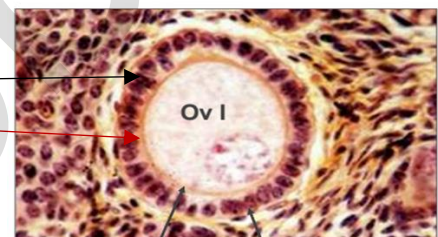
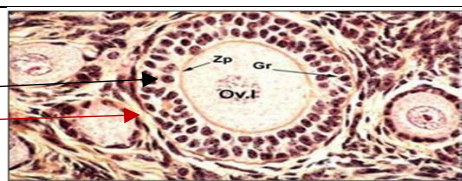
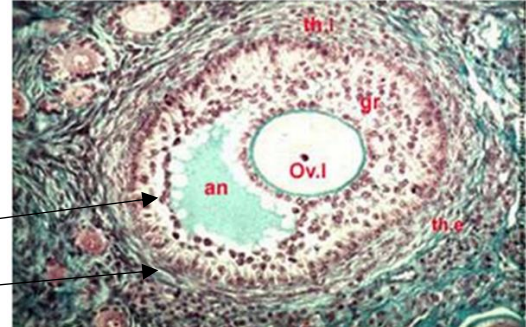
- La maturation est **associée à la folliculogénèse.**

IV. Cycle ovulatoire (J1-J28) (fig.5)

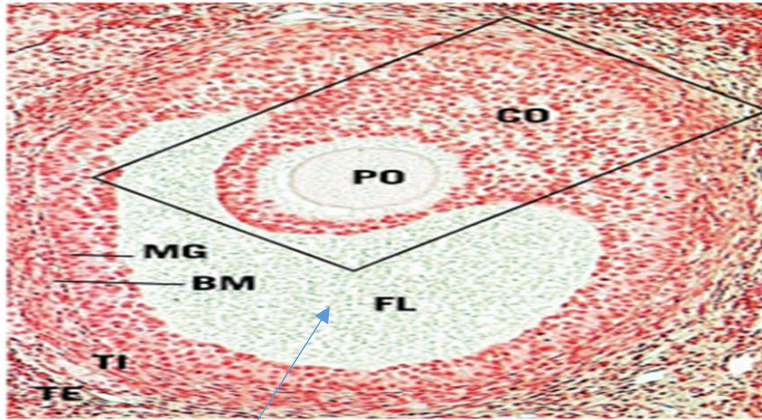
1- Phase folliculaire :

1-1-La folliculogénèse : Ensemble des processus par lesquels un follicule primordial se développe pour atteindre l'ovulation (<0.1%) ou régresse par apoptose (99.9%). Lieu : cortex ovarien. Processus continu de la puberté à la ménopause.

-Les différents types de follicules gamétoènes (aspects histologiques) :

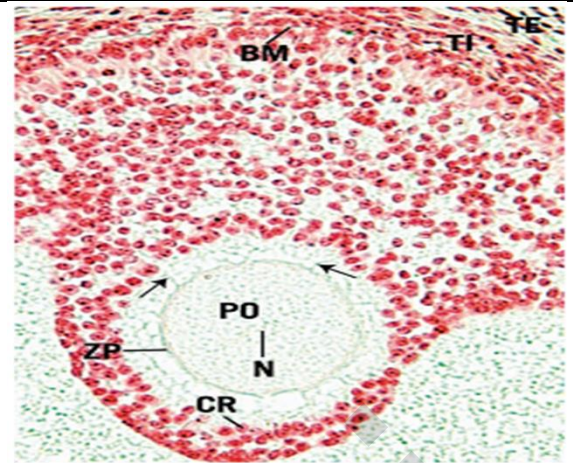
1-Follicules primordiaux	2-Follicules en croissance	3-Follicules mur
Pool de réserve constitué pendant la vie intra-utérine	-Follicule préantral: primaire & secondaire. -Follicule antral	Follicule de DE GRAAF
Le follicule primordial (40 µm) - Ovocyte I (ov I) entouré d'une seule couche de cellules folliculeuses aplaties. - Stock définitif constitué vers le 7ème mois de la vie intra-utérine.	 <p>Figure 4 a</p>	
Le follicule primaire (45-50 µm) • Ovocyte I (ov I) entouré d'une seule couche de cellules folliculeuses cubiques. • Sécrétion de la ZONE PELLUCIDE (zp) (matrice glycoprotéique entourant l'ovocyte). La membrane de Slavjanski entoure le tout. Elle sépare la granulosa de la thèque interne du follicule ovarien		
Le follicule secondaire (50 à 180 µm) • Ovocyte I entouré de plusieurs couches de cellules folliculeuses formant la GRANULOSA (Gr). • Début de formation de la THEQUE INTERNE.		
Le follicule antral « cavitaire ou tertiaire » (200 µm à 20 mm) • un ovocyte I entouré de la GRANULOSA (Gr). • formation de la CAVITÉ ANTRALE (an : ANTRUM) avec FL : liquide folliculaire. Le follicule, toujours entouré par la membrane de Slavjanski puis par la thèque : • THÈQUE INTERNE (Œstrogènes). • THÈQUE EXTERNE (tissu conjonctif de soutien).		

Le follicule pré-ovulatoire ou follicule mûr, follicule de De Graaf (20 mm)



Ovocyte I (po) fait saillie dans l'antrum au sommet du cumulus oophorus (co).

Volumineux antrum bordé par la granulosa.



TI : Thèque interne

TE : Thèque externe

Ovocyte I entouré d'une seule assise de cellules folliculeuses « corona radiata (CR) ».

Follicule Atrétique : Follicule ovarien qui dégénère au cours du cycle hormonal car, à chaque cycle, les follicules commencent à se développer et deviennent atrétiques aux dépens de celui qui arrivera à maturité.

1-2-L'ovogenèse : CHAPITRE PRECEDENT.

2-OVULATION : C'est la libération d'un ovocyte fécondable par l'ovaire ou ponte ovulaire en réponse à une décharge de LH, provoque la rupture du follicule ovulatoire.

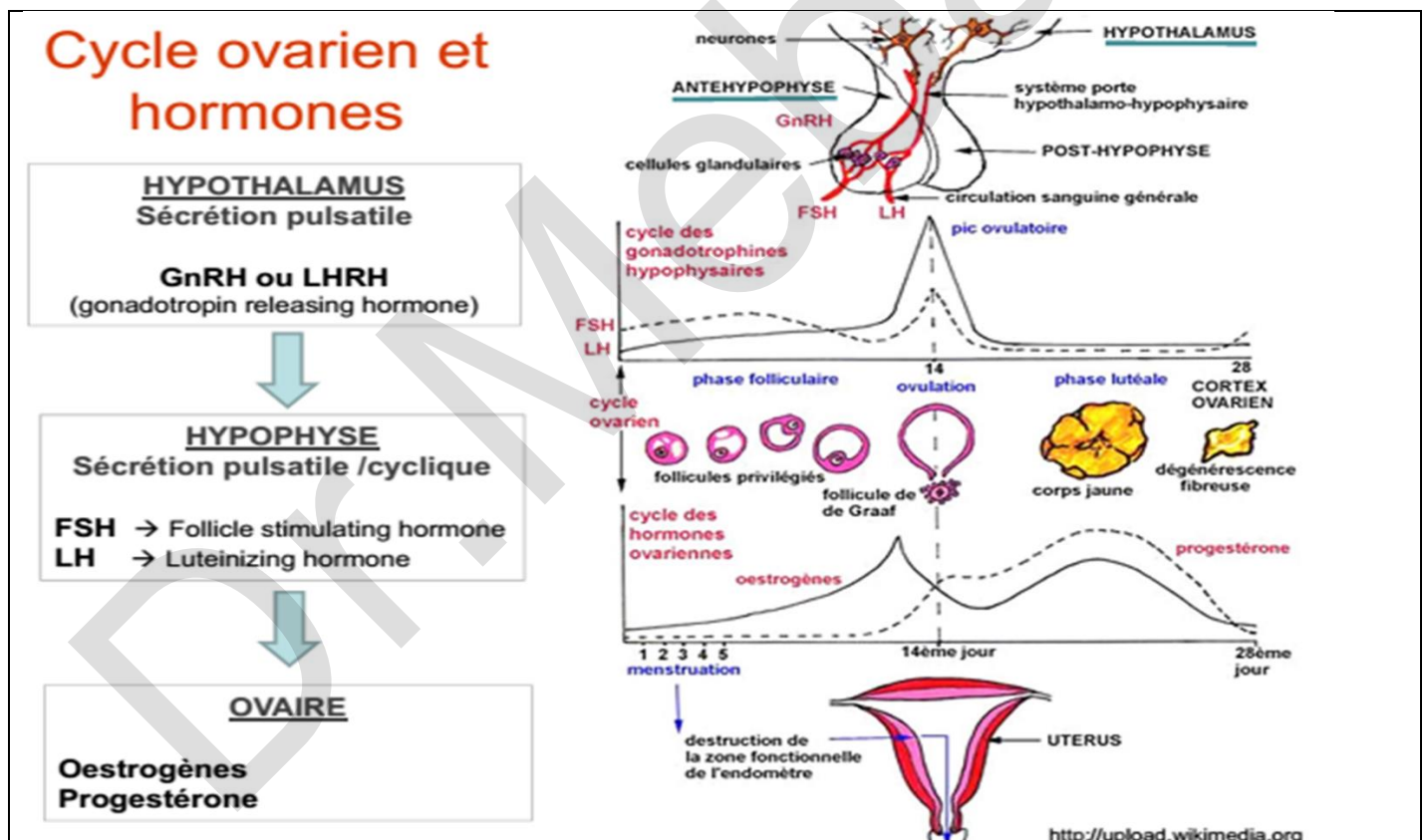


Figure 5 : Cycle ovulatoire.

3- Phase lutéale (J15-J28) : Evolution du follicule déhiscent : la lutéinisation. Le corps jaune progestatif est une formation temporaire (10 jours), à l'intérieur de l'ovaire, qui résulte de la transformation du follicule de De Graaf après expulsion de l'ovocyte lors de l'ovulation. En l'absence de fécondation il se transforme en corps blanc (corpus albicans). En cas de grossesse, le corps jaune progestatif devient corps jaune gestative après 3 mois) puis il se transforme en corps blanc. Rôle du corps jaune :

Les cellules lutéiniques de la granulosa secrètent **la progestérone** inhibe les contractions rythmiques de la musculature utérine et crée un silence utérin sans lequel toute gestation serait impossible. **Les cellules thécales** secrètent les **œstrogènes**.

OVULATION

I. DÉFINITIONS :

- L'ovulation correspond à l'expulsion par un follicule mur d'un ovocyte II, fécondable.
- Elle est **cyclique**, survient tous les mois au **14^e jour du cycle** de 28 jours.
- Elle se produit en réponse à la décharge ovulante de LH (**pic de LH**).
- L'ovocyte est émis de façon aléatoire par l'un ou l'autre des ovaires.
- Elle commence **à la puberté** et se termine **à la ménopause** par épuisement des follicules ovariens.
- Elle est toujours supprimée par la gestation.

II. Chronologie et mécanisme de l'ovulation

1. La rupture folliculaire

a. Modifications du Cumulus Oophorus

- Isolement du cumulus oophorus : l'ensemble du cumulus se détache du reste de la granulosa.
- Disparition des liens existants entre l'ovocyte et les cellules de la corona radiata, les prolongements des cellules folliculeuses se rétractent hors de la zone pellucide.
- Libération d'une masse visqueuse contenant l'ovocyte dans l'antrum.

b. formation du follicule déhiscent

- Le follicule mûr devient très proche de la surface de l'ovaire, formant une importante "bosse";
- Amincissement et assouplissement des parois dues à œdème ;
- Apparition d'un **stigma** (point où va se produire la rupture) à la surface de l'ovaire : ce point de rupture s'agrandit et le liquide folliculaire s'écoule, entraînant avec lui l'ovocyte et ses enveloppes.
- Le follicule vidé de son ovocyte et de son liquide = **le follicule déhiscent** formé par un peu de granulosa ainsi que par les thèques.

c. Mécanisme de la rupture folliculaire

La rupture du follicule est sous l'influence de plusieurs phénomènes :

- **une autodestruction des parois folliculaires et ovariennes :**
 - Le pic de LH entraîne l'accélération des processus de désintégration et l'activation d'une **collagénase** (produite par les fibroblastes de l'albuginée).
 - **La collagénase** agit au niveau de la granulosa et dissocie les jonctions communicantes, seules les cellules de la corona radiata échappent à l'action de la collagénase,
- Détruit également les fibres de collagène de la thèque externe et la membrane de Slavjanski .
- **Les lysosomes** : détruisent les cellules de l'épithélium ovarien.
 - **Des contractions de l'ovaire** : stimulées par les **prostaglandines** (secrétés par la granulosa) du liquide folliculaire.

2. Transformation de l'ovocyte au cours de l'ovulation

Le détachement du cumulus oophorus des cellules de la granulosa, entraîne **l'annulation** de l'action inhibitrice de **l'OMI**, ce qui entraîne :

- ✓ **Achèvement de la maturation nucléaire**
 - La reprise de la division méiotique jusque là bloquée en prophase : conduit à la production de deux cellules haploïdes, un **ovocyte II** et un **premier globule polaire** (voir ovogenèse).
 - la division méiotique s'arrête en métaphase II, elle ne pourra s'achever qu'en cas de fécondation.

✓ **Achèvement de la maturation cytoplasmique**

L'ovocyte subit également une maturation cytoplasmique qui se manifeste par :

- la synthèse de substances capables de transformer la tête du spermatozoïde fécondant en pronucléus ;
- l'accumulation à la périphérie de la cellule (près de la membrane plasmique) de vésicules golgiennes riches en enzymes, protéoglycanes et protéines : ce sont **les granules corticaux**.

III. Evolution du follicule déhiscent : la lutéinisation

Après l'ovulation, les cellules restantes de la granulosa et de la thèque subissent une transformation spectaculaire pour donner naissance au **corps jaune**, un processus appelé **lutéinisation**.

-Les cellules de la granulosa s'hypertrophient considérablement et commencent à sécréter de la progestérone (cellules lutéiniques de la granulosa).

- **En présence de fécondation** : le corps jaune conserve son activité pendant les deux à trois mois de la grossesse (**corps jaune gestatif**).

- **En absence de fécondation** : le corps jaune dégénère dans dix jours pour former finalement un **corpus albicans** non fonctionnel.

IV. Trajet du gamète femelle dans le tractus génital féminin

A- récupération par la trompe

Au moment de l'ovulation, une fois l'ovocyte II entourée de son cumulus oophorus est émis hors de l'ovaire (à la surface), il est **capté par le pavillon de la trompe** grâce aux mouvements des franges tubaires qui balaient l'ovaire.

B- transit dans la trompe

L'ovocyte est rapidement amené jusqu'à l'**ampoule** de la trompe (**lieu de la fécondation**) où il s'immobilise (volumineux). En l'absence de celle-ci sa viabilité ne dépasse pas les 24 h.

V. Contrôle neuro-endocrinien du cycle ovarien

-Un cycle ovarien dure environ **28 jours**. Les principaux facteurs de contrôle de la fonction ovarienne sont sous la dépendance hormonale de l'axe **hypothalamo-hypophysaire**.

1. Hypothalamus :

-Production de manière cyclique de la **GnRH** (Gonadotrophin-Releasing Hormone), **gonadolibérine** qui stimule la sécrétion des deux hormones gonadotropes (gonadotrophines) : **FSH** et **LH**.

2. Hypophyse :

Produit des **gonadotrophines** :

- **La FSH** (L'hormone folliculo-stimulante), permet la maturation des follicules et la sécrétion d'œstrogènes.
- **La LH** (L'hormone lutéino-stimulante), déclenche l'ovulation, stimule le développement du corps jaune et la sécrétion de progestérone.

3. Hormones sexuelles gonadiques

- **Œstrogènes**, produits par les follicules ovariens, permettent la prolifération de la muqueuse pendant la première phase du cycle.
- **Progestérone**, sécrétée par les cellules du corps jaune, facilite l'implantation et le maintien de la grossesse.
- **Inhibine**, non stéroïde, est une hormone peptidique d'origine gonadique, qui a une action inhibitrice, freine la production hypophysaire de la FSH. elle est sécrétée dans l'ovaire par les cellules de la granulosa.
-

-On décrit schématiquement deux phases séparées par l'ovulation

✓ **La phase folliculaire (pré-ovulatoire)**

-S'étend du premier jour des règles jusqu'au pic de LH.

-Correspond à la **croissance folliculaire** (multiplication des cellules de la granulosa), **sous l'effet stimulant de la FSH** ;

- Une synthèse croissante des œstrogènes sous l'effet synergiques de LH et de FSH ;

- LH stimule les cellules de la thèque interne du follicule → **la synthèse d'androgènes**
- FSH stimule les cellules de la granulosa → **la synthèse d'aromatase**.
- Aromatase permet la transformation des androgènes en **œstrogènes**

-Ces deux types de cellules, **la thèque interne et la granulosa** (non vasculaire pendant cette phase) jouent un rôle dans la synthèse de l'œstrogène.

-L'œstrogène évolue de façon exponentielle, Permettant **la prolifération de la muqueuse endométriale**.

-L'élévation des œstrogènes plasmatiques exerce un rétrocontrôle positif sur la sécrétion des gonadotrophines.

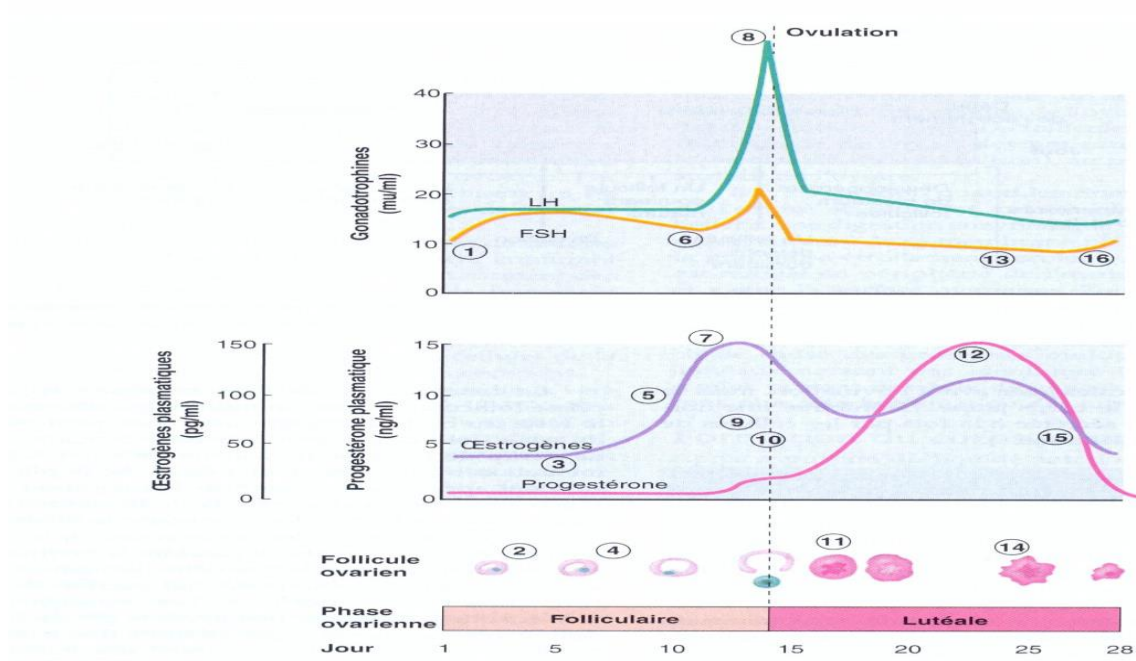
✓ L'ovulation

- En fin de phase folliculaire, La quantité d'œstrogènes est devenue très importante (pic oestrogénique).
- Il se produit deux pics de libération d'hormones par l'hypophyse : un pic de FSH et **surtout un pic de LH .C'est ce pic de LH, qui en agissant sur le follicule mûr, est à l'origine de l'ovulation.**
- LH entraîne la dissociation des cellules de la granulosa, ainsi que la rupture des liens entre corona radiata et ovocyte.
- l'ovule reprend sa première division méiotique (levé de L'OMI) et achève sa maturation cytoplasmique.
- Un pic ostrogéniques exerce un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de la FSH, LH (**ovulation**).

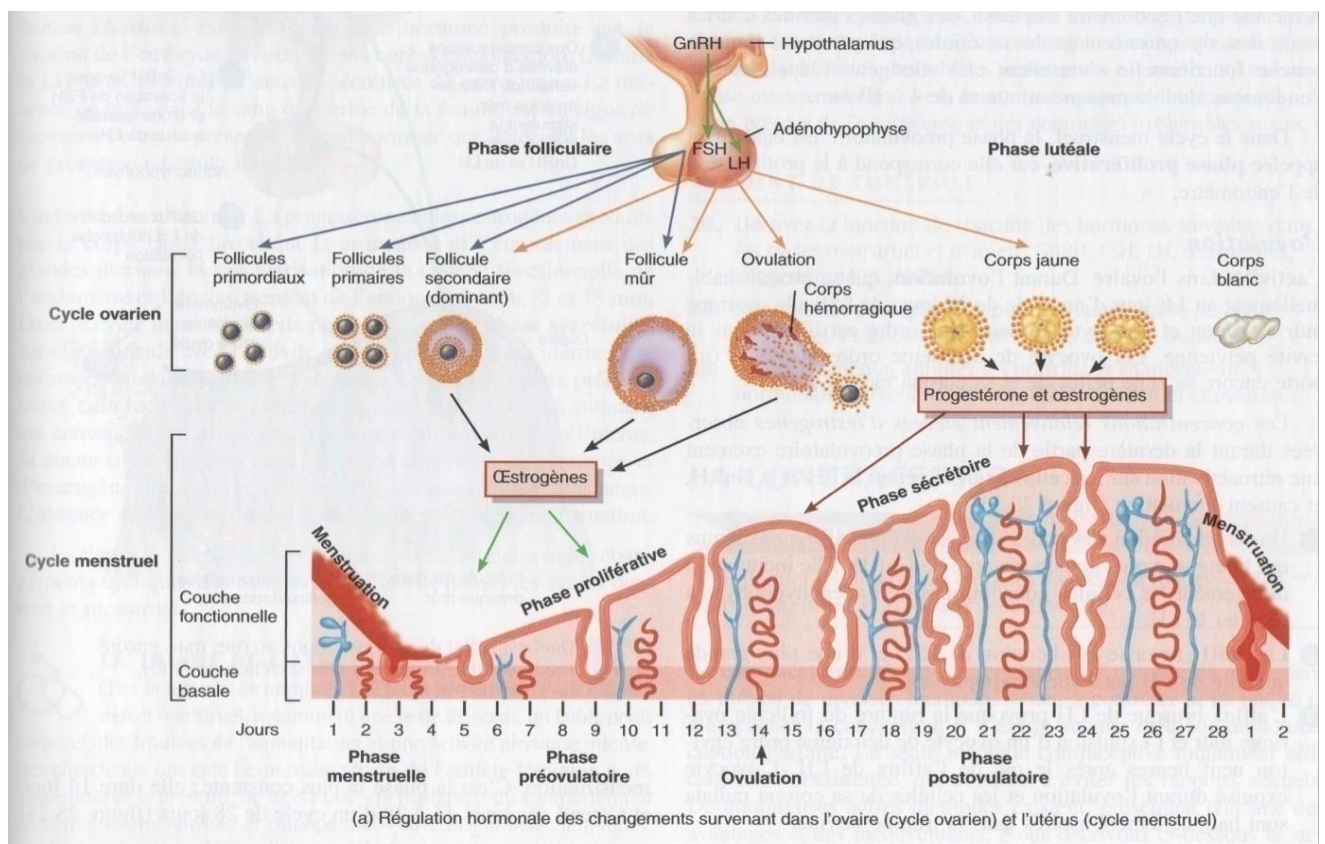
✓ Phase lutéale (post-ovulatoire)

- Commence environ le 15e jour et se termine vers le 28e jour (dure deux semaines).
- Après l'ovulation**, la couche cellulaire folliculaire résiduelle se plisse, les cellules de la granulosa se chargent de pigments jaunes et le follicule rompu devient **le corps jaune (glande hormono-sécrétante essentielle)**.
- le corps jaune commence à sécréter de grandes quantités de progestérone, et une faible quantité d'œstrogènes.
- La progestérone**, agit au niveau de l'utérus, facilite l'implantation (**transformation sécrétoire de l'endomètre**) et le maintien de la grossesse
- La progestérone exerce un retro-control négatif sur la production de LH, sans le stimulus continu exercé par la LH, le corps jaune ne peut persister provoquant la destruction de la couche fonctionnelle (**menstruations**).

La sécrétion d'œstrogènes pendant la phase folliculaire puis celle de progestérone pendant la phase lutéale sont essentielles pour préparer l'utérus à l'implantation d'un ovule fécondé.



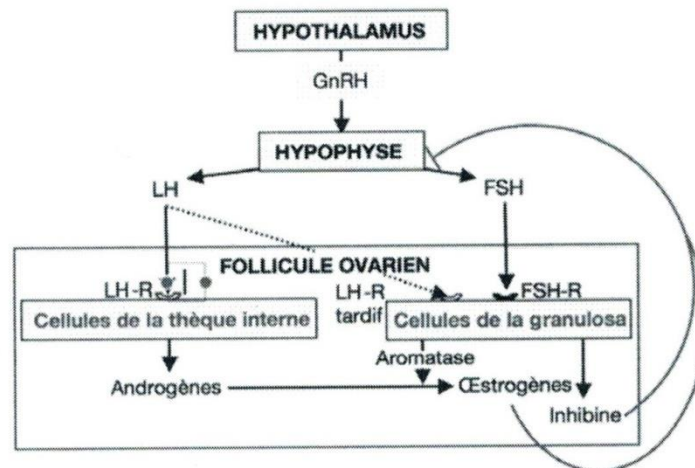
Les concentrations hormonales plasmatiques et des évènements ovariens au cours du cycle menstruel (Widmaier, 2004).



Régulation hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus
(Tortora, 2010)

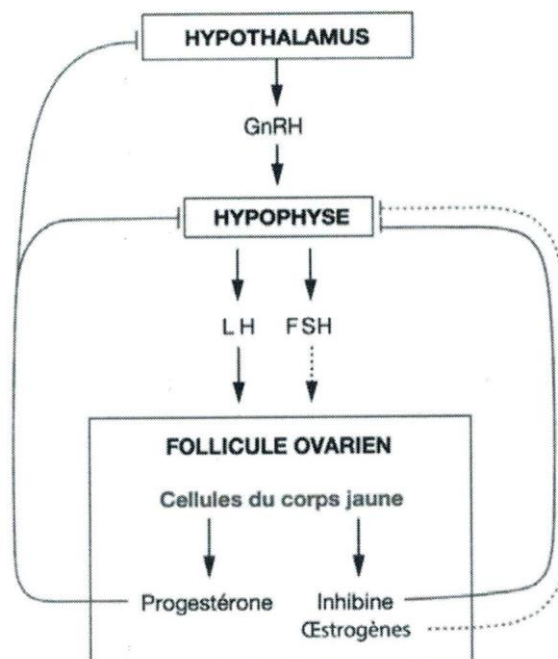
Diagramme de La régulation endocrine des ovaires

A. Phase folliculaire



- Fin de la 2^{ème} semaine de la phase folliculeuse : taux d'**œstrogène** circulant atteint un **maximum**
- → **rétrocontrôle positif** au niveau de l'axe H-h

B. Phase Lutéale



→ **Rétrocontrôle négatif** sur l'axe H-h