



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale.** قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : ***Toxicologie***

Intitulé :

La physiologie et la physiopathologie des ovaires

Présenté et soutenu par :

Le : 04 /09/2019

BENTALEB Kenza.

BELAALA Marwa.

CHAOUI Asma.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr K. LALAOUI

Prof. Université Mentouri-Constantine

Rapporteur : Mme N. BOUBEKRI

MC. Université Mentouri-Constantine

Examineurs : Mme A. AMRANI

MC. Université Mentouri-Constantine

Mme S. IHOUEL

MC. Université Mentouri-Constantine

*Année universitaire
2018- 2019*

Remerciements

Avant tout, nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage et la patience la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce modeste travail

*Nous tenons à remercier notre encadreur « **Madame Boubekri Nassima** » Maitre de conférences à l'université Mentouri de Constantine à la faculté des sciences de la nature et de la vie qui nous a fait l'honneur d'avoir guidé et dirigé cette étude. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa simplicité, sa patience, sa prudence et son soutien. Ses compétences et sa détermination nous a apporté beaucoup de résultat.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

*Notre cher professeur **Mr Laalaoui** à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Constantine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury **Madame Amrani** maitre de conférences et **Madame Ihouel** maitre assistante à l'université de Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail.*

Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers les professeurs, les maitres de conférence et les maitres assistant de département de biologie animale pour leurs orientations et leurs conseils éclairés durant les cinq années.

Enfin avec un réel plaisir que nous réservons ces lignes en signe de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Dédicace

Je dédié aussi moi Kenza ce modeste travail à ma chère mère : Bourouni Rachida, cher père : Bentaleb Ibrahim, mon petite frère : Ahmed pour être avec moi tout au long de ma carrière Universitaire.

Je remercie également mes partenaires pour ce travail : Asma et Meroua pour la compréhension et l'esprit de fraternité qui nous réunissent tous tout travail.

Je n'oublie pas de remercie mes chers amis et famille et aussi mon cher grand père prolonge dieu a son âge.

Je dédié aussi moi Meroua ce modeste travail à ma chère mère : Samira, cher père : Belaala Hcene, ma petite soeur : chiraz et mes frères : islem, mouatez pour être avec moi tout au long de ma carrière Universitaire.

Je dédié aussi moi Asma ce modeste travail à ma chère mère : Samira, cher père : Chaoui Abd Arazzeke, mes frères : azzedine, khaled, alaa erhmene pour être avec moi tout au long de ma carrière Universitaire.

Merci à tous.

Sommaire

Introduction	01
Chapitre I : La physiologie des ovaires	
1-Anatomie de l'appareil génital féminin.....	03
1-1-Organes génitaux externes.....	03
➤ Vulve.....	03
➤ La glande mammaire.....	03
1-2-Organes génitaux internes.....	03
➤ Trompes utérines (de Fallope).....	03
➤ Utérus.....	03
• Structure de l'utérus.....	03
➤ Vagin.....	03
➤ l'ovaire.....	04
2- Les ovaires.....	04
2-1- Anatomie de l'ovaire.....	04
- Couche externe.....	05
- Stroma.....	05
2-1-1-Situation et rapports.....	05
2-1-2- La vascularisation.....	06
2-2- Fonctionnement des ovaires.....	07
➤ La fonction exocrine.....	07
➤ La fonction endocrine.....	07
2-2-1-La folliculogenèse.....	07
✚ Les différents stades folliculaires.....	08
➤ Le follicule primordial.....	08
➤ Le follicule primaire.....	08
➤ Le follicule secondaire.....	09
➤ Le follicule tertiaire cavitaire ou antral.....	09
➤ Follicule mature pré ovulatoire ou follicule de De Graaf.....	09
➤ Le follicule déhiscent.....	09
➤ Les follicules involutifs.....	09
2-2-2-La stéroïdogénèse.....	09
A- Les œstrogènes.....	10
B- La progestérone.....	11
C- Les androgènes.....	11

2-2-2-1-Les voies de la stéroïdogénèse sexuelle.....	12
A- Origine du cholestérol.....	12
B-Transformation du cholestérol.....	13
C- Biosynthèse des androgènes.....	13
D- Biosynthèse des œstrogènes.....	14
2-3 Contrôle hypothalamo-hypophysaire des sécrétions ovariennes.....	15
2-3-1-Niveau hypothalamique.....	15
A-Hormones de l'hypothalamus.....	16
➤ GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone).....	16
• Mode d'action.....	17
2-3-2-Niveau hypophysaire.....	18
A. La Post-Hypophyse.....	18
B. Anté-hypophyse.....	19
B-1- FSH.....	19
• Structure.....	19
• Role.....	20
• Mode d'action.....	20
B-2-LH.....	21
• Structure.....	21
• Le rôle.....	22
• Mode d'action.....	22
2-3-3- Niveau ovarien.....	23
2-3-3-1-L'ovogénèse.....	25
A- Le cycle ovarien normal.....	26
A-1- Phase folliculaire.....	27
A-2- Ovulation.....	29
A-3- Phase lutéale.....	30
2-3-4- Niveau utérine.....	31
A- Le cycle menstruel.....	31
➤ Première partie du cycle.....	32
➤ Le 14 ^{ème} jour.....	33
➤ Les 14 derniers jours du cycle.....	33

Chapitre II : Les pathologies des ovaires

1-Pathologies des ovaires.....	35
--------------------------------	----

1-1-les kystes ovariens.....	36
1-1-1-Les kystes dits fonctionnels.....	37
A-kystes folliculaires.....	37
A-1- Le kyste folliculaire (lié à des fluctuations du cycle menstruel).....	38
A-2- Les kystes fonctionnels sont dus à un « dérèglement hormonal ».....	38
1-1-2-Les principaux kystes.....	39
1-1-2-1-Kyste du corps jaune.....	39
➤ Kyste du corps jaune et la grossesse.....	40
1-1-2-2- Le kyste lutéine de Théca.....	40
1-1-2-3-syndrome des ovaires poly kystiques(SOPK).....	41
A-Physiopathologie.....	42
A-1-Symptômes.....	44
A-2-Causes.....	44
A-3-Génétique et le syndrome polykystique.....	45
A-4-Anomalies moléculaires impliquées dans le syndrome OPK.....	47
A-4-1- Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes.....	48
➤ Gène CYP11A.....	48
➤ Gène CYP 17 (cytochrome P450 17- hydroxylase/17,20-desmolase).....	48
➤ Gène CYP 21 (cytochrome P450 21-hydroxylase).....	48
➤ Gène du récepteur aux androgènes.....	48
➤ Gène de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin).....	48
A-4-2- Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates.....	49
➤ Gène de récepteur à l'insuline.....	49
➤ Gène de l'insuline.....	49
➤ Gène des protéines substrats du récepteur de l'insuline.....	50
A-4-3- Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines.....	50
➤ Gène de la LH et de son récepteur.....	50
➤ Gène de la FSH et de son récepteur.....	50
1-1-2-4-Les kystes organiques.....	51
A- Les kystes séreux (Cystadénome séreux ou papillaire).....	52
➤ Les cystadénomes.....	52
B- Les kystes mucineux.....	52
C- Les kystes dermoïdes (tératomes kystiques).....	53
D- Les kystes endométriosiques.....	53
E- Les tumeurs kystiques ovariennes borderline ou malignes.....	54

1-2-Cancer de l’ovaire.....	55
1-2-1-Les symptômes du cancer de l'ovaire.....	55
1-2-2-Les facteurs de risque.....	56
1-2-3-Les types des cancers ovariens.....	57
1-2-4-Classification microscopique du cancer de l'ovaire.....	57
A-Tumeurs du revêtement épithélial.....	58
B-Tumeurs des cellules germinales.....	58
C-Tumeurs conjonctives.....	58
D-Les tumeurs endocrines.....	58
E-Autres cancers.....	58
1-2-4-1- Tumeurs endométrioïdes.....	58
• Histologie.....	58
• TBL endométrioïde.....	59
• Génétique.....	59
1-2-4-2-La tumeur à cellules granuleuses (TCG).....	60
• FOXL2.....	61
• Voie de signalisation Notch.....	62
• Voie de signalisation TGF- β	63
• Activine et inhibine.....	63
• Voie de signalisation PI3K / AKT.....	65
• VEGF.....	67
1-3-L’insuffisance ovarienne prématurée.....	68
1-3-1-Signes cliniques.....	68
1-3-2-Etiologies.....	68
A-Origine toxique.....	69
B-Origine auto-immune.....	69
C-Origine génétique.....	69
D-Origine virales.....	70
1-3-3-Physiopathologie.....	70
1-3-4-Complications.....	72
Conclusions.....	74
Références.....	75
Résumé.....	84

Liste des abréviations

- ACAT** : Acyl-coA cholesterol acyl transferase.
- ACTH** : Adréno cortico trophic hormone.
- ACTR** : Activin receptor type II or I.
- AGCT**: Tumors of adult granulosa cells.
- AKT** : Serine/ threonine kinase.
- ALK 4** : Activin-like kinase 4.
- BAK** : Bcl2 Antagonist / Killer.
- BAX** : Bcl-2-associated protein X.
- Bcl-2**: B-cell lymphoma 2.
- Béta HCG**: Beta gonadotropic chorionic hormone.
- BID** : BH3 interacting domain death agonist.
- BMP** : Bone morphogenetic protein.
- BMP15** : Bone morphogenetic protein 15.
- BRCA1** : Breast cancer 1.
- BRCA2** : Breast cancer 2.
- CRH** : Corticotropin.
- CYP 21** : Cytochrome P450 21-hydroxylase.
- DAPT** : Double platelet antiaggregation.
- DHA** : Dehydroépiandrosterone.
- DHEA** : Dehydroepiandrosterone.
- DHEAS** : Dehydroepiandrosterone sulfate.
- DHT** : Dihydrotestosterone.
- E1** : Estrogen hormone secreted by the ovary.
- E2** : Estradiol estrogen steroid hormone.
- E3** : Estriol is one of the three estrogen hormones.
- EGF** : Epidermal growth factor.
- FGF** : Fibroblast growth factor.
- FOXO** : Forkhead box O.
- FOXO1** : Forkhead box O1.
- FOXO3** : Forkhead box O3.
- FSH β** : FSH has a beta subunit of 111 amino acids.

FSH: Follicular stimulating hormone
FSHR : Follicle stimulating hormone receptor.
GDF9 : Growth/differentiation factor 9.
GH : Growth hormone.
GHIH : Somatostatin (Growth hormone-inhibiting hormone).
GHRH : Somatocrinine.
GnRH : Gonadotrophin releasing hormone.
GnRHR : GnRH receptors.
GPR3 : G-protein coupled receptor 3.
HCG : Gonadotropic chorionic hormone.
HES : Hairy and enhancer of split-
hMLH1: human mutL homolog 1.
hMSH2 : human mutS homolog 2.
ICSH : Interstitial cell stimulating hormone.
IGF-1 : Insulin-like growth factor 1.
INHA : Inhibin α -subunit.
IO : Ovarian insufficiency.
IOP : Premature ovarian failure.
IRS: Insulin receptor substrate.
IRS1: Insulin receptor substrate 1.
IRS2: Insulin receptor substrate 2
JGCT : Juvenile tumors of granulosa cells.
KB : Kilobase.
KDa : Symbol of the kilodalton, unit of measurement of molecular mass.
KNG : Kininogen.
LDL : Low density lipoprotéin.
LH : Luteinizing hormone.
LHR : Luteinizing hormone Receptor.
LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone.
LHX8 : LIM homeobox 8.
MMAC1 : Mutated in multiple advanced cancers 1.
MSH : Melano-stimulin.
NECD : Notch extracellular domain.
NICD : Notch intracellular domain.
NOBOX : Newborn ovary homeobox.

OCT4 : Octamer-binding transcription factor 4.

OH : The hydroxide.

OPK : Polycystic ovaries.

p120 : Bétaglycane.

p21 : Cyclin-dependent kinase inhibitor 1.

P27KIP1 : P27 kinase inhibitor dependent on cyclin 1B.

P-450scc : Cholesterol side chain cleaving enzyme (cytochrome 450).

PARP : Poly (ADP-ribose) polymerase.

PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase.

PIH : The hormone of inhibition of prolactin.

POF : Premature ovarian failure.

POF1 : Premature ovarian failure 1.

POF2 : Premature ovarian failure 2.

POMC : Pro-opiomelanocortin.

PPAR : Receptor activated by peroxisome proliferators.

PRH, TRH : Prolactin release hormones.

PRL : Prolactin.

PTEN : Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten.

Rh-D : Rh blood group D antigen.

SAF : Fetal alcohol syndrome.

SHBG : Sex hormone binding globulin.

SMAD 2 : Drosophila mothers against decapentaplegic protein 2.

SMAD : Drosophila mothers against decapentaplegic protein.

SMAD 3 : Drosophila mothers against decapentaplegic protein3.

SNPs : Single-nucleotide polymorphism.

SOPK : Polycystic ovary syndrome.

Star : Steroidogenic acute regulatory protein.

T : Testosterone.

TCG : Granular cell tumor.

TGF-β : Transforming growth factor β.

TNF-R1 : Tumor necrosis factor receptor 1.

TRAIL : TNF-related apoptosis-inducing ligand.

TRH : Thyroéolibérines.

TSH : Thyroid stimulating hormone.

VEGF : Vascular endothelial growth factor.

VEGFR1 : Vascular endothelial growth factor Receptor 1.

VEGFR2 : Vascular endothelial growth factor Receptor 2.

VIH : The human immunodeficiency virus.

VNTR: Variable number of tandem repeat.

WNT : Wingless-related MMTV integration site.

Liste des Figures

Figure 1 : Appareil reproducteur féminin.....	04
Figure 2 : Structure de l’ovaire.....	05
Figure 3 : Vue postérieur de l’utérus et les annexes.....	06
Figure 4 : Les différentes étapes de la folliculogénèse.....	08
Figure 5 : l’ovaire à différent stade du cycle.....	09
Figure 6 : Métabolisme des œstrogènes.....	10
Figure 7 : Biosynthèse des hormones stéroïdes.....	11
Figure 8 : La stéroïdogénèse.....	12
Figure 9 : Biosynthèse des androgènes.....	14
Figure 10 : Stéroïdogénèse des hormones ovariennes, structure, Fonction, biosynthèse et mécanisme d’action.....	15
Figure 11 : Interaction hormonales dans l’axe hypothalamus-hypophyse-ovairesUtérus.....	16
Figure 12 : Structure de la GnRH.....	17
Figure 13 : Rétroactions des stéroïdes sexuels sur les neurones à GnRH via les kisspeptines.....	18
Figure 14 : Mode d’action d’hormone FSH.....	21
Figure 15 : Mode d’action d’hormone LH.....	23
Figure16 : FSH et la LH, stimulent la production d’œstrogènes et Deprogestérone par les ovaires.....	24
Figure 17 : Le complexe hypothalamus – hypophyse – gonade chez la femme.....	25
Figure 18 :L’ovogénèse.....	26
Figure 19 : cycle ovarien pendant les deux phases folliculaires et lutéales.....	27
Figure 20 : les étapes de cycle ovarien.....	29
Figure 21 : contrôle du cycle ovarien.....	31
Figure 22 : Régulation hormonal de cycle menstruel : rôle des hormones hypophysaire et ovarien.....	32
Figure 23 : Le cycle menstruel.....	34

Figure 24 : les maladies des ovaires cancer et kyste.....	35
Figure 25 : les types des kystes ovariens.....	36
Figure 26 : schéma de kyste folliculaire.....	37
Figure 27 : observation Microscopique sur le Kyste Folliculaire.....	38
Figure 28 : Kyste lutéal. Noter la fragilité de la paroi et sa vascularisation.....	40
Figure 29 : Le kyste lutéine de Théca.....	41
Figure 30 : schéma d'ovaire normal et ovaire poly kystique.....	42
Figure 31 : physiopathologie de l'ovaire polykistique.....	44
Figure 32 : Génétique du syndrome des ovaires polykistique.....	47
Figure33 : Gènes candidat du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (Raingeard).....	51
Figure 34 : observation du kyste Cystadénome séreux ou papillaire.....	52
Figure 35 : observation du kyste mucineux.....	53
Figure 36 : Kyste dermoïde.....	53
Figure 37 : observation de kyste endométriosique.....	54
Figure 38 : observation microscopique du cancer ovarien.....	55
Figure 39 : Représentation schématique des mécanismes d'action de l'activine et de l'inhibine.....	65
Figure 40 : Représentation schématique des mécanismes d'action de Voie de signalisation PI3K /AKT.....	67
Figure 41 : Schéma illustrant les principaux gènes connus pour être Impliqués dans la pathogénie de l'IOP et leur site d'expression dans l'ovaire.....	71
Figure 42 : Mécanismes physiopathologiques de l'IOP.....	72

Introduction

Introduction

Le système reproducteur féminin comprend principalement les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin (Al Jamal, 2017). Les ovaires, deux petites glandes de la grosseur d'une olive Greque, sont responsables de la propagation de notre génome et ainsi de la survie continue de l'espèce humaine. Ces glandes sont à l'origine de la production des gamètes femelles mais, également de la sécrétion des hormones nécessaires à la féminisation et à la reproduction. Il y a plus de deux mille ans, Hippocrate, le père de la médecine à qui on attribue la première description du cancer, fût le premier aussi à voir et à décrire les ovaires. Depuis, la fascination pour l'étude de ces petits organes a été maintenue jusqu'aujourd'hui et nos connaissances vont bien au delà de simples observations (Zietarska, 2010).

Les deux principales fonctions des ovaires sont la sécrétion des hormones féminines, soit l'œstrogène et la progestérone (c'est la fonction endocrine) ainsi que la production et la libération tous les mois des ovules (fonction exocrine). Le cycle hormonal des ovaires est un processus qui évolue normalement en quatre phases toujours dans le but ultime de libérer un ovule (Al Jamal, 2017).

L'ovaire est constitué de trois zones distinctes, soit l'épithélium de surface, la zone corticale (ou zone périphérique), ainsi que la zone médullaire (ou centrale). Chacune des trois zones de l'ovaire possède des rôles physiologiques distincts et chacun des tissus composant l'ovaire peut mener à une dégénérescence maligne particulière (Zietarska, 2010).

L'ovulation consiste, plus précisément, en la rupture d'un ou plusieurs follicules pré-ovulatoires qui libèrent chacun un gamète femelle, apte à être fécondés. Bien qu'il s'agisse d'un phénomène ponctuel dans le temps, l'ovulation est donc le résultat de deux processus de très longue durée : d'une part la folliculogénèse, d'autre part, l'ovogénèse permettant respectivement la maturation des follicules et des ovocytes. Dès lors, ce phénomène est fortement dépendant de régulations fines et n'a lieu que dans des contextes environnementaux précis : il concerne seulement 0,01 % des follicules, soit environ 400 ovulations au cours de la vie d'une femme (Wurth, 2010).

Les pathologies de l'ovaire concernent principalement la femme en période d'activité génitale. Elle est excessivement fréquente et implique l'absence de tout processus pathologique organique sous-jacent. Elle présente donc comme critère essentiel une réversibilité potentielle des anomalies constatées, cela de façon spontanée ou sous l'effet d'une thérapeutique médicale

adaptée. Deux périodes seront distinguées, la première survenant pendant le cycle menstruel normal, la seconde pouvant survenir durant la période gestationnelle, période à laquelle nous rattacherons les problèmes inhérents à l'hyperstimulation ovarienne et parmi eux : les Kystes ovariens des deux types: organique et fonctionnel, qui sont divisés en autres types, les cancers et l'insuffisance prématurée de l'ovaire (Trimèche *et al.*, 2004 ; Clément et Benkhalifa, 2006 ; Jeanne H. *et al.*, 2014).

Les kystes de l'ovaire (kystes ovariens) passent généralement inaperçus et sont découverts de manière fortuite lors d'une échographie. Dans la grande majorité des cas, ces petites grosseurs sont bénignes et disparaissent seules (Trimèche *et al.*, 2004).

Le cancer de l'ovaire est le plus mortel des cancers gynécologiques chez la femme. Malgré une chirurgie cytoréductive agressive et des nouvelles chimiothérapies, le taux de mortalité relié à ce cancer n'a pas changé depuis les 30 dernières années. De plus, environ 60% des patientes atteintes vont mourir de cette maladie. Ceci est principalement dû au fait que le cancer de l'ovaire est souvent asymptomatique ou encore qu'il présente des symptômes difficilement reconnaissables, surtout aux stades précoces de la maladie.

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une cause majeure d'infertilité féminine. Cette pathologie se traduit par un épuisement de la réserve ovarienne en follicules avant l'âge de 40 ans, un arrêt des menstruations et des déséquilibres hormonaux (Caburet et Vilain, 2015)

Le but de cette étude est de comprendre la physiologie et la physiopathologie des ovaires. Nous étudierons tout d'abord l'anatomie des ovaires, les mécanismes physiologiques de la folliculogenèse et de l'ovulation normale ; le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Nous nous intéresserons ensuite aux pathologies des ovaires : les Kystes ovariennes, le cancer de l'ovaire et l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

Chapitre I: La physiologie des ovaires

Chapitre I : La physiologie des ovaires

1-Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil reproducteur féminin est le système reproducteur de la femme, cette appareil est située à l'intérieur du corps est dite tractus génital féminin. Le tractus génital abrite une microflore spécifique et possède naturellement des «systèmes de défenses variés, complémentaires, additifs voire synergiques, contre le risque infectieux » (Belec, 2001).

Cette appareil féminin produit les gamètes et soutien l'embryon en voie de développement, il comprend :

1-1-Organes génitaux externes : vulve et glandes mammaires.

- **Vulve:** comprennent le mont de Vénus, les grandes lèvres, les petites lèvres, le clitoris, le vestibule du vagin et les glandes vestibulaires (Widmaier EP, EL hage *et al.*, 2013).
- **La glande mammaire:** Organisation générale : glande tubulo-alvéolaire formée de 10 à 20 lobes entourés de tissu conjonctif et de tissu adipeux (Chantal, 2011).

1-2-Organes génitaux internes : ovaires, trompes utérines, utérus et vagin (Abdallah, 2009).

- **Trompes utérines (de Fallope) :** ce sont deux conduits, de 10 cm de longueur qui s'étendent de l'utérus aux ovaires et assurent la captation de l'ovocyte après ovulation et le transport de l'ovule fécondé vers l'utérus. Les trompes se divisent en quatre segment : partie intra murale (interstitielle), Isthme de la trompe, Ampoule tubaire, pavillon : comporte les franges.
- **Utérus :** c'est un organe musculaire lisse, creux, impair, médian et antéversé, situé dans le petit bassin, entre la vessie et le rectum. L'utérus est le lieu de la menstruation, de la nidation de l'ovule fécondé, sa forme ressemble à un cône tronqué, a sommet inférieur, avec 6.5cm de longueur, 4 cm de largeur et 2cm d'épaisseur, il se divise en trois segment : corps, isthme utérin et col (s'ouvre dans le vagin).

- **Structure de l'utérus**

- Périmétriur : couche externe séreuse.

- Moymètre : couche intermédiaire.

- Endomètre : couche interne muqueuse.

- **Vagin :** c'est conduit musculo-membraneux, impair, médian, élastique et contractile, situé au niveau du petitbassin, entre la vessie et le rectum, et s'étend du col de l'utérus jusqu'à la vulve (Figure 1).

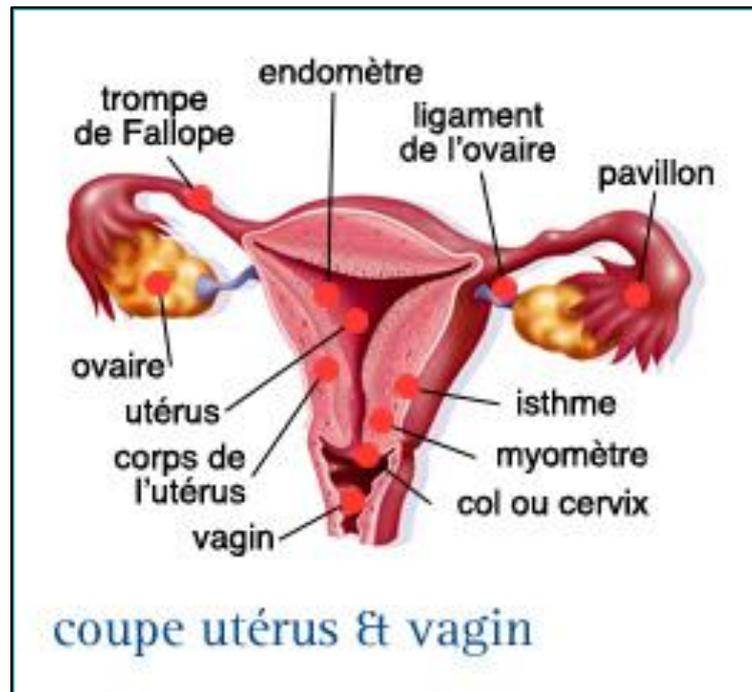


Figure 1 : Appareil reproducteur féminin (El hage, 2013).

➤ **L'ovaire :** L'ovaire est un organe du système reproducteur féminin qui produit des ovules. Une fois libéré, celui-ci se rend dans l'utérus par la trompe de Fallope, où il peut être fécondé par un spermatozoïde.

2- Les ovaires

Deux glandes symétriques de forme ovoïde, situés dans la grande cavité péritonéale, mais dépourvus de revêtement péritonéal. Reliés à la paroi lombaire par le ligament lombo-ovarien, qui contient les vaisseaux ovariens ; reliés à l'utérus par le ligament utéro-ovarien.

L'ovaire, ou gonade féminine, s'appelle aussi la glande sexuelle primaire (celle qui fabrique les gamètes) (Colvin *et al.*, 2013).

2-1- Anatomie de l'ovaire

Glande génitale paire de la femme, l'ovaire est un organe à la forme d'une amande, légèrement aplatie, qui présente un grand axe presque vertical légèrement oblique en bas et en dedans, de couleur blanche rosée, qui tranche nettement avec les formations de voisinage, sa consistance est ferme, mais très friable.

Sa surface est lisse chez l'enfant, irrégulière chez la femme en période d'activité génitale (les saillies correspondant aux follicules sous-jacents et les dépressions figurant les cicatrices post-ovulatoires), et à la ménopause, il prend un aspect scléreux.

L'ovaire mesure environ 4 cm de long sur 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur, son poids est de 6 à 8 grammes pendant la période d'activité génitale de la femme et de 1 à 2 grammes après la ménopause.

L'ovaire est constitué de :

- **Couche externe** : épithélium ovarien ;
- **Stroma** : forme 2 zones : zone corticale : contenant les follicules ovariens, et zone médullaire (Figure 2).

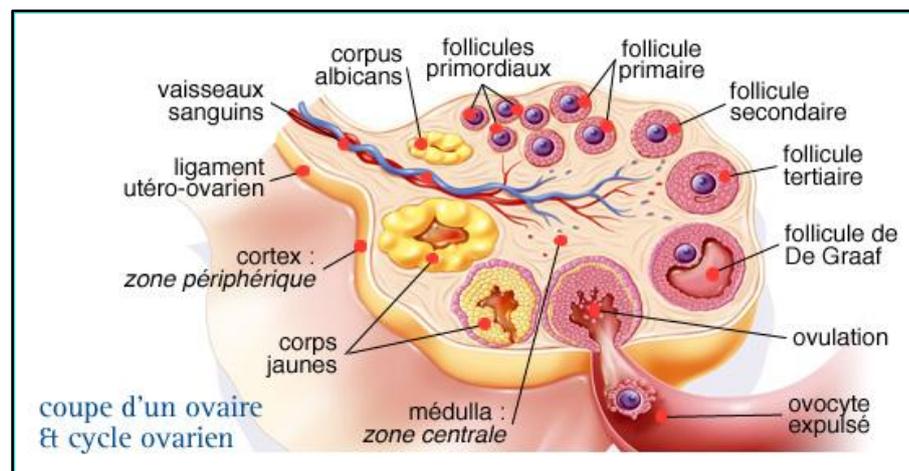


Figure 2 : Structure de l'ovaire (Bayoud, 2014).

2-1-1-Situation et rapports

Organe très mobile, sa situation est variable. L'ovaire est totalement dépourvu de péritoine et celui-ci s'interrompt au niveau de son bord antérieur. Latéralement l'ovaire se trouve derrière le ligament large et répond à la fosse ovarique. La face médiale est souvent recouverte par le mésosalpinx, qui se rabat en arrière avec les organes qu'il contient. Le bord antérieur donne attache au mésovarium et présente le hile de l'ovaire. Le bord postérieur est libre et longé souvent par la frange ovarique.

Le pôle supérieur de l'ovaire droit est proche de l'appendice vermiforme, le pôle inférieur est accessible au toucher vaginal ou rectal.

Les ovaires sont maintenus par trois ligaments :

-À son **extrémité supérieure**, le mésovarium se confond avec l'extrémité inférieure du ligamentombo-ovarien, moyen de fixation le plus important, trousseau fibromusculaire accompagnant les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire jusqu'au hile de l'ovaire.

-À son **extrémité inférieure**, le mésovarium se confond avec le ligament utéro-ovarien, qui relie le pôle inférieur de l'ovaire à la corne utérine.

-Le **ligament tubo-ovarien**, réunit le pôle supérieur de l'ovaire au pavillon de la trompe en longeant la frange ovarique (Figure 3).

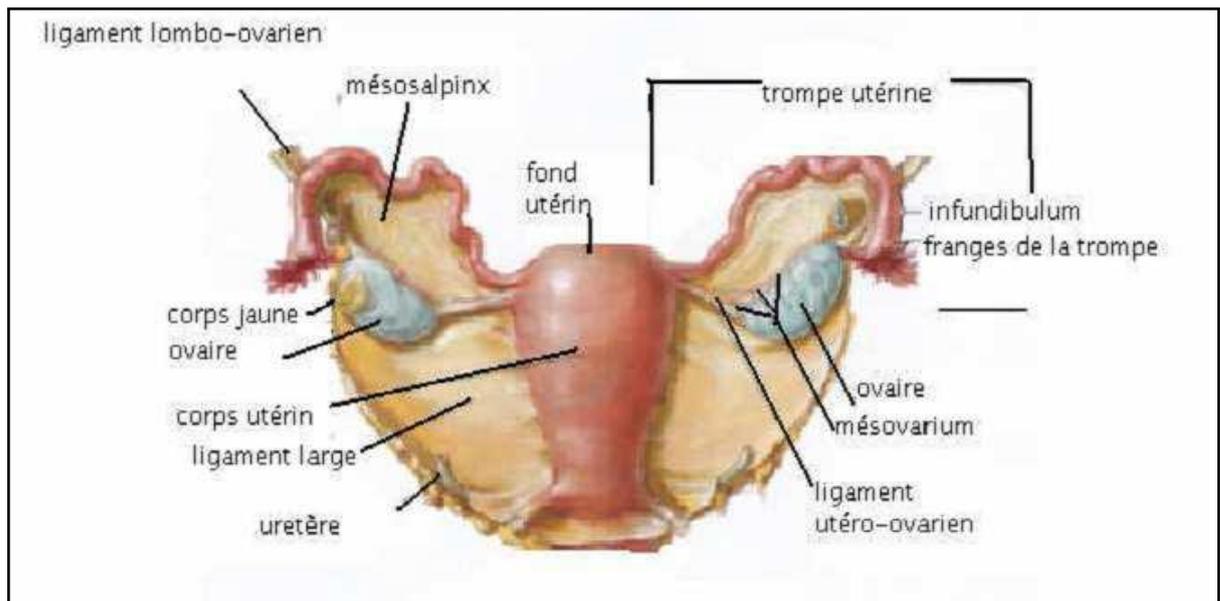


Figure 3 : Vue postérieure de l'utérus et les annexes (Netter *et al.*, 2006).

2-1-2- La vascularisation

La vascularisation artérielle est assurée par deux artères : artère ovarienne et l'artère utérine. L'artère ovarienne naît de la face antérieure de l'aorte abdominale au niveau de la 2^{ème} vertèbre lombaire, descend obliquement en bas et en dehors et croise en avant l'uretère avant de se diviser en deux branches. Ces branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère utérine pour former une arcade sous ovarienne. Les ovaires sont drainés par les veines ovariennes ; la veine ovarienne droite rejoint la veine cave inférieure et la veine ovarienne gauche rejoint la veine rénale gauche (Kamin *et al.*, 2003).

2-2- Fonctionnement des ovaires

Ces fonctions essentielles à la reproduction sont :

- **La fonction exocrine :** Consistant à libérer à chaque cycle menstruel un ovocyte ou ovule prêt à être fécondé. Le développement folliculaire aboutissant à l'ovulation est un phénomène épisodique cyclique permettant de la puberté à la ménopause environ 400 ovulations.
- **La fonction endocrine :** Permettant de produire les hormones stéroïdiennes dites sexuelles : essentiellement les œstrogènes et la progestérone ainsi que les androgènes. Ces hormones sont dérivées du cholestérol et diffusent facilement du fait de leur structure lipophile au travers des membranes cellulaires pour réagir directement avec des récepteurs intracellulaires. L'existence de cycles réguliers et harmonieux témoigne du bon fonctionnement de la mécanique ovulatoire et de l'intégrité anatomique, fonctionnelle et moléculaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Michèle Ferrieu-Garcia, 2017).

2-2-1-La folliculogénèse

La folliculogénèse correspond au processus exocrine par la croissance et la maturation folliculaire à partir de follicules primordiaux jusqu'à l'ovulation.

Plusieurs follicules grossissent mais un seul follicule cavitaire se développera jusqu'à la maturité, les autres qui avaient commencé à grossir dégénèrent. Le follicule mur libère son ovocyte : c'est l'ovulation.

La folliculogénèse se divise en quatre étapes :

1. l'initiation ou recrutement folliculaire.
2. la croissance basale jusqu'au stade prénatal.
3. la sélection et la dominance du follicule sélectionné.
4. La maturation (Bénard *et al.*, 2015 ; Bazot *et al.*, 2016) (Figure 4).

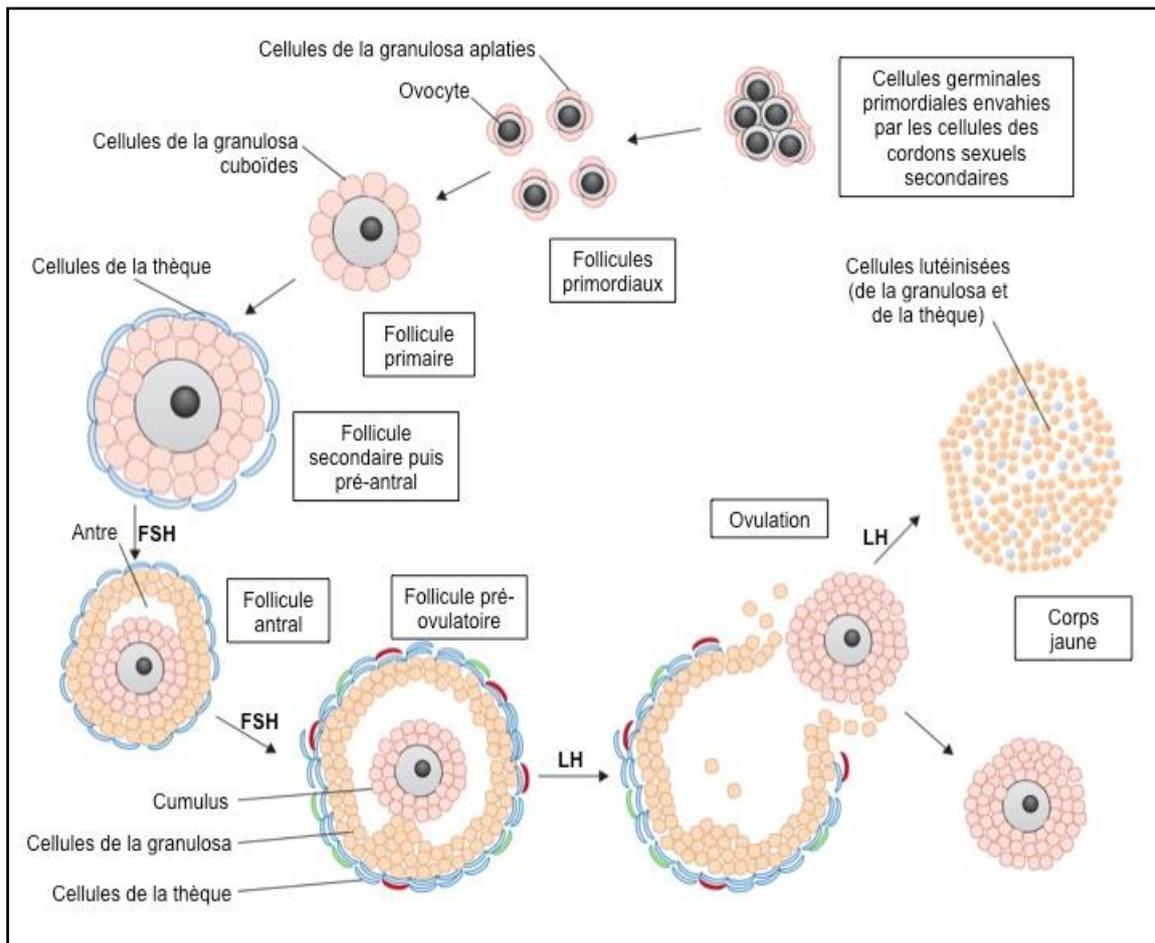


Figure 4 : Les différentes étapes de la folliculogénèse (Georges *et al.*, 2014).

✚ Les différents stades folliculaires

Le follicule c'est une cavité de l'ovaire dans laquelle se développe un ovule. Plusieurs millions de follicules ovariens sont présents dès la naissance, mais seuls 300 ou 400 d'entre eux parviendront à maturité. Dès la puberté, au début de chaque cycle menstruel chez la femme, seul un follicule grossit, saillie à la surface de l'ovaire et inhibe les autres qui dégénèrent. Son diamètre va passer de 40 μ m (est une unité de longueur du Système international d'unités (SI) à 22mm.

Il existe plusieurs types de follicules évolutifs, correspondant à différents stades de maturation. Ce sont chronologiquement :

- **Le follicule primordial** (35 μ m): Les cellules folliculaires forment une couronne de cellules aplaties qui entourent l'ovocyte.
- **Le follicule primaire** (environ 45 μ m): Les cellules folliculaires primaires forment une seule couche de cellules cubiques.

- **Le follicule secondaire** (50 à 180 μm): Les cellules folliculaires se sont multipliées pour former 4 à 5 couches de cellules qui constituent la granulosa
- **Le follicule tertiaire cavitaire ou antral** (200 μm à 10-12mm): la croissance devient importante. Une cavité apparaît au sein de la granulosa : des espaces remplis de liquide apparaissent entre les cellules de la granulosa puis convergent pour former une cavité unique : l'antrum.
- Début de formation du Cumulus oophorus et Corona radiata.
- **Follicule mature pré-ovulatoire ou follicule de De Graaf** (20 mm): Augmentation de la taille du follicule essentiellement par augmentation du volume de liquide folliculaire (antrum volumineux).
- **Le follicule déhiscent** : C'est l'image de la rupture du follicule mur. Le follicule vidé se transforme en corps jaune.
- **Les follicules involutifs** : La plupart des follicules subissent une involution : atrophie folliculaire (Ramé *et al.*, 2009) (Figure5).

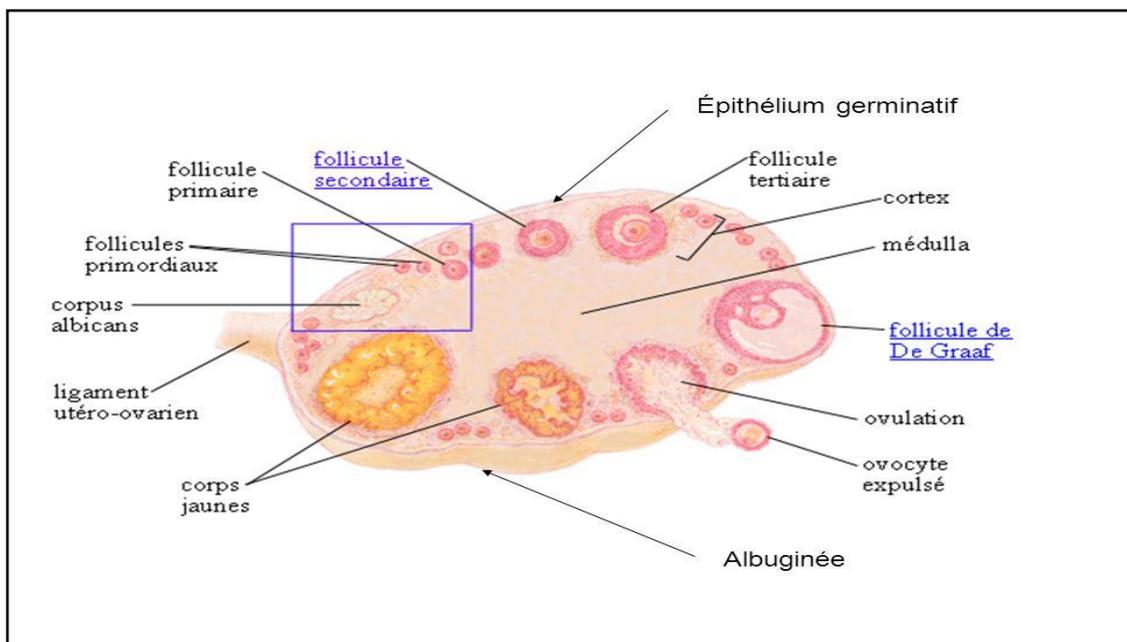


Figure 5 : l'ovaire à différents stades du cycle (Benjamin, 2001).

2-2-2-La stéroïdogénèse

La stéroïdogénèse correspond à la production d'hormones stéroïdes sexuelles par les ovaires et c'est une fonction endocrine. Cette production n'est pas exclusivement ovarienne car elle se produit à un moindre degré dans les surrénales, le foie et le tissu adipeux (Bazot *et al.*, 2016).

L'ovaire assure la sécrétion de 3 types d'hormones :

A- Les œstrogènes : sont des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol ; ils comprennent :

- ❖ l'œstrone (E1)
- ❖ l'œstradiol (E2)
- ❖ l'œstriol (E3)

Les œstrogènes sont produits par les ovaires, le placenta et en petite partie, par les surrénales. Ces hormones, indispensables à la fonction de reproduction, interviennent dans l'ovogenèse et la maturation du follicule, le développement des caractères sexuels secondaires de la femme, les poussées de croissance et l'activité des organes reproducteurs (Fang, 2001; Heath, 2008) (Figure 6).

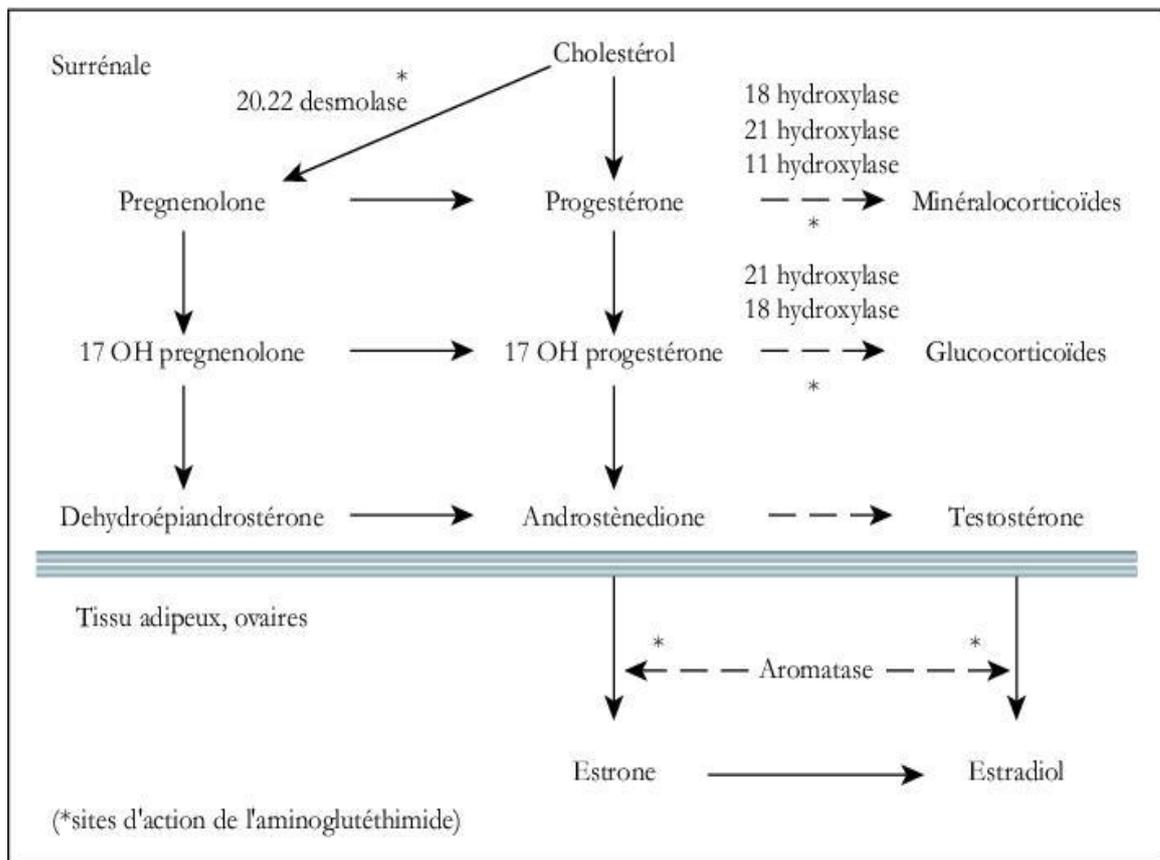


Figure 6 : Métabolisme des œstrogènes (V Diéras *et al*, 2004).

B-La progestérone : La progestérone est une hormone stéroïde sécrétée en deuxième phase du cycle ovarien essentiellement après l'ovulation, par le corps jaune (les cellules de la granulosa du follicule de De Graaf).

La progestérone est l'hormone de la gestation, importante dans la préparation et le maintien de la grossesse. Elle favorise la croissance de l'endomètre et des seins, entraîne des modifications du mucus cervical et inhibe l'activité musculaire de l'utérus (Brooker, 2001).

C-Les androgènes : Les principaux androgènes chez les femmes pré-ménopausées énumérés dans un ordre décroissant de concentration sérique sont les suivants :

- ❖ la déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS)
- ❖ la déhydroépiandrostérone (DHEA)
- ❖ l'androstènedione (A)
- ❖ la dihydrotestostérone (DHT) (Burger, 2002) (Figure7).

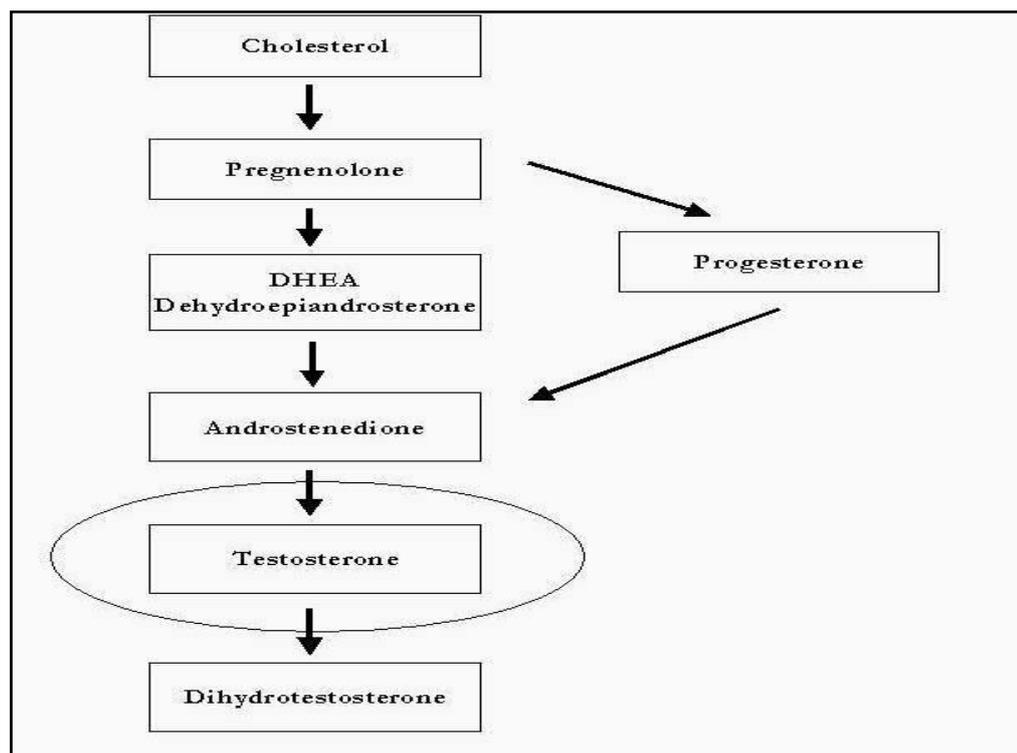


Figure 7 : Biosynthèse des hormones stéroïdes
(Brooker, 2001).

2-2-2-1-Les voies de la stéroïdogénèse sexuelle

A- Origine du cholestérol

Le cholestérol (27C), synthétise in situ (à partir de l'acétate) ou d'origine plasmatique (transporte par les lipoprotéines de basse densité ou LDL) est le précurseur des stéroïdes. Les cellules stéroïdiennes sont capables d'effectuer la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acétylcoenzyme A (CoA). Cependant cette capacité est limitée et les besoins de la cellule en cholestérol sont assurés par les esters du cholestérol véhiculés par les lipoprotéines de basse densité (LDL) (Gwynne *et al.*, 1982).

Le cholestérol synthétise in situ ou d'origine plasmatique est, soit estérifié a des acides gras par l'acyle cholestérol acyle transférase (ACAT) et stocke dans les globules lipidiques (liposomes) des cellules stéroïdogéniques, soit transporté jusqu'à la membrane interne des mitochondries ou va avoir lieu la première étape de la stéroïdogénèse (Figure 8).

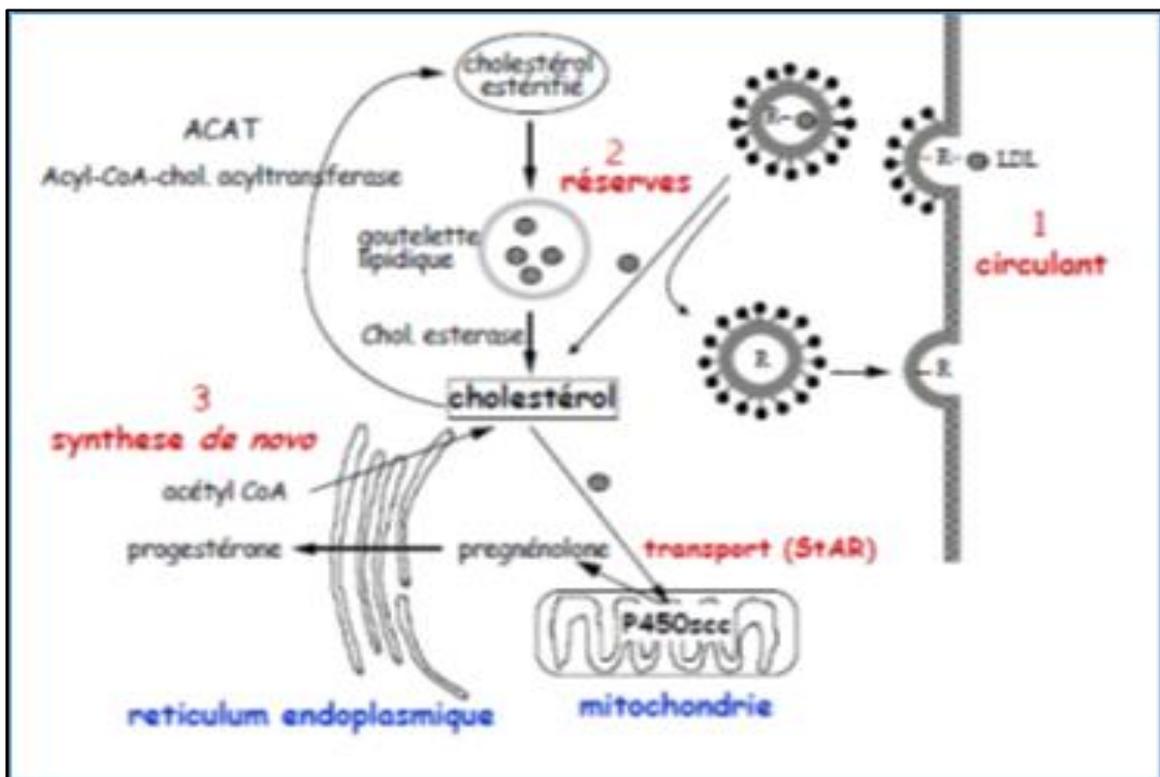


Figure 8 : La stéroïdogénèse (Gayrard, 2007).

B-Transformation du cholestérol

Le cholestérol est d'abord transformé en prégnénolone (21C) (progestatif est une hormone stéroïdienne) dans la mitochondrie. Les autres étapes ont lieu dans le réticulum endoplasmique. La transformation du cholestérol en prégnénolone est assurée par un complexe enzymatique comportant un cytochrome spécifique, le P-450_{sc} (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol cytochrome 450) Elle procède par l'introduction de deux groupements hydroxyle OH, hydroxylation en 20 α et 22 sur la chaîne latérale du cholestérol qui est alors accessible à une 20-22 desmolase qui rompent la chaîne latérale et libère la prégnénolone (Hall, 1986).

C- Biosynthèse des androgènes

La prégnénolone va donner de la progestérone par la déshydrogénation du 3 β - hydroxyle et l'isomérisation de la double liaison du cycle B C5-C6, vers le cycle A C4-C5, qui sont assurés par une enzyme : la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD).

La biosynthèse des androgènes est assurée par un complexe enzymatique qui comporte un Cytochrome spécifique, le P450-17 α (17 α -hydroxylase): l'hydroxylation en C17 de la prégnénolone par la 17 α -hydroxylase va donner la 17 α - hydroxyprégnénolone (Hall, 1986).

La dehydroépiandrostérone (DHA) est l'androgène obtenu à partir de la 17 α -hydroxyprégnénolone qui est découpée entre C17 et C20 et dont la fonction OH en C17 est oxydée pour donner une cétone. La 17 α -hydrox progestérone formée, soit à partir de la progestérone par hydroxylation en C17, soit par la déshydrogénation du 3 β -hydroxyle et l'isomérisation de la double liaison C5-6 en C4-5 de la 17 α -hydroxyprégnénolone qui est le précurseur du cortisol (glucocorticoïde). La DHA est oxydée et isomérisée en C4-5 pour donner de l'androsténédione, ce dernier est converti en testostérone par l'action d'une enzyme : la 17 β -HSD (17 β -hydrox stéroïde déshydrogénase) (Labrie *et al.*, 1997) (Figure 9).

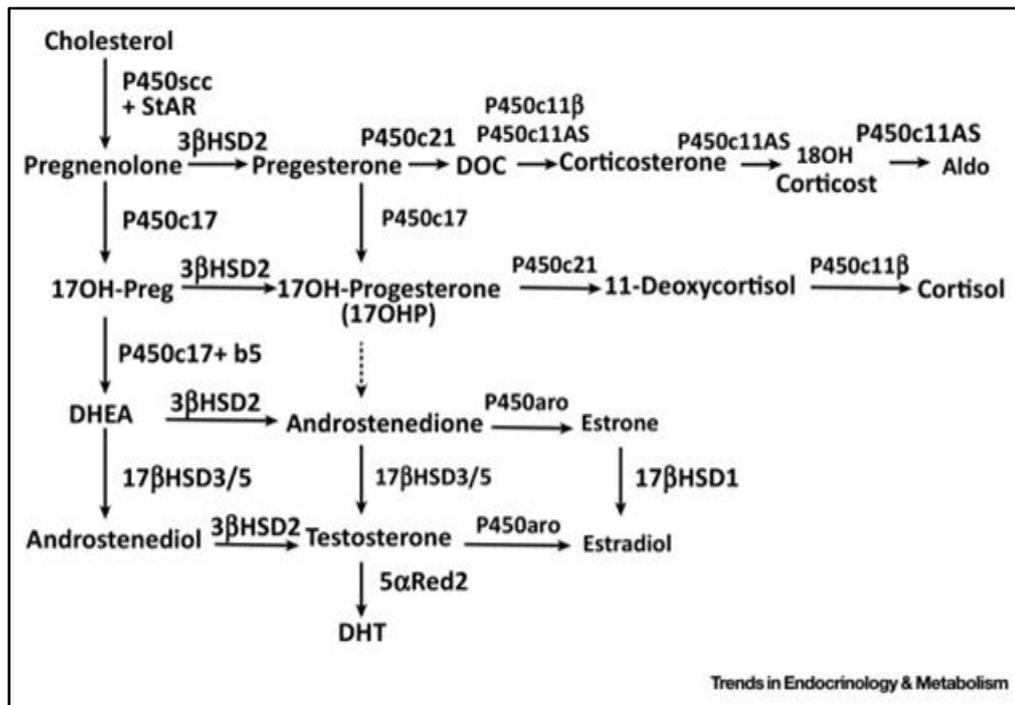


Figure 9 : Biosynthèse des androgènes (Burger, 2002).

D- Biosynthèse des œstrogènes

L'aromatase des androgènes en œstrogènes est assurée par le cytochrome P- 450aro. Elle comporte 2 hydroxylations du groupement méthyl en C19 et une hydroxylation sur le C3 suivies de la perte du carbone 19 et du réarrangement phénolique du cycle A. Les différentes glandes endocrines (corticosurrénales, ovaires, testicules) conduisent à des sécrétions hormonales différentes. Elles possèdent l'équipement enzymatique qui leur permet, par des étapes analogues, de réaliser la synthèse de stéroïdes actifs à partir de l'acétate (2C) en passant par le cholestérol (Hall, 1986 ; Lopès *et al.*, 2004) (Figure 10).

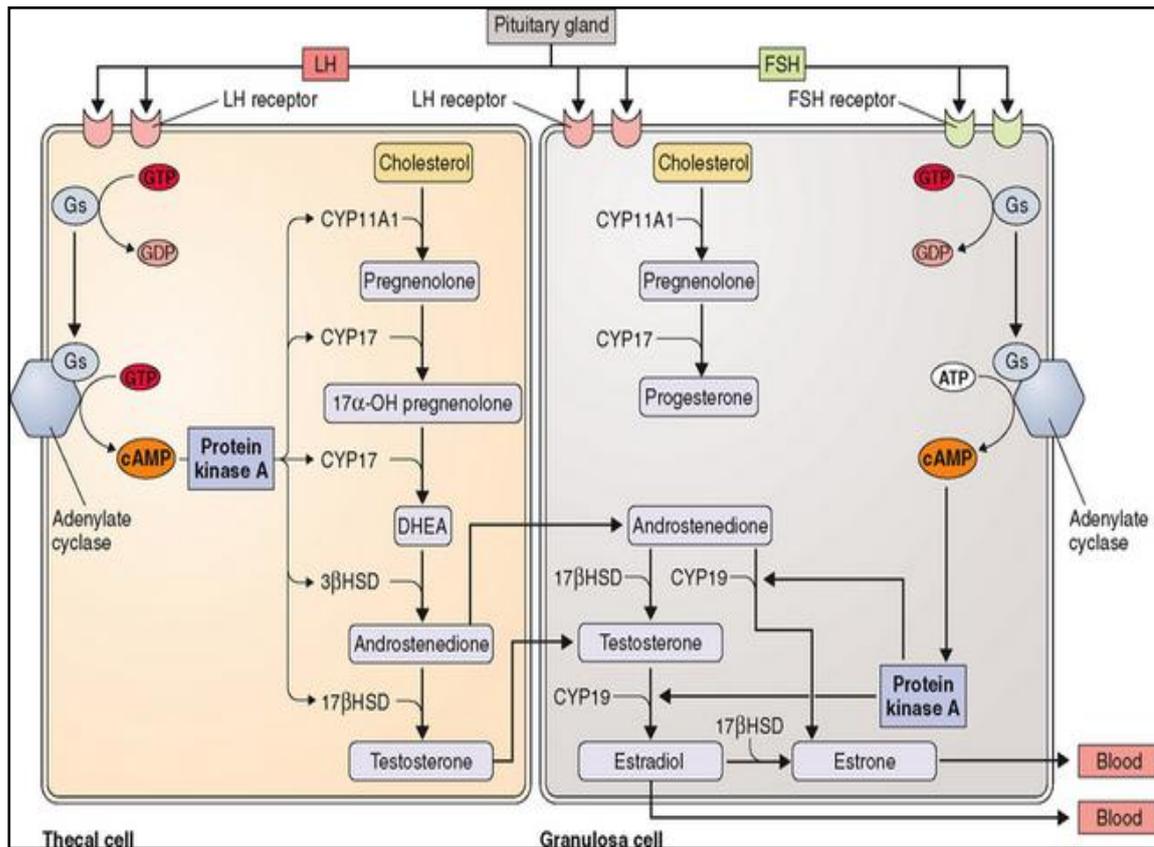


Figure 10 : Stéroïdogénèse des hormones ovariennes, structure, fonction, biosynthèse et mécanisme d'action (Lopès *et al.*, 2004).

2-3 Contrôle hypothalamo-hypophysaire des sécrétions ovariennes

2-3-1-Niveau hypothalamique

L'hypothalamus est une structure indispensable à la vie, située dans le cerveau. C'est un système intégrateur qui va recevoir, à la fois, des afférences neuronales, notamment du cortex, des afférences endocriniennes, notamment de la périphérie (venant des glandes endocrines) ainsi que des afférences métaboliques. Outre ces stimuli internes, on va avoir également des stimuli externes avec notamment le rôle de l'environnement (Lavoisier *et al.*, 2011) (Figure 11).

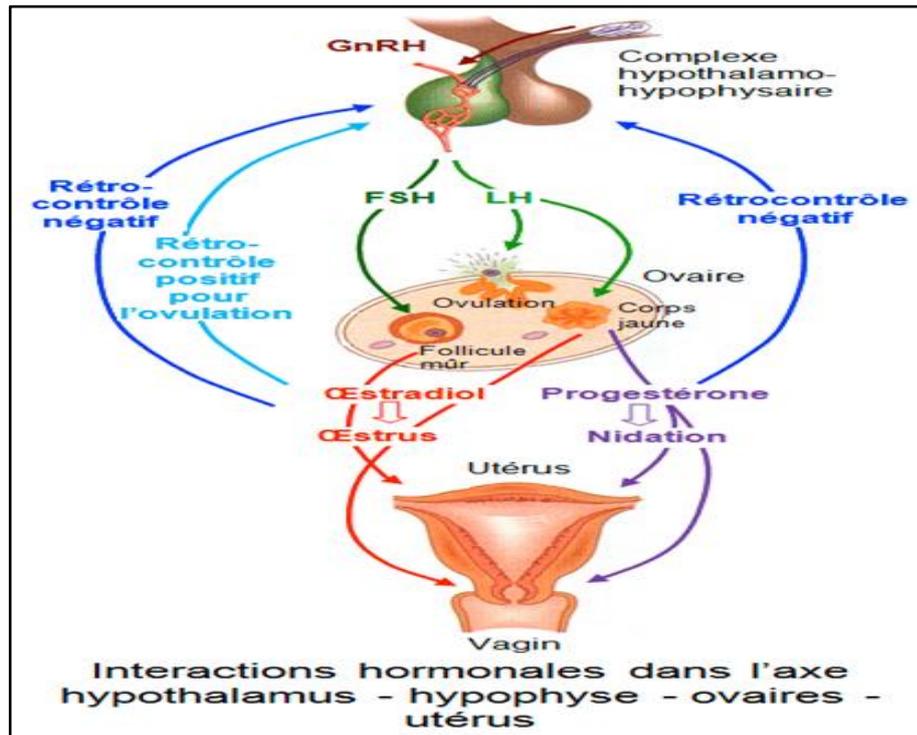


Figure 11 : Interaction hormonales dans l'axe hypothalamus-hypophyse-ovaires-utérus

(Philippe *et al.*, 2009).

A-Hormones de l'hypothalamus : Il ya deux types des hormones :

Libérines : sont des hormones actives comme : Somatocrine (GHRH), Thyroïdolibérines TRH, Gonadolibérine (Gn RH), Corticolibérine (CRH), Hormones de libération de la prolactine (PRH, TRH), CRH.

Inhibines : sont des hormones inhibine comme : Somatostatines (GHIH), PIH (l'hormone d'inhibition de la prolactine), Dopamine (Philippe *et al.*, 2009).

➤ GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone)

L'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires appelée aussi la libérine, gonadolibérine, ou encore LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone).

C'est une hormone peptidique (Figure 12) responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH (l'hormone folliculo-stimulante) la LH (l'hormone lutéinisante) (qui lui vaut son nom de LHRH) par l'anté-hypophyse, est une neurohormone, car ce sont des neurones de l'hypothalamus qui la synthétisent. Le gène du précurseur de la GnRH est situé chez l'Humain sur le chromosome 8.

La GnRH est un neurotransmetteur, une hormone produite dans un neurone spécifique et libérée à l'extrémité nerveuse. L'un des principaux domaines de production de la GnRH est la région préfrontale de la région de l'hypothalamus, qui contient la plupart des neurones qui sécrètent la GnRH. Les neurones de la GnRH prennent naissance dans le nez et migrent vers le cerveau.

Pyro- Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-CONH₂

Figure 12 : Structure de laGnRH

La GnRH stimule la synthèse et la libération des gonadotrophines FSH et LH au niveau de l'adénohypophyse, processus qui est contrôlé par la fréquence et l'amplitude des oscillations de GnRH, elles-mêmes contrôlées par la quantité d'hormones sexuelles dans le sang (testostérone pour l'homme, œstrogène et progestérone pour la femme). Ainsi, une seule hormone, la GnRH, contrôle un processus complexe permettant le développement d'un follicule ovarien, l'ovulation, et le maintien du corps lutéal (corps jaune) dans le cycle menstruel (cycle sexuel) chez la femme. Ces processus utilisent des rétro-contrôles positifs et négatifs (en fonction du taux de telle hormone dans le sang) pour réguler l'activité des pics de GnRH (Lavoisier *et al.*, 2011).

- **Mode d'action**

Les récepteurs de la GnRH (GnRHR) sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires (comme ceux des gonadotrophines) couplés à la protéine G se trouvent dans les membranes des cellules gonadotropes de l'hypophyse. Chez l'homme, il existe deux récepteurs :

Le récepteur 1 : est exprimé dans les cellules gonadotropes et régule essentiellement la synthèse et la sécrétion de LH et de FSH.

Le récepteur 2 : (dont on ne connaît pas le fonctionnement) est exprimé dans l'utérus et les ovaires (Knobil *et al.*, 1981).

L'hormone se lie à la protéine G qui active l'adénylcyclase. Elle catalyse la transformation d'ATP (L'adénosine triphosphate) en AMPc (adénosine monophosphate cyclique ou AMP cyclique) qui se fixe sur une PKA (protéine kinase A) pour la rendre active, cette PKA phosphoryle des protéines qui activent l'expression génique.

La libération de la GnRH a lieu dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, sans passer par la circulation générale, où elle atteint, plus rapidement et plus efficacement, les

récepteurs à la GnRH sur les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse, La sécrétion de la GnRH est modulée par de nombreux stimuli externes et internes.

kisséptine provoque une libération massive de GnRH qui stimule les gonatrophines (FSH et LH) (Knobil *et al.*, 1981) (Figure13).

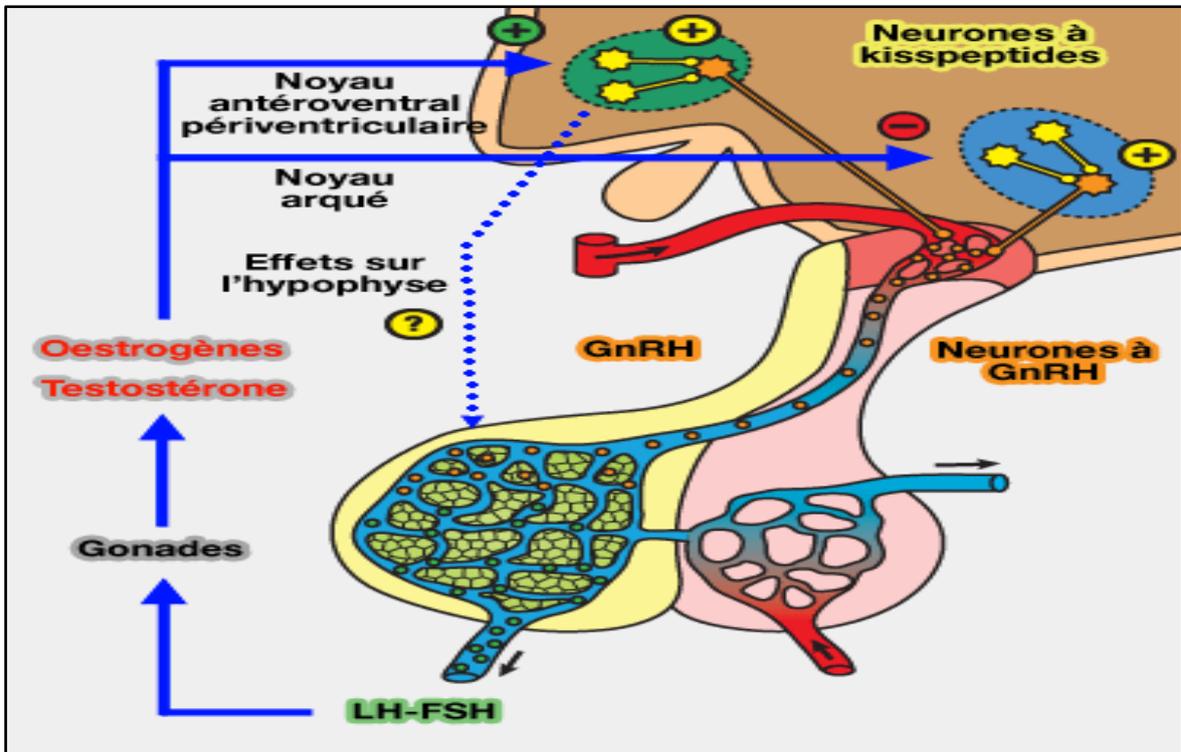


Figure 13 : Rétroactions des stéroïdes sexuels sur les neurones à GnRH via les kisséptines (Knobil *et al.*, 1981).

2-3-2-Niveau hypophysaire

L'hypophyse est une glande endocrine, se trouve dans une cavité osseuse, la fosse hypophysaire qui se situe dans l'os sphénoïde. Elle est protégée par la selle turcique, elle est reliée à une autre partie du cerveau appelée l'hypothalamus par une tige hypophysaire on sait que l'hypophyse est régulée par les hormones (neuro-hormones) émises par l'hypothalamus.

L'hypophyse est divisée en deux lobes : l'anté-hypophyse en avant, et la post-hypophyse en arrière (Deffieux X, Antoine J.-M, 2003).

A. La Post-Hypophyse : libère deux neurohormones :

1. L'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine).
2. L'ocytocine (OT).

B. Anté-hypophyse

L'anté-hypophyse (ou adénohypophyse ou hypophyse antérieure) est le lobe antérieur de l'hypophyse et fait partie de l'appareil endocrinien.

Sous l'influence de l'hypothalamus, l'anté-hypophyse produit et sécrète diverses hormones peptidiques qui régulent divers processus physiologiques, tels le stress, la croissance et la reproduction. Elle sécrète l'hormone de croissance (GH), la prolactine (PRL), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), la thyroestimuline (TSH), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), la mélanostimuline (MSH) (Philippe *et al.*, 2009).

B-1-FSH

C'est une hormone glycoprotéique sécrétée par l'hypophyse antérieure sous l'influence de l'hormone de relâche des gonadotrophines (GnRH) sécrétée par l'hypothalamus. La FSH est synthétisée et sécrétée par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure et régule le développement, la croissance, la maturation de la puberté et les processus de reproduction du corps. La FSH et l'hormone lutéinisante (LH) travaillent ensemble dans le système reproducteur.

- **Structure**

La FSH est un hétérodimère de glycoprotéine de 35,5 KDa, composé de deux unités polypeptidiques, alpha et bêta. Sa structure est similaire à celle de l'hormone lutéinisante (LH), de la thyroestimuline (TSH) et de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG). Les sous-unités alpha des glycoprotéines LH, FSH, TSH et HCG sont identiques et consistent en 96 acides aminés, alors que les sous-unités bêta varient (Pierce *et al.*, 1981).

Les deux sous-unités sont nécessaires pour l'activité biologique. La FSH possède une sous-unité bêta de 111 acides aminés (FSH β), qui confère son action biologique spécifique et est responsable de l'interaction avec le récepteur de l'hormone folliculo-stimulante. La partie sucre de l'hormone est liée de manière covalente à l'asparagine et se compose de N-acétylgalactosamine, de mannose, de N-acétylglucosamine, de galactose et d'acide sialique (Jiang *et al.*, 2012).

- **Role**

La FSH intervient dans la première phase du cycle ovarien, dite folliculaire. Durant cette phase qui débute au premier jour des règles et prend fin au moment de l'ovulation, l'hypothalamus sécrète une neurohormone, la GnRH. Va s'en suivre une réaction en chaîne :

La GnRH stimule l'hypophyse, qui en réponse va sécréter la FSH ; sous l'influence de la FSH, une vingtaine de follicules ovariens vont entrer en croissance ; ces follicules en maturation vont à leur tour sécréter des œstrogènes, responsables d'un épaissement de la muqueuse utérine afin de préparer l'utérus à recevoir un éventuel œuf fécondé ; au sein de la cohorte, un seul follicule, appelé follicule dominant, atteint l'ovulation. Les autres vont être éliminés lorsque le follicule dominant pré-ovulatoire est sélectionné, la sécrétion d'œstrogènes augmente fortement. Cette augmentation entraîne un pic de LH qui va déclencher l'ovulation : le follicule mature se rompt et libère un ovocyte (Philippe *et al.*, 2009).

- **Mode d'action**

- Les cellules de Sertoli qui synthétisent de nombreuses protéines différentes (jusqu'à 60 connues) associées à la fonction de la reproduction
- Les cellules de la granulosa où la FSH est primordiale pendant toute la croissance et la maturation des follicules ovariens
- Les cellules endothéliales des ovaires en petites quantités.

Les récepteurs de la FSH sont des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G. L'hormone se lie à la protéine G qui active l'adénylcyclase. Elle catalyse la transformation d'ATP en AMPc (adénosine monophosphate cyclique ou AMP cyclique) qui se fixe sur une PKA (protéine kinase A) pour la rendre active. Cette PKA phosphoryle des protéines qui activent l'expression génique (Deffieux X, Antoine J.-M, 2003) (Figure 14).

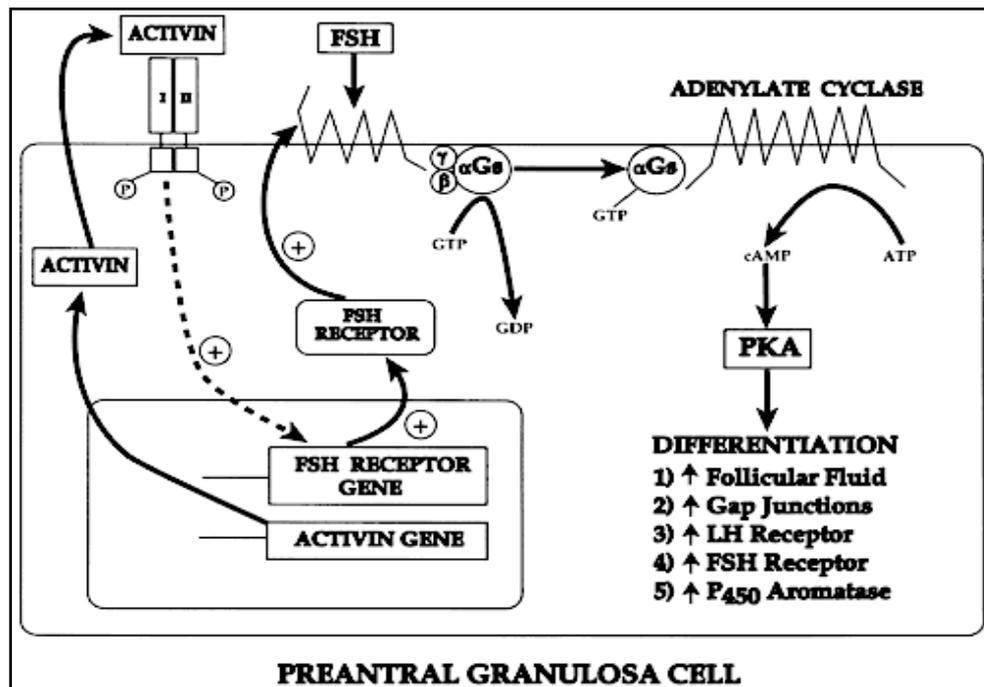


Figure 14 : Mode d'action d'hormone FSH (Jiang *et al.*, 2012).

B-2-LH

L'hormone lutéinisante (LH) aussi appelée chez le mâle ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone) est une hormone produite par les cellules gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. Une déficience en LH entraîne un manque d'hormones sexuelles.

- **Structure**

L'hormone lutéinisante est une glycoprotéine comprenant deux sous-unités (α et β) d'une masse totale de 28000 daltons. Chaque sous-unité présente une masse moléculaire d'environ 14000. Pour la sous-unité α , la partie glycanique (sucres) est constituée de deux chaînes N-saccharidiques de 2500 daltons chacune et la partie polypeptidique (92-96 acides aminés selon les espèces) présente une masse moléculaire d'environ 9000 daltons.

La sous-unité α est commune à plusieurs hormones glycoprotéiques comme la FSH, la TSH, et l'HCG.

La sous-unité β est responsable de la spécificité d'activité de l'hormone mais cette activité n'existe que si les deux sous-unités sont associées de manière non-covalente. La sous-unité β est constituée d'une chaîne d'environ 117-120 acides aminés (masse moléculaire d'environ 12 000) et d'une seule chaîne N-saccharidique d'environ 2500 (Deffieux X, Antoine J.-M, 2003).

- **Le rôle**

Le rôle essentiel de la LH est de déclencher l'ovulation qui survient entre 36 et 48 heures après le pic de LH. Le pic de LH, appelé aussi « décharge ovulante », est provoqué par un rétro-contrôle positif de l'œstradiol 17 Bêta. Le pic de LH responsable de l'ovulation survient lorsque la concentration d'œstrogènes plasmatiques sont entre 250-450 pg/ml (Métrologie-Physique Symbole du picogramme, unité de mesure de masse du Système international /ml est le symbole du millilitre, unité de mesure de volume), elle est en partie responsable de la maturation folliculaire (avec l'hormone FSH) et de la transformation du follicule rompu en corps jaune pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Après l'ovulation, elle est responsable, avec la FSH, de la sécrétion de progestérone et des œstrogènes par le corps jaune (Eyrolleset Marabout, 2015).

- **Mode d'action**

Les récepteurs à la LH se trouvent sur les cellules de Leydig qui synthétisent la testostérone ; Sur les cellules de la thèque interne du follicule pré-antral, puis sur les cellules de la granulosa du follicule pré-ovulatoire et enfin, sur les cellules lutéales du corps jaune et sur les cellules du tissu utérin

Les récepteurs de la LH, sont des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G. L'hormone se lie à la protéine G qui active l'adénylcyclase. L'adénylcyclase catalyse la transformation d'ATP en AMPc qui se fixe sur une PKA (protéine kinase A) pour la rendre active. Cette PKA phosphoryle des protéines qui activent la sécrétion des stéroïdes sexuels (Deffieux X, Antoine J.-M, 2003) (Figure 15).

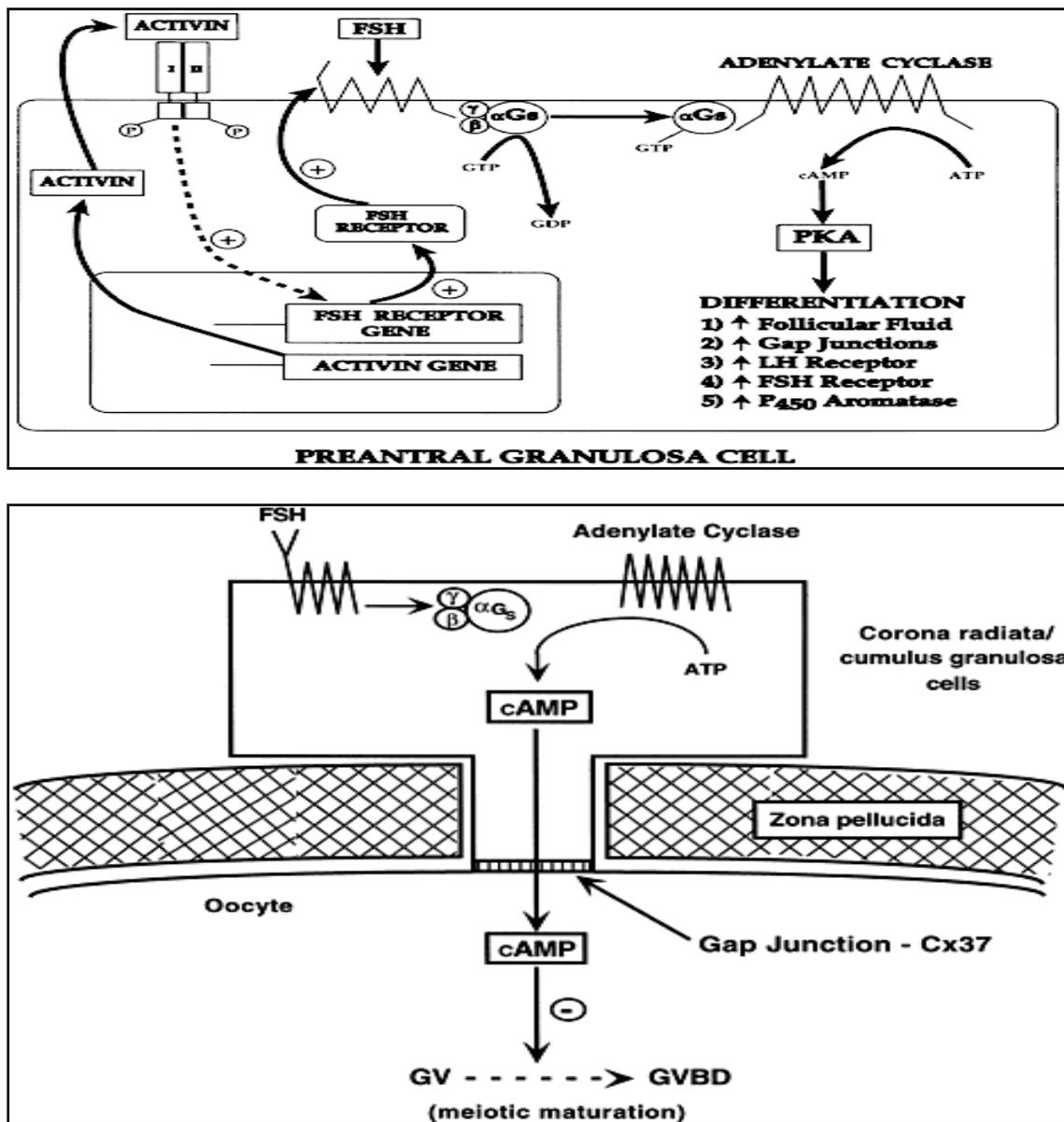


Figure 15 : Mode d'action d'hormone LH (Deffieux X *et al.*, 2003).

2-3-3- Niveau ovarien

La liaison GnRH aux cellules hypophysaires entraîne la libération d'hormone folliculo-stimulante et d'hormone lutéinisante, qui sont de nature glycoprotéique.

La FSH et la LH, deux hormones hypophysaires stimulent la production d'œstrogènes et de progestérone par les ovaires. La FSH intervient dans la maturation des follicules. Une brusque élévation de la concentration du taux de LH (pic de LH) en fin de phase folliculaire déclenche

l'ovulation et provoque la transformation du follicule rompu en corps jaune (Parker et Bloom, 2012) (Figure 16 et 17).

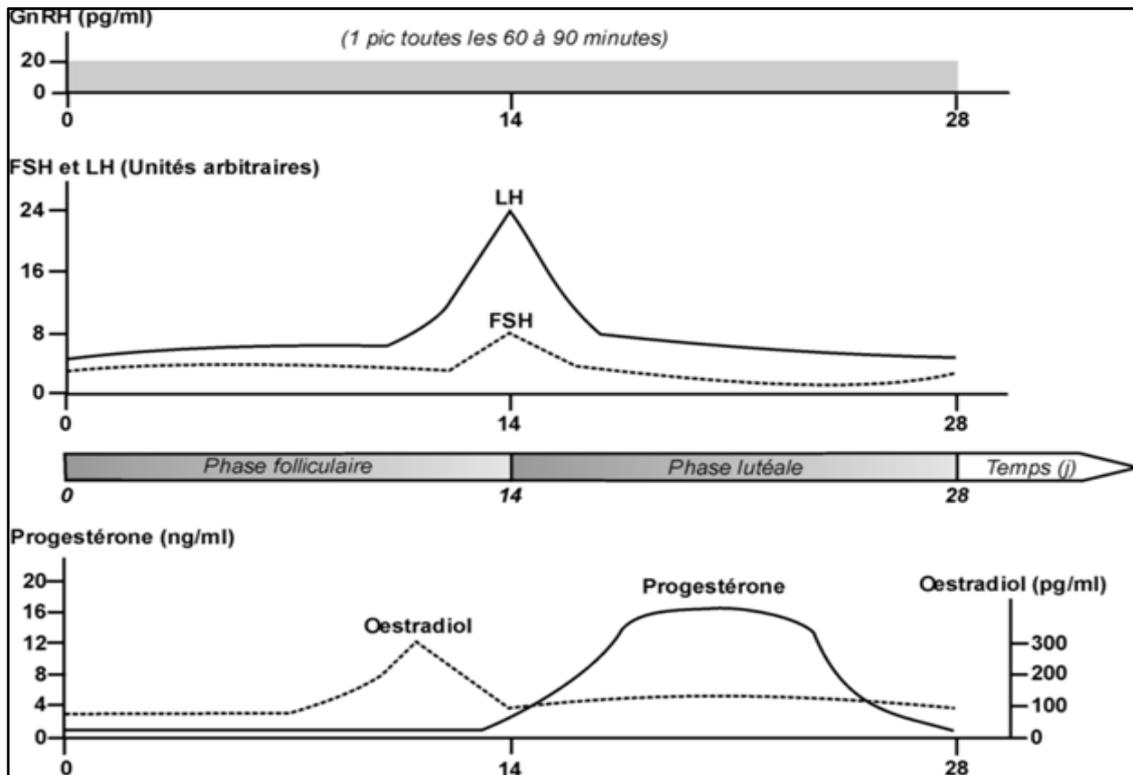


Figure 16 : FSH et la LH, stimulent la production d'œstrogènes et de progesterone par les ovaires (Inserm, 2011).

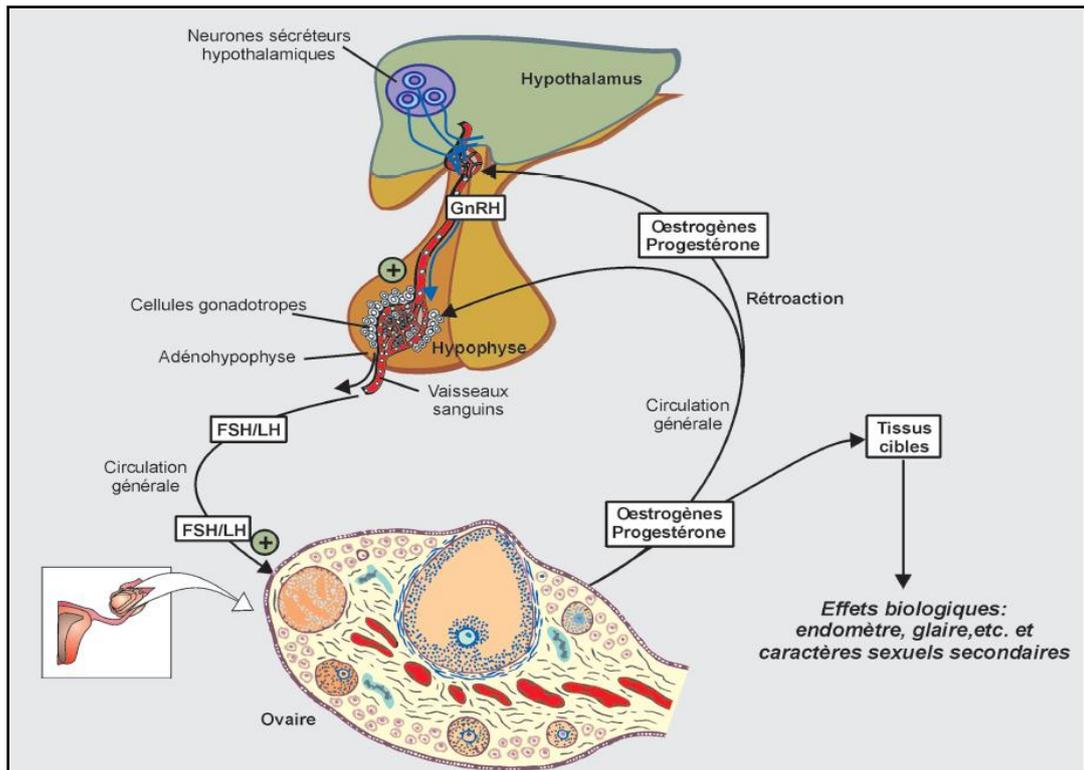


Figure 17 : Le complexe hypothalamo – hypophyse – gonade chez la femme (Inserm, 2011).

2-3-3-1- L’ovogénèse

L’ovogénèse c’est l’ensemble des phénomènes qui concourent à la formation des ovules. Issue d'une intense multiplication cellulaire, l'ovogonie entre dans une longue phase d'accroissement.

L'ovogénèse, qui débute dès la vie intra-utérine, comprend deux phases :

- Entre le 4^{ème} et le 7^{ème} mois de grossesse, les ovogonies, cellules d'origine des ovocytes, se multiplient, ce qui aboutit à la formation d'environ 300 000 ovocytes dits de premier ordre, contenant chacun 46 chromosomes. Ces ovocytes demeurent dans les follicules ovariens sans y subir de modification jusqu'à la puberté.
- À partir de la puberté, à chaque cycle menstruel, un ovocyte de premier ordre donne un ovocyte de second ordre, ou ovule, qui contient 23 chromosomes, car il a subi une division cellulaire particulière, la méiose. Cet ovule est expulsé chaque mois au moment de l'ovulation

S'il n'est pas fécondé, il dégénère ; s'il est fécondé, il achève sa transformation cellulaire et devient embryon à 46 chromosomes (les siens plus les 23 chromosomes du spermatozoïde) (Théron *et al.*, 2009) (Figure 18).

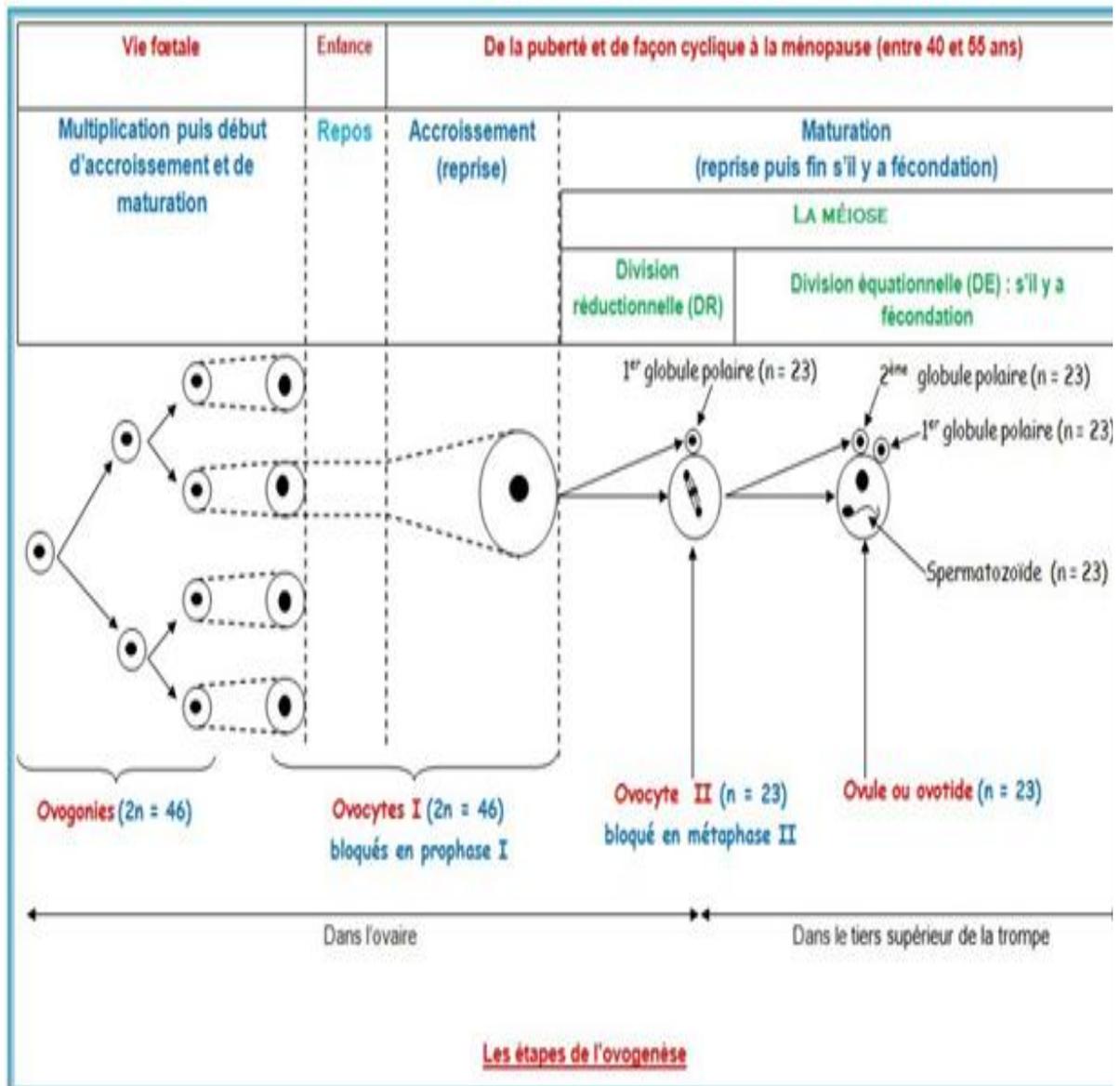


Figure 18 : L'ovogénèse (Théron *et al.*, 2009).

A- Le cycle ovarien normal

Le cycle ovarien peut donc être divisé en deux phases. La phase folliculaire pendant la première partie du cycle permet la croissance du follicule jusqu'à l'expulsion de l'ovocyte lors de l'ovulation aux alentours du 14^{ème} jour. La deuxième phase, de la fin de l'ovulation au début des règles, correspond à la phase lutéale (Raymond, 2013) (Figure 19).

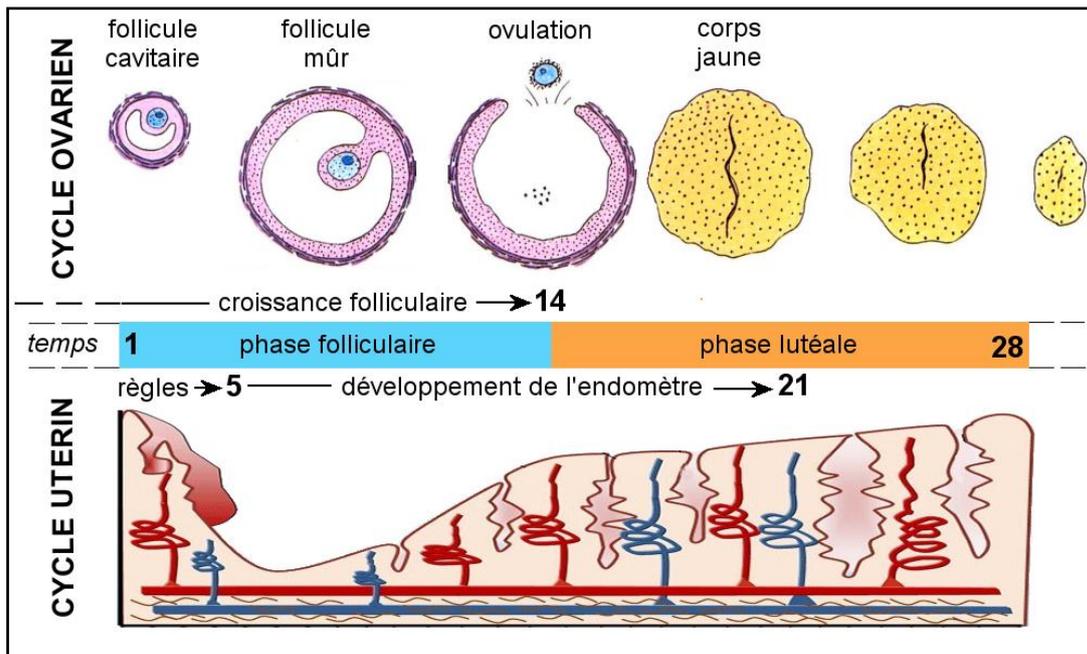


Figure 19 : cycle ovarien pendant les deux phases folliculaires et lutéales (Raymond, 2013).

A-1- Phase folliculaire

La formation des ovocytes débute bien avant la puberté, puisqu'un nouveau-né féminin est déjà doté de l'intégralité de son capital de cellules germinales femme jusqu'à la ménopause, indépendamment du cycle menstruel (Widmaier *et al.*, 2013).

La transformation d'un follicule primordial en follicule primaire puis secondaire s'effectue en plusieurs mois, sans stimulation nécessaire de la FSH ni de la LH (Merviel *et al.*, 2011).

Une période supplémentaire de 71 jours conduit le follicule secondaire jusqu'au stade pré-antral puis antral précoce.

Ces follicules mesurent à ce moment entre 2 et 5 mm et sont visibles en échographie. Pour environ 500 follicules primordiaux débutant leur développement, seule une dizaine d'entre eux parvient jusqu'au stade antral précoce.

Durant cette période, les cellules de la granulosa prolifèrent et deviennent cuboïdes. Elles se différencient et s'organisent en plusieurs couches concentriques : la thèque se situe au niveau de la couche externe du follicule, autour des cellules de la granulosa à proprement parlé, qui sont elles-mêmes séparées de l'ovocyte par la membrane pellucide. L'ovocyte augmente de taille tout au long de ce processus mais demeure bloqué en prophase de première division méiotique. Peu à peu, un espace rempli de liquide sécrété par les cellules de la granulosa apparaît pour former l'antrum (Widmaier *et al.*, 2013).

Au début de chaque cycle menstruel, de 10 à 25 de ces follicules pré-antraux et antraux précoces commencent à se développer en follicules antraux plus volumineux. C'est à partir de ce pool qu'est sélectionné le follicule ovulatoire dominant, appelé follicule De Graaf.

La thèque, richement vascularisée, se différencie en deux couches, l'une interne où s'établit la stéroïdogénèse, l'autre externe formée de cellules fusiformes en continuité avec le stroma avoisinant. Les cellules de la granulosa sécrètent des œstrogènes grâce à un système enzymatique (aromatase) permettant l'aromatation des androgènes fournis par la thèque. L'aromatase est sous la dépendance de la FSH, ce qui explique qu'à ce stade la sécrétion d'œstradiol soit encore faible. En effet, les cellules de la granulosa ne portent encore qu'un petit nombre de récepteurs à la FSH. C'est seulement au stade antral qu'apparaissent réellement les récepteurs à la FSH, et le follicule sélectionné est donc celui dont les cellules de la granulosa acquièrent le plus rapidement le plus grand nombre de récepteurs à la FSH. Cette sélection se fait généralement à la fin de la première semaine (Widmaier *et al.*, 2013).

Au-delà, l'œstradiol et la FSH agissent en synergie pour augmenter à la fois le nombre de cellules de la granulosa et le nombre de récepteurs à la FSH, conduisant le follicule sélectionné à augmenter de taille sous l'effet de la multiplication cellulaire et de l'accumulation de liquide dans l'antrum. L'augmentation du nombre de récepteurs à la FSH et de leur affinité, et la vascularisation périfolliculaire importante dans le follicule sélectionné permettent d'expliquer sa croissance ultérieure malgré la baisse de 50% de la sécrétion de FSH. Cette chute de la sécrétion de FSH, liée à la sécrétion d'inhibine et d'œstradiol par le follicule en croissance, entraîne l'arrêt du développement des autres follicules. Ce processus dégénératif est appelé atresie. C'est un exemple de mort cellulaire programmée ou apoptose. Les ovocytes contenus dans ces follicules en dégénérescence meurent également (Merviel *et al.*, 2011).

L'ovocyte sélectionné augmente de taille en deux phases, d'abord rapide jusqu'à la formation de l'antrum, puis plus lente jusqu'à l'ovulation. Sa taille passe de 30-35 μm à 120 μm . Sa croissance est directement liée au nombre de cellules de la granulosa qui l'entourent, ces dernières ayant un rôle à la fois protecteur et métabolique pour l'ovocyte. Par exemple, les cellules de la granulosa augmentent le taux de glutathion ovocytaire, nécessaire à la décondensation du sperme, la formation du pronucléus mâle, la protection de l'ovocyte contre le stress oxydatif et l'apoptose, et qui permet plus tard l'obtention d'embryons au stade blastocyste. De plus, les cellules de la granulosa interviennent dans le métabolisme du glucose en fournissant à l'ovocyte le pyruvate nécessaire à sa maturation. La maturation ovocytaire, cytoplasmique et nucléaire, est sous la dépendance de multiples facteurs de croissance (EGF (Epidermal growth factor, ou facteur de croissance épidermique), FGF (Fibroblast growth factor, ou facteur de

croissance des fibroblastes) ,IGF-1(Insulin-like growth factor),ou facteur de croissance analogue à l'insuline de type1) ,TGF- β (Transforming growth factor β , ou facteur de croissance de différenciation β), Kit ligand, inhibine et activine) (Merviel *et al.*, 2011) (Figure 20).

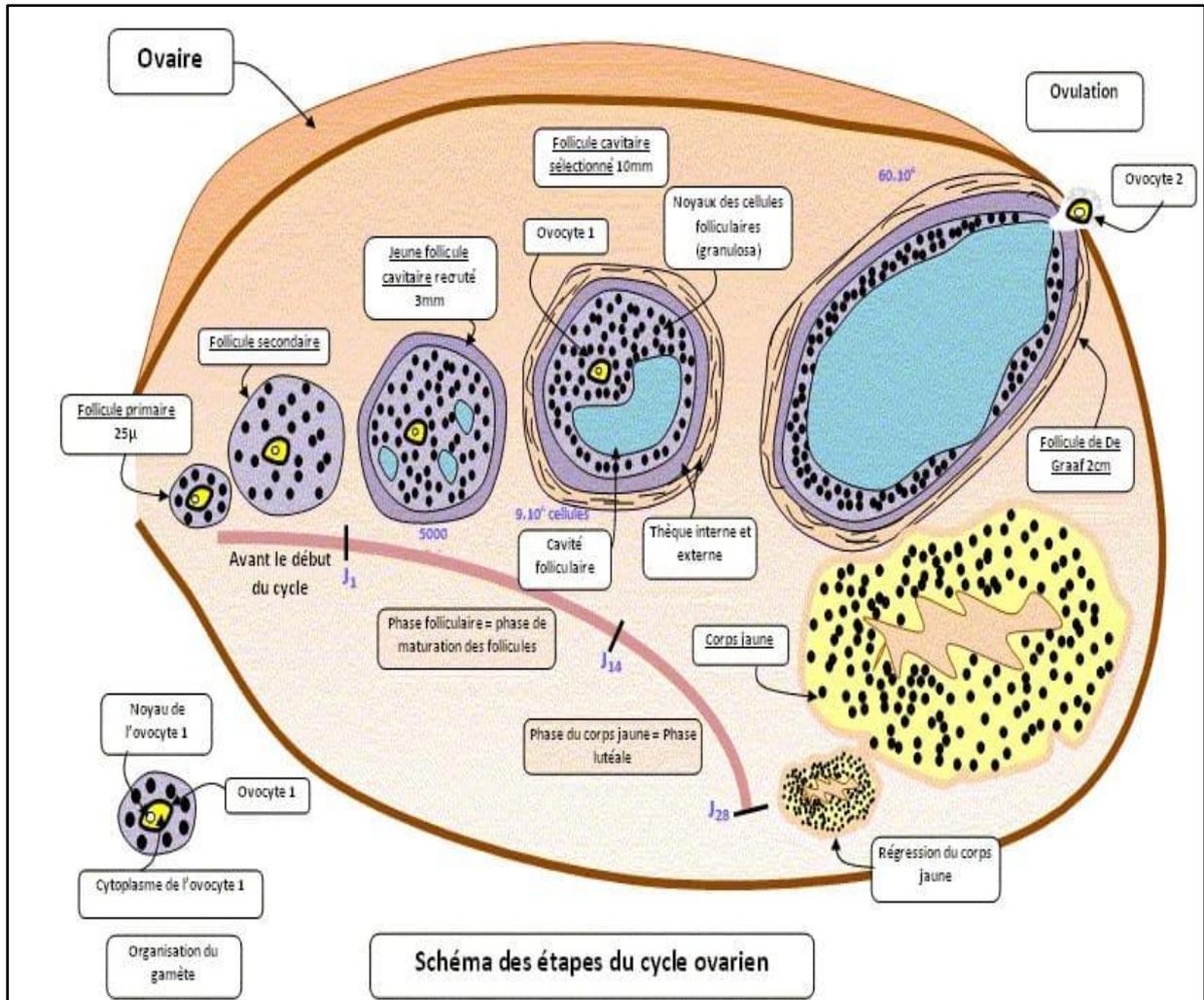


Figure 20 : les étapes de cycle ovarien (Hennebicq, 2012).

A-2- Ovulation

Lorsque le follicule de De Graaf est mature, les couches de cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte forment un monticule qui fait saillie dans l'antrum et est appelé cumulus oophorus. Sous l'influence du pic de LH, aux alentours du 14^{ème} jour du cycle, le cumulus se sépare de la paroi du follicule et flotte librement dans le liquide antral. L'ovocyte quitte alors la phase d'arrêt méiotique et achève sa première division méiotique pour devenir un ovocyte de deuxième ordre. À ce stade-là, le follicule est très volumineux (diamètre de 1,5 cm (est le symbole du centimètre, une unité de longueur valant un centième de mètre) et fait saillie à la surface de l'ovaire sous l'effet du pic de LH, les différentes couches de la thèque se rompent par

action d'enzymes protéolytiques (plasmine). De plus, des phénomènes contractiles dans la région de la thèque externe apparaissent, sous la dépendance du système nerveux autonome. Le follicule de De Graaf s'ouvre alors et libère l'ovocyte fécondable en périphérie de l'ovaire, en direction de la trompe de Fallope (Widmaier *et al.*, 2013).

A-3- Phase lutéale

Après expulsion du liquide antral et de l'ovule par le follicule de De Graaf, celui-ci s'affaisse autour de l'antrum et se transforme rapidement. La distinction entre cellules de la granulosa et de la thèque s'estompe, et ces cellules prennent toutes le nom de cellules lutéales (Widmaier *et al.*, 2013). Ces dernières sont envahies par les vaisseaux sanguins, s'hypertrophient et deviennent essentiellement sécrétoires.

Approximativement 30% des cellules du corps jaune sont des cellules sécrétoires stéroïdogènes. Les petites cellules lutéales dérivent probablement des cellules de la thèque interne et produisent des androgènes et de la 17 α -hydroxyprogestérone (17 α -OHP). Les grandes cellules lutéales dérivent probablement, quant à elles, des cellules de la granulosa et sécrètent à la fois de la progestérone et de l'œstradiol à partir des précurseurs androgéniques.

La structure glandulaire ainsi formée est appelée corps jaune. Sa principale fonction est de sécréter des œstrogènes, de la progestérone et de l'inhibine sous l'effet de la LH.

Le corps jaune mature est également constitué d'environ 30 à 40 % de cellules endothéliales.

Les cellules endothéliales vasculaires connaissent en effet une intense période de prolifération au début de la phase lutéale, sous l'influence de dheasF (vascular endothelial growth factor), ce qui permet la mise en place d'un riche réseau capillaire. Cette vascularisation est essentielle à l'approvisionnement du corps jaune en gonadotrophines et en substrats d'origine plasmatique comme les lipoprotéines nécessaires à la production de progestérone. Elle permet également la diffusion, dans la circulation générale, des produits du corps jaune, principalement les hormones stéroïdiennes (Devoto *et al.*, 2009) (Figure 21).

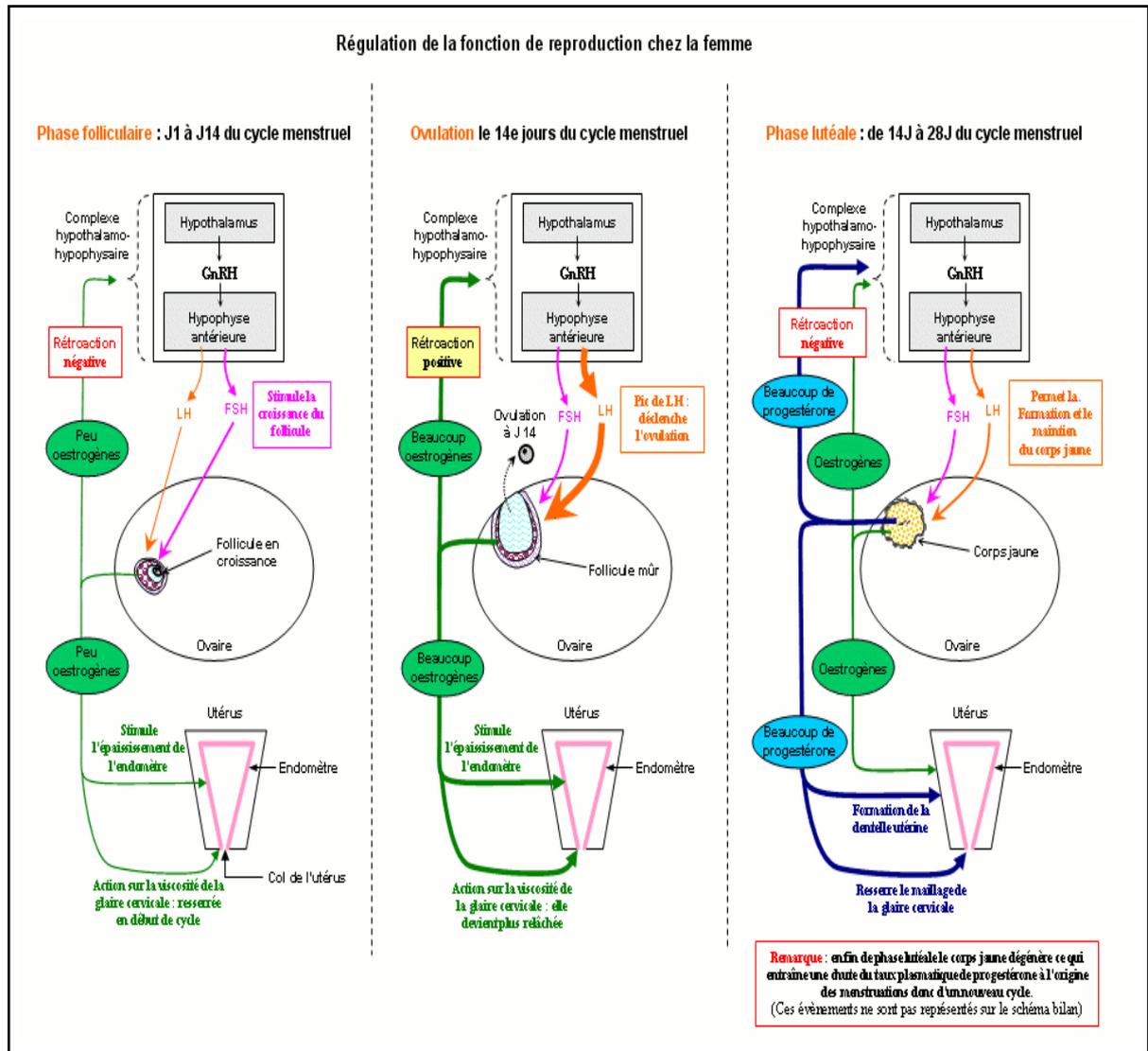


Figure 21 : contrôle du cycle ovarien (Devoto *et al.*, 2009).

2-3-4-Niveau utérine

A- Le cycle menstruel

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation et survenant le plus souvent de façon périodique.

La manifestation la plus visible de ces modifications est la menstruation. Le cycle menstruel commence à la puberté et se termine à la ménopause par épuisement des follicules ovariens et par augmentation de résistance des follicules ovariens à l'action des gonadotrophines.

Une jeune fille est ménarche en moyenne à l'âge de 12 ans. Il existe de grandes variations familiales. Ce cycle est contrôlé par des hormones. Sa durée de référence est de 28 jours pour les femmes des pays occidentaux mais ne constitue qu'une moyenne commode (28 jours = 4 semaines) et ne représente ni la moyenne, ni le mode de sa distribution dans le monde.

On accorde un caractère pathologique à des durées de plus ou moins 4 jours. La durée des menstruations (règles) est de 4 à 6 jours (Sultan, 1999) (Figure 22).

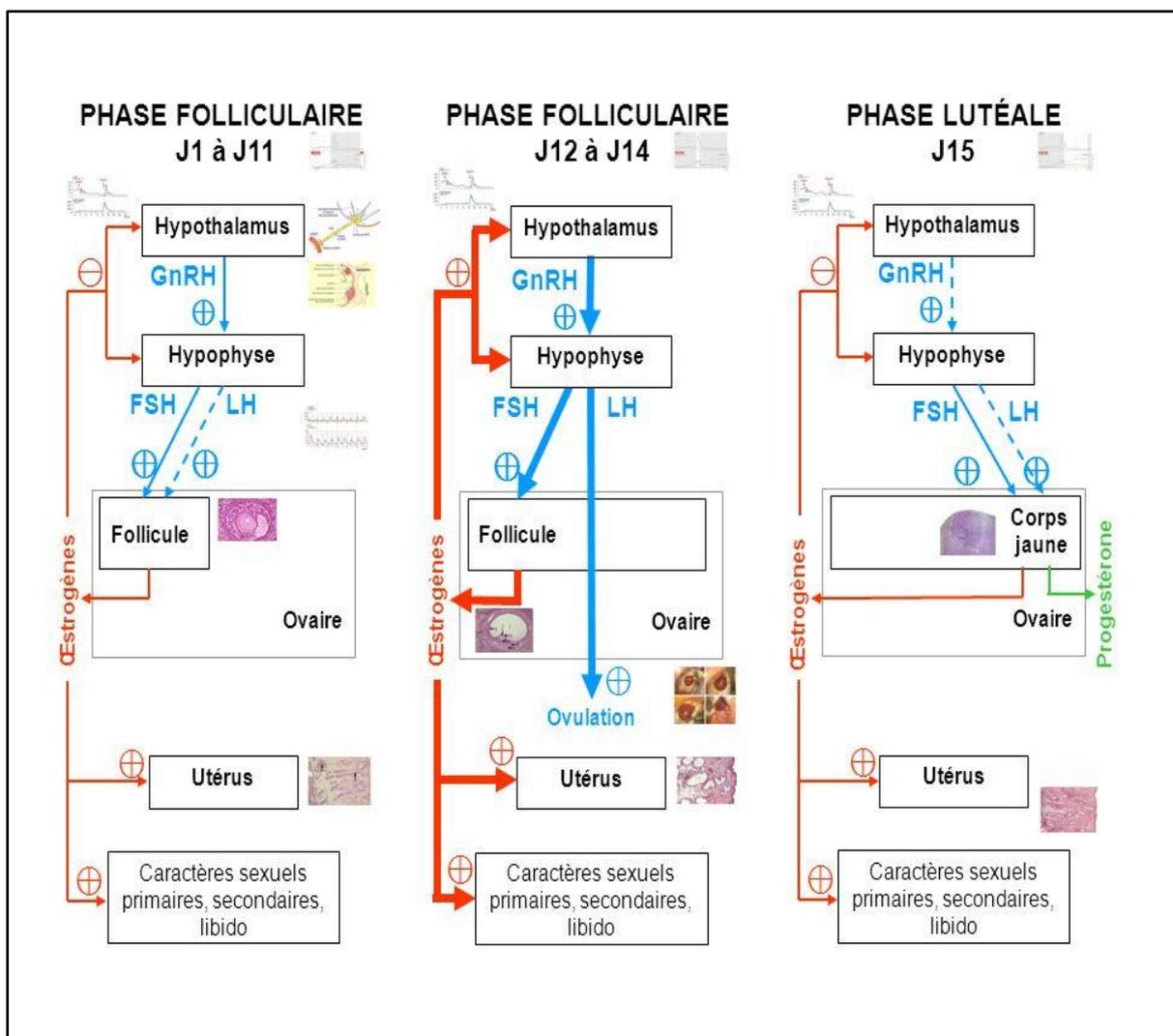


Figure 22 : Régulation hormonal de cycle menstruel : rôle des hormones hypophysaire et ovarien (Sultan, 1999).

➤ **Première partie du cycle**

Au cours de la première partie du cycle qui dure 14 jours environ, l'ovaire est stimulé par la FSH, ce qui fait mûrir des ovocytes. L'ovaire gonfle à peine, mais surtout chaque ovocyte en périphérie de l'ovaire grossit. Il arrive un moment où l'un des ovocytes parmi le million que contient l'ovaire, va être prêt à être émis (Chaine, 2019).

➤ **Le 14^{ème} jour**

Le 14^{ème} jour du cycle, parfois plus tôt, parfois plus tard selon les femmes et selon leur âge, une autre hormone, la LH va provoquer l'ovulation, c'est à dire la libération par l'ovaire d'un ovule mûr, prêt à être fécondé. Cet ovule en périphérie de l'ovaire va alors tomber dans l'ampoule qui est une sorte de réceptacle qui entoure l'ovaire, un peu comme une main qui tient une pomme. L'ovule recueilli par l'ampoule descend dans les trompes de Fallope vers l'utérus. Pendant ce temps-là, la petite enveloppe microscopique qui protégeait l'ovule au sein de l'ovaire va se transformer en corps jaune. Le rôle de ce petit tissu est de fabriquer de la progestérone qui sert à favoriser le développement de l'ovule si celui-ci venait à rencontrer un spermatozoïde (Chaine, 2019).

➤ **Les 14 derniers jours du cycle**

Ce sont des jours où l'ovaire attend une réponse de l'utérus : grossesse ou pas grossesse ?

- S'il y a fécondation d'un ovule par un spermatozoïde, l'œuf va se nider dans la muqueuse de l'utérus. La zone de contact entre l'œuf et l'utérus a un nom bien connu : le placenta .
- Le placenta va informer l'ovaire qu'il y a bien une grossesse en cours en fabriquant des bêta HCG (Hormone chorionique gonadotrope) qui vont stimuler le corps jaune, lequel produira encore plus de progestérone.
- Cet engrenage fait que la grossesse non seulement se poursuit.
- S'il n'y a pas de fécondation, il n'y aura pas de placenta, donc pas de bêta HCG. Le corps jaune n'étant plus stimulé va donc cesser de fabriquer de la progestérone et va peu à peu s'étioler et disparaître. La muqueuse de l'utérus elle aussi va s'atrophier et tomber un peu comme une peau morte, entraînant du sang avec elle : ce sont les règles.
- Un nouveau cycle de stimulation attend l'ovaire à nouveau (Chaine, 2019) (Figure 23).

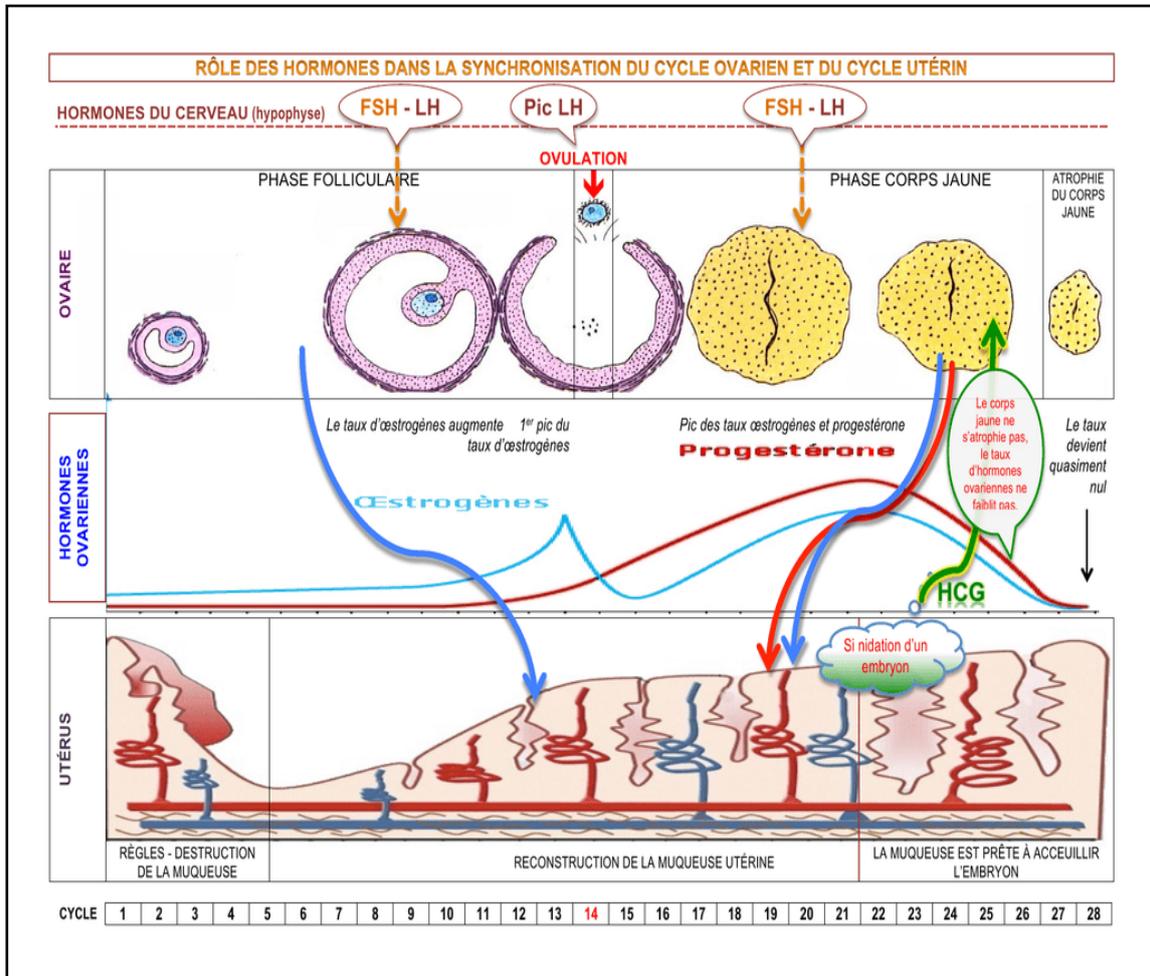


Figure 23 : Le cycle menstruel (Erwan Le fol, 2009).

Chapitre II
La physiopathologie
des ovaires

Chapitre II : Les pathologies des ovaires

1-Pathologies des ovaires

L'ensemble des maladies qui touchent l'ovaire sont : les kystes ovariens, le cancer de l'ovaire et les anomalies du fonctionnement de l'ovaire.

Un kyste ovarien est une poche de liquide entourée d'une membrane, qui se développe au sein d'un ovaire. Ils sont bénins dans la grande majorité des cas. Les kystes de l'ovaire peuvent être fonctionnels ou organiques. La forme la plus fréquente, qui survient chez les jeunes femmes est le kyste fonctionnel. Les kystes fonctionnels sont dus à des perturbations hormonales, qui entraînent la transformation d'un follicule en kyste. Lorsque les tumeurs se développent au sein du tissu ovarien, on parle de kystes organiques. Ils sont plus fréquents chez les femmes ménopausées (Figure 24 B).

Les cancers de l'ovaire se forment dans les tissus de l'ovaire. La plupart de ces cancers, les carcinomes épithéliaux, commencent dans les cellules de la surface de l'ovaire ou au niveau des cellules germinales. Ils passent souvent inaperçus, jusqu'à ce qu'ils se répandent dans le bassin et l'abdomen. A ce stade tardif, le cancer de l'ovaire est plus difficile à traiter et est souvent fatal.

L'insuffisance ovarienne prématurée est une anomalie du fonctionnement qui se caractérise par une absence de règles. Elle est due à un niveau bas d'œstrogène et à un taux élevé de gonadotrophine qui entraîne des symptômes de ménopause chez les femmes de moins de 40 ans (Eymard, 2014) (Figure 24 A).

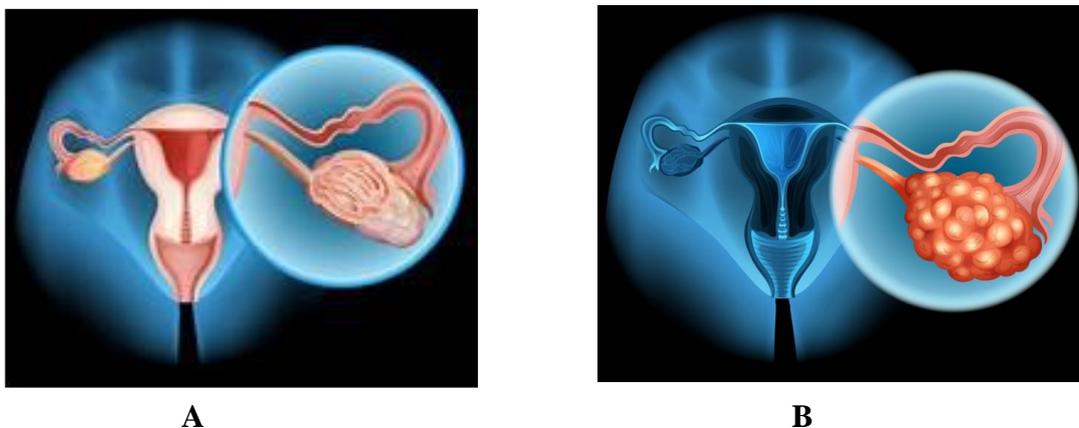


Figure 24: les maladies des ovaires cancer et kyste (Eymard, 2014).

1-1-Les kystes ovariens

Le kyste ovarien est une pathologie féminine fréquente le plus souvent bénigne qui peut toucher toutes les femmes à tout âge. D'après les chiffres de l'Assurance maladie, entre 5 et 7% des femmes vont développer au moins une fois dans leur vie un kyste ovarien.

On distingue deux types de kystes : **Les kystes dits fonctionnels** et **Les kystes organiques** (Horde, 2019) (Figure 25).

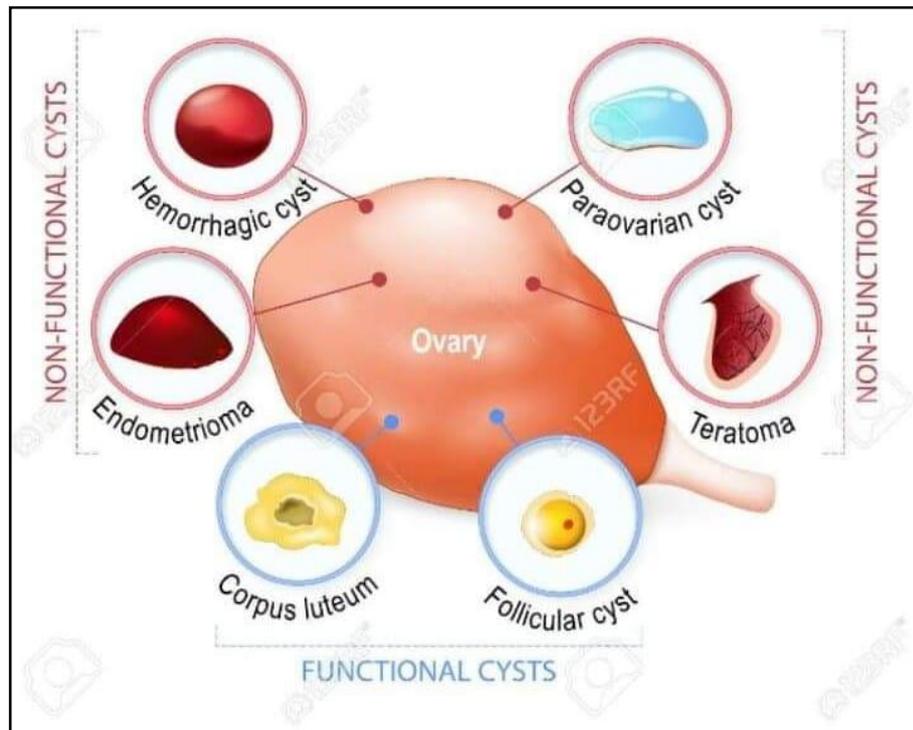


Figure 25 : les types des kystes ovariens (Horde, 2019).

Dans 50% des cas, le kyste ovarien peut rester à l'état latent, sa présence étant décelée lors d'un examen clinique ou d'une échographie pour une autre raison.

Dans les autres cas, plusieurs signes, souvent douloureux, peuvent se manifester tels que :

- Des douleurs pelviennes (dans la partie inférieure du bassin) modérées, d'un seul côté du corps, donnant l'impression d'une pesanteur ;
- Des métrorragies (saignement génital survenant en dehors des règles) ;
- Une pollakiurie (envies fréquentes d'uriner avec émission de petites quantités d'urine) ;
- Des troubles digestifs par compression (Eymard, 2014).

1-1-1-Les kystes dits fonctionnels

Les kystes de nature fonctionnelle sont les plus fréquents, avec une prévalence de 20% chez les femmes en période d'activité génitale et 5% après la ménopause. Secondaires à un dysfonctionnement de l'ovaire (hyperfonctionnement des hormones régulant l'ovaire), ce type de grosseur est susceptible de disparaître spontanément en seulement quelques cycles (régression observée dans 90% des cas).

Deux types de kystes fonctionnels sont représentés, parmi lesquels :

A- kystes folliculaires

Les kystes folliculaires sont le type le plus commun. Une femme a deux ovaires. L'ovule passe de l'ovaire à l'utérus, où il peut être fécondé par le sperme. L'œuf est formé dans le follicule, qui contient un fluide pour protéger l'œuf en croissance. Lorsque l'œuf est libéré, le follicule éclate.

Dans certains cas, le follicule ne perd pas son liquide et ne se contracte pas après avoir libéré l'œuf, ou ne libère pas d'œuf. Le follicule gonfle avec le liquide, devenant un kyste ovarien folliculaire. Un kyste apparaît normalement à la fois et disparaît en quelques semaines (Nordqvist, 2017) (Figure 26).

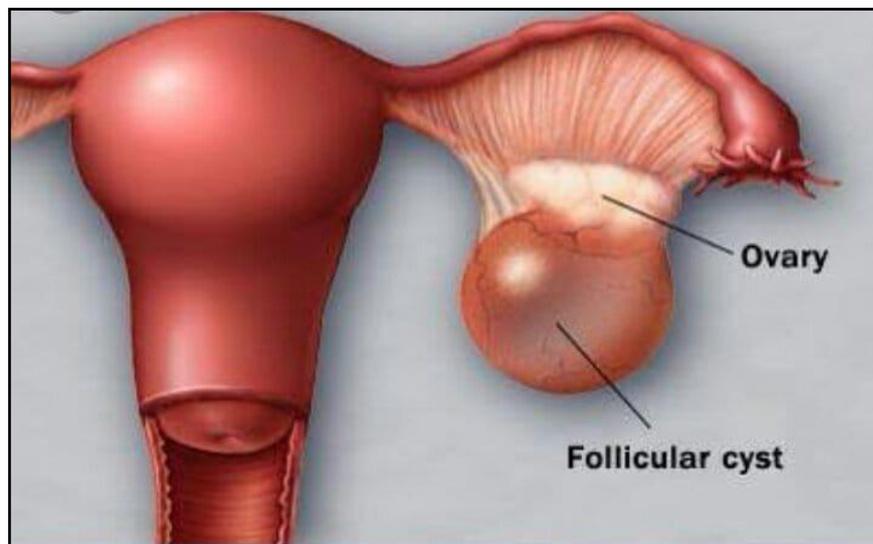


Figure 26: schéma de kyste folliculaire (Audebert, 2013).

A-1- Le kyste folliculaire (lié à des fluctuations du cycle menstruel)

Ce type de grosseur résulte du développement anormal d'un follicule (petite poche ovarienne renfermant du liquide, dans lequel se forme et se développe un ovule). Ainsi, comme le follicule est anormal, l'ovule ne peut pas être libéré dans les trompes utérines, empêchant ainsi l'ovulation de se produire.

Les kystes dits fonctionnels sont liés au cycle menstruel de la femme et au fonctionnement de l'ovaire. Dans les ovaires, les ovules sont contenus dans ce qu'on appelle les follicules. On compte un ovule par follicule. Tout au long du cycle menstruel, ces petits sacs grossissent. Au moment de l'ovulation, le follicule le plus mature est sélectionné et expulse l'ovule dans les trompes. Le follicule qui vient d'ovuler se transforme alors en corps jaune qui régresse jusqu'à la fin du cycle puis disparaît. Mais il arrive parfois qu'un follicule n'ovule pas et continue à grossir (il peut atteindre 5 cm de diamètre) ou alors que le corps jaune se maintienne au lieu de régresser. Des évolutions inhabituelles qui aboutissent à la formation d'un kyste ovarien fonctionnel. "Dans 90% des cas, ce kyste disparaît seul en deux mois environ, à la ménopause, il n'y a plus d'ovulation, les risques des kystes fonctionnels sont donc très faibles (Horde, 2019), (Figure 27).

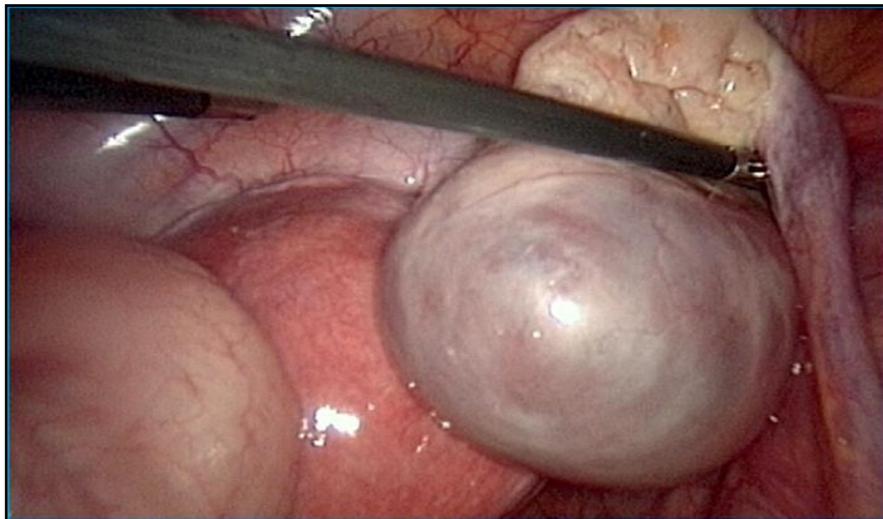


Figure 27: observation Microscopique sur le Kyste Folliculaire (Audebert, 2013).

A-2- Les kystes fonctionnels sont dus à un « dérèglement hormonal »

Un dérèglement hormonal provoque la transformation d'un follicule ou d'un corps jaune physiologique en kyste. Est un sac qui se forme à la surface de l'ovaire d'une femme pendant ou après l'ovulation. Il contient un œuf en cours de maturation. Habituellement, le sac disparaît

après la libération de l'œuf. Si un œuf n'est pas libéré, ou si le sac se ferme après sa libération, le sac peut gonfler de liquide.

Les kystes ovariens fonctionnels diffèrent des tumeurs ovariennes causées par d'autres problèmes, tels que le cancer. La plupart de ces kystes sont inoffensifs. Ils ne causent pas de symptômes et disparaissent sans traitement. Mais si un kyste devient gros, il peut se tordre, se rompre ou saigner et peut être très douloureux (Goffient, 2018).

1-1-2-Les principaux kystes

Outre les kystes qualifiés de folliculaires, il existe encore d'autres kystes fonctionnels: kyste du corps jaune, kyste lutéinique ainsi que poly kystose ovarienne ou encore syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK).

1-1-2-1-Kyste du corps jaune

Une des nombreuses variétés de kystes de l'ovaire chez les femmes, résultant de l'accumulation de liquide sur le site du follicule rompu. Kyste du corps jaune est aussi appelée «kystes fonctionnels de l'ovaire». Alors, quel est le corps jaune? Lorsque l'ovulation de follicules matures feuilles d'œufs, puis ses cellules forment un jaune temporaire des glandes endocrines (en raison de contenu). Ceci est le corps jaune, dont la fonction - à produire des hormones nécessaires pour préparer le corps à la grossesse. Si la fécondation a eu lieu, un fer temporaire 1-2 semaines après l'ovulation subit le développement inversé. La formation de corps jaune précoce conduit à la formation de kystes remplis de fluide ou de sang. On ne sait pas ce qui provoque des anomalies du corps jaune, mais ça aide beaucoup de déséquilibre hormonal. On pense que le kyste du corps jaune se forme à la suite d'une violation de la lymphe et la circulation sanguine dans le corps jaune.

Dans la plupart des cas, le kyste du corps jaune est rond et peut atteindre la taille d'une table balle de ping-pong (2-3 cm de diamètre). Dans de rares cas, un kyste augmente à une taille supérieure, atteignant 10-12 cm de diamètre. Kyste du corps jaune est formée au moins une fois au cours de la vie de la plupart des femmes. Ce phénomène est plus fréquent chez les femmes en âge de procréer (12ans -50ans). Seul un faible pourcentage du kyste du corps jaune se transforme en une (malin) tumeur cancéreuse. Le risque de cancer augmente dans les femmes ménopausées qui ont des kystes ovariens (Audebert, 2013) (Figure 28).

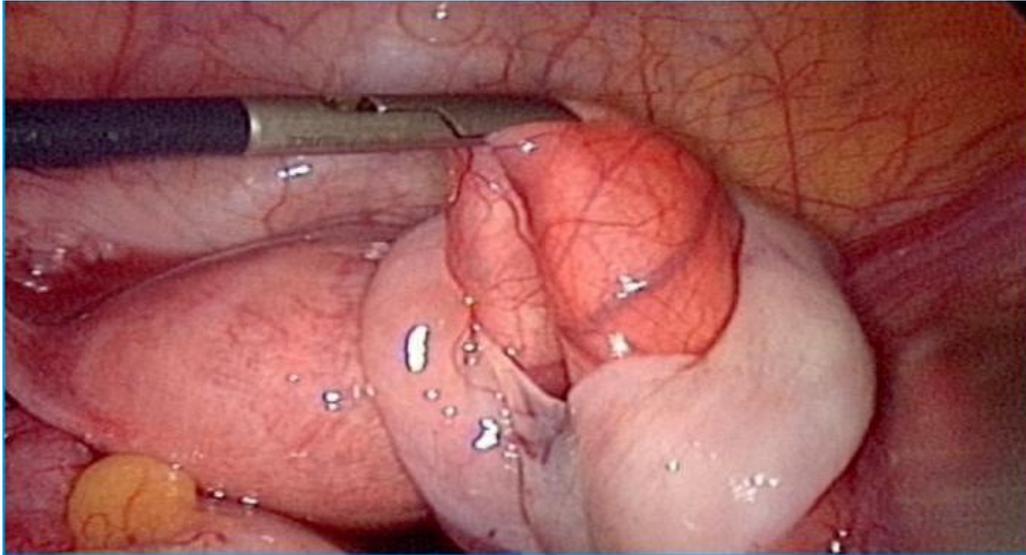


Figure 28: Kyste lutéal. Noter la fragilité de la paroi et sa vascularisation (Audebert, 2013).

➤ **Kyste du corps jaune et la grossesse**

Dans la plupart des cas, le kyste du corps jaune ne prévient pas l'apparition de la grossesse et ne constitue pas un danger grave pour le fœtus. Toutefois, les médecins associés à la présence de kystes de l'avortement spontané (fausse couche). Kyste du corps jaune, formé à un stade précoce de la grossesse, peut grandir au troisième trimestre, puis disparaître. Si le kyste est grand, provoque des douleurs ou des saignements est sévère, il est recommandé de retirer avant la grossesse (Mandal, 2018).

1-1-2-2-Le kyste lutéine de Théca

Est un type de kyste ovarien fonctionnel bilatéral rempli de liquide clair de couleur paille. Pour être qualifié de kyste fonctionnel, la masse doit atteindre au moins trois centimètres de diamètre.

Ces kystes résultent d'une stimulation physiologique exagérée et sont généralement associés à des taux nettement élevés de gonadotrophine bêta-chorionique humaine (bêta-HCG). Ils sont donc associés à une maladie trophoblastique gestationnelle, au diabète sucré, à une allo-immunisation contre Rh-D et à des gestations multiples. Ils ont rarement été associés à une insuffisance rénale chronique et à l'hyperthyroïdie. Ces kystes disparaissent après la grossesse. Rarement, lorsque les gonadotrophines stimulent les kystes de la Théca-lutéine, une ascite massive peut en résulter. Cependant, dans la plupart des cas, les symptômes abdominaux sont minimes et limités à une irritation péritonéale due à une hémorragie kystique. Une intervention

chirurgicale peut être nécessaire pour retirer les tissus rompus ou infarcis (Nathan, Martin *et al.*, 2003 ; Obstetrics *et al.*, 2014) (Figure 29).



Figure 29: Le kyste lutéine de Théca (Nathan, Martin *et al.*, 2003).

1-1-2-3-syndrome des ovaires poly kystiques(SOPK)

Le terme "poly kystique" signifie littéralement "qui contient de nombreux kystes". Les kystes sont de petites poches emplies d'air, de gaz ou de liquide qui peuvent se former sur plusieurs parties du corps. On parle de syndrome des ovaires poly kystiques lorsque les ovaires augmentent de volume à cause de la présence de plusieurs petits kystes. Cette maladie gynécologique endocrinienne chronique d'origine imprécise, mais avec probablement une composante génétique et environnementale, concerne essentiellement les jeunes femmes (Lewandowski, 2019) (Figure 30).

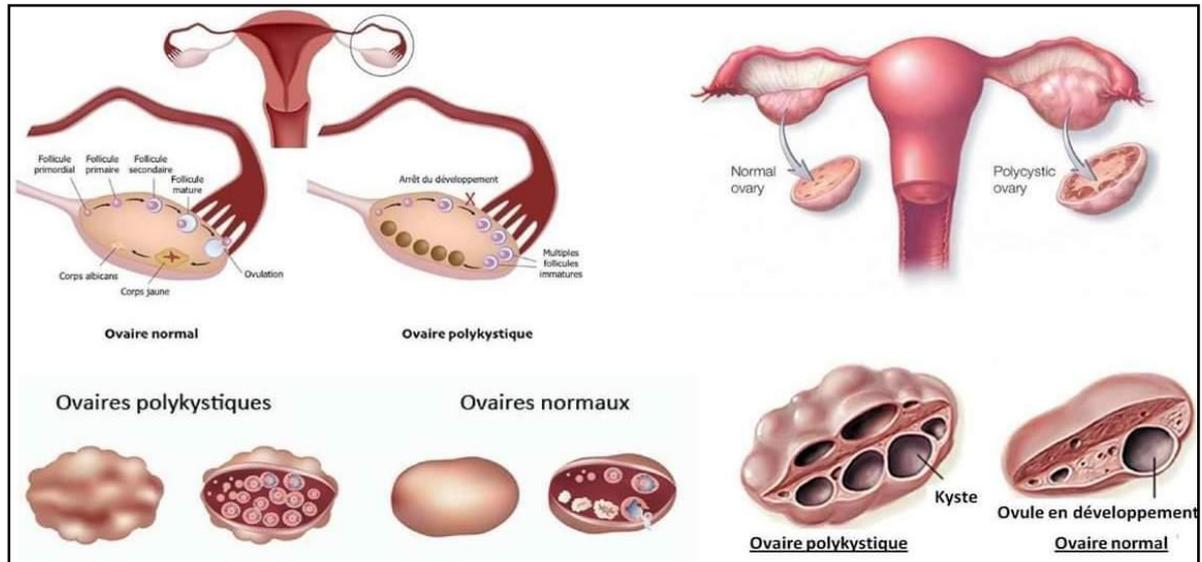


Figure 30: schéma d'ovaire normal et ovaire poly kystique (Lewandowski, 2019).

A-Physiopathologie

Bien que la physiopathologie sous-jacente au syndrome OPK demeure inconnue, l'attention a été focalisée sur des anomalies primaires au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la fonction ovarienne et de la sécrétion et de l'action de l'insuline. L'hyperandrogénémie, l'hypersécrétion de LH, la résistance à l'insuline et l'hyper-insulinémie compensatrice sont les signes biochimiques habituels d'un syndrome OPK classique. L'hyperandrogénémie peut se traduire par le développement d'ovaires polykystiques ou encore affecter la fonction hypothalamo-hypophysaire.

L'hypersécrétion de LH est un signe habituel d'Ovaires Poly Kystiques. La LH jouerait un rôle permissif de production des androgènes ovariens. La résistance à l'insuline et l'hyper-insulinémie compensatrice associée pourraient être des facteurs clefs dans la physiopathologie de ce syndrome. Environ 50 % des femmes porteuses d'OPK ont une résistance à l'insuline, comparativement aux femmes de même âge et de même poids. L'insuline augmenterait la stimulation de la LH sur la biosynthèse des androgènes au niveau des cellules de la thèque par l'intermédiaire d'une surrégulation de gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse (Lujan *et al.*, 2008 ; Sèdes, 2014).

L'hyper-insulinémie stimule directement la sécrétion d'androgènes par l'ovaire et diminue le taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), impliquant une augmentation des androgènes bio-disponibles. Les androgènes peuvent à leur tour affecter le contrôle hypothalamique de la

sécrétion des gonadotrophines hypophysaires; ils servent de précurseurs pour l'aromatation périphérique en œstrogènes. Les médicaments de sensibilisation à l'insuline agissent en réduisant les taux d'insuline diminuant ainsi le taux des androgènes (Lecomte et Gervaise, 2001).

Des cellules de la thèque, fraîchement isolées à partir d'ovaires polykystiques, montrent une production accrue de Dé-Hydro-Épi-Androstérone (DHEA), de progestérone, de 17- hydroxy-progestérone et d'androsténone. Cette activité stéroïdogénique accrue est due à des activités augmentées de la 3-hydroxystéroïde déshydrogénase et de la 17 α -hydroxylase / 17,20-lyase (Abbott *et al.*, 2002 ;Amato et Simpson, 2004).

Des analyses ont révélé que les Acides Ribo-Nucléiques messagers du cytochrome P450, de la 17-hydroxylase / 17,20-desmolase (CYP17) et de l'enzyme de coupure de la chaîne latérale du cytochrome P450 (Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A (CYP11A)) étaient plus abondants dans les cellules de la thèque en cas de syndrome OPK que dans les cellules de la thèque normale. De plus, des expérimentations de transfection indiquent que l'activité du promoteur du CYP17 est augmentée dans les cellules de la thèque en cas d'OPK, par comparaison aux cellules de la thèque normale. La sur-régulation de la stéroïdogénèse dans les cellules de la thèque en cas d'OPK pourrait être le résultat d'une anomalie génétique dans ces cellules ou d'un facteur métabolique reçu *in vivo*. Des cellules de la thèque maintenues en culture en cas d'OPK présentent une stéroïdogénèse augmentée, suggérant que la sur-régulation de ce processus est le résultat d'une anomalie génétique, bien qu'un impact métabolique persistant, établi *in vivo*, ne puisse être exclu (Coussieu, 2004 ; Payne *et al.*, 2004 ; Crand et Pugeat, 2008) (Figure 31).

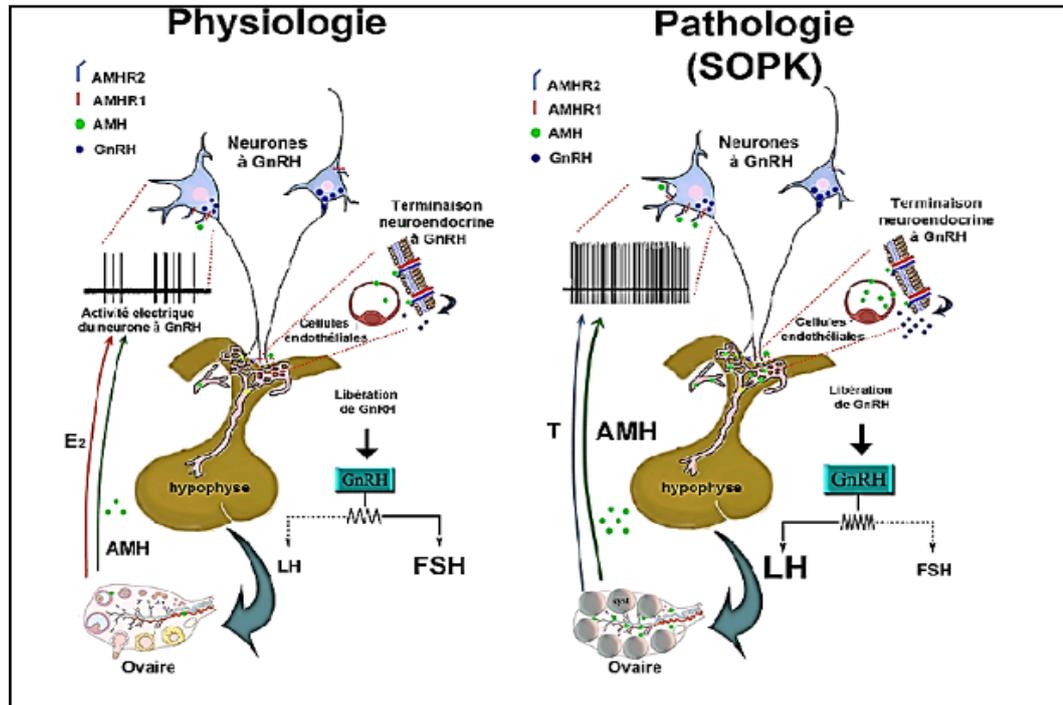


Figure 31: physiopathologie de l’ovaire polykystique (Ehrmann, 2005).

A-1-Symptômes

De nombreux symptômes sont présents dans ce syndrome qui s’exprime à différents degrés selon les femmes. Parmi les plus marqués, on observe une absence ou des troubles des cycles menstruels (métrorragies), une prise de poids voire une obésité, un hirsutisme, c’est-à-dire la présence excessive de poils (sur la poitrine, le ventre et le visage) et de l’acné. Il apparaît dans certains cas des troubles de la fertilité, allant jusqu’à la stérilité, liée notamment à l’anovulation, conséquence de l’interruption de la maturation folliculaire. Une perte de cheveux au niveau du sommet du crâne et des signes de virilisation sont aussi possibles mais plus rares. Dans certains cas des taches foncées sur la peau de la nuque, sous les bras et dans la région de l’aine (à l’intérieur des cuisses), peuvent apparaître.

A-2-Causes

Cette pathologie semble être de cause hormonale puisqu’un déficit en hormones lutéinisantes et un excès d’androgènes, hormones masculines, sont majoritairement retrouvés. Il existe un lien entre le syndrome des ovaires polykystiques et le syndrome de résistance à

l'insuline. Elle est ainsi responsable du diabète lorsqu'elle est de mauvaise qualité ou fabriquée en quantité insuffisante (Lewandowski, 2019).

En effet, deux hypothèses étiopathogéniques différentes ont été proposées historiquement. La première suggère un désordre primairement ovarien, lié à une production exagérée d'androgènes. Cette surproduction conduit les stéroïdes sexuels circulants à exercer un rétrocontrôle anormal sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, pouvant expliquer l'altération du rapport entre l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) souvent rapportée. La seconde est l'hypothèse «neuroendocrine». Celle-ci présuppose qu'une sécrétion exagérée de LH stimule une production augmentée d'androgènes par l'ovaire. L'ovaire et l'unité hypothalamus-hypophyse entrent alors dans un cercle vicieux qui aggrave le phénomène.

Certains travaux récents indiquent que l'hyper insulinémie pourrait participer, par une action hypothalamique directe, à ce défaut de régulation de la sécrétion des gonadotrophines, et que cet effet est probablement relevant chez l'humain. Malgré l'existence de ces différentes hypothèses, il faut reconnaître que le mécanisme physiopathologique précis à la base du syndrome des ovaires poly kystiques n'est toujours pas élucidé en 2009, ce qui participe probablement à ces difficultés diagnostiques. Cependant, il existe des associations avec un excès d'insuline, une inflammation de faible intensité et la génétique (Puder J, Varga S *et al.*, 2005).

A-3-Génétique et le syndrome polykystique

Le syndrome des ovaires polykystiques est une maladie hétérogène. Les preuves d'une composante génétique sont fondées sur des analyses des groupements de cas familiaux. L'hyperandrogénémie familiale semble être la caractéristique génétique héréditaire la plus forte. La majorité des éléments de preuves disponibles sont en faveur d'une maladie multigénique, influencée par des facteurs environnementaux, avec un mode de transmission qui semble être autosomique dominant. Dans le syndrome OPK, la stéroïdogénèse est surrégulée dans les cellules de la thèque, ce qui suggère que l'anomalie génétique y affecte les voies de transduction des signaux contrôlant l'expression d'une famille de gènes. De nombreux gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse (CYP11a, CYP17, Aromatase cytochrome P450 (CYP19), 3 β -HSD (3 β -hydroxstéroïde déshydrogénase), 17 β -HSD (17 β -hydrox stéroïde déshydrogénase). et Star (steroidogenic acute regulatory protein), des facteurs paracrines (activine et ses récepteurs, inhibine A, s-A, s-B et C et follistatine), les gonadotrophines, la Pro-opiomélanocortine (POMC), la SHBG, l'insuline, facteur de croissance analogue à l'insuline de type1 (l'IGF-1) et leurs récepteurs, insulin receptor substrate 1(IRS-1) et des gènes impliqués dans le déterminisme

de l'obésité (melanocortine, leptine et leurs récepteurs, Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ)) ont été testés (Amato et Simpson, 2004 ; Crand et Pugeat, 2008).

Les données suggèrent que le syndrome OPK se développe comme la conséquence d'une anomalie génétique majeure dans la production des androgènes ovariens, conjointement à des facteurs environnementaux ou d'autres facteurs à l'origine d'une hyper-insulinémie. L'approche génétique des OPK est complexe, mais devrait nous livrer quelques secrets de sa physiopathologie de ce dysfonctionnement (Torrea et Fernandez, 2007) (Figure 32).

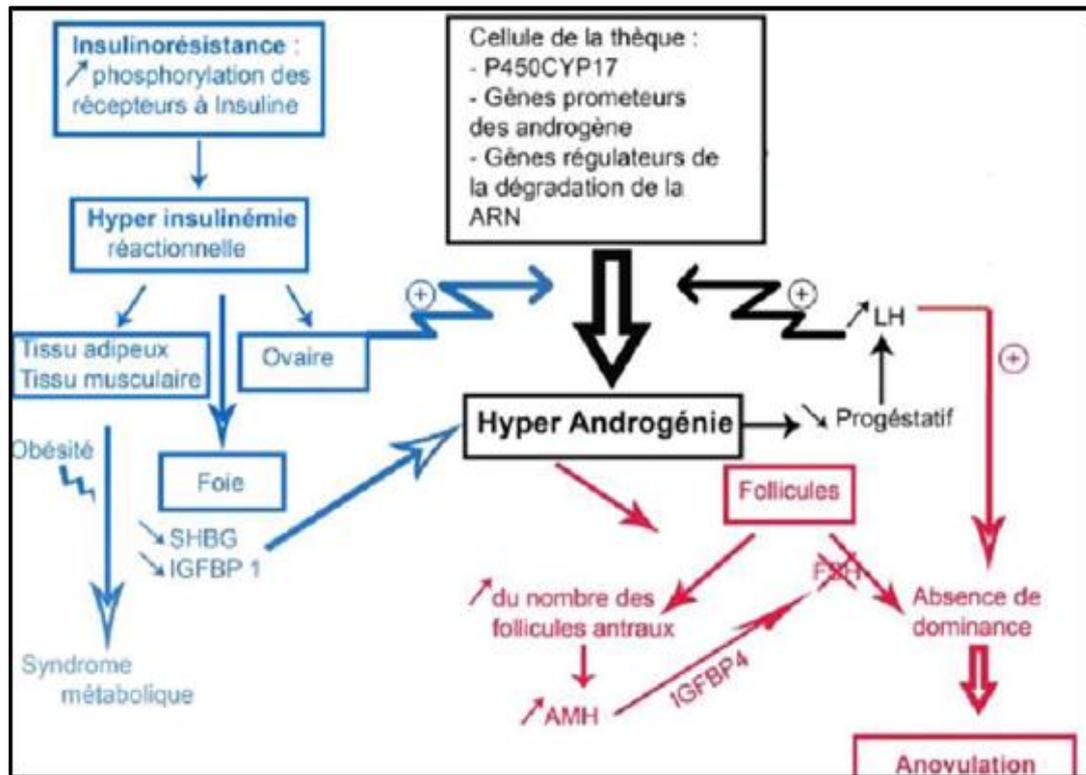


Figure 32: Génétique du syndrome des ovaires polykystique (Sédes, 2014).

A-4-Anomalies moléculaires impliquées dans le syndrome OPK

À cette date, les gènes candidats qui ont été explorés sont ceux impliqués dans la synthèse et l'action des hormones stéroïdes, ceux impliqués dans le métabolisme des glucides, et ceux impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines. Ces gènes candidats avaient été sélectionnés car ils pouvaient rendre compte de certaines caractéristiques du syndrome des ovaires polykystiques (Torrea et Fernandez, 2007).

Le syndrome OPK affectant de multiples types cellulaires, des gènes largement exprimés sembleraient être les candidats les plus adaptés. Il y a eu un intérêt important porté à la régulation du gène codant pour l'enzyme initiatrice de la synthèse d'androgènes : la 17 alpha-hydroxylase / 17, 20-lyase, codée par le gène C17. Cependant, les études sur les cellules thécales d'ovaires de femmes ayant syndrome des ovaires polykystiques ont révélé des altérations de la stéroïdogénèse, ne concernant pas uniquement l'activité de la 17 alpha-hydroxylase / 17, 20-lyase car on retrouve également une production augmentée de la progestérone (Simpson, 2000).

A-4-1- Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes**➤ Gène CYP11A**

CYP11A code pour le cytochrome P450_{scc} ou (cholesterol-mono-oxygenase-side-chain-cleavage); l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cytochrome P450 qui assure la première étape de synthèse des hormones stéroïdes par la conversion cholestérol en Δ 5-prégnénone. Dans Le promoteur du gène CYP11A, un polymorphisme de répétition d'un motif pentanucléotidique (TTTTA) existe. L'allèle 4 (pour 4 répétitions du motif) est associé à une élévation de la concentration circulante de testostérone dans des familles d'OPK (San Millan *et al.*, 2001).

➤ Gène CYP 17 (cytochrome P450 17-hydroxylase/17,20-desmolase)

Les patientes présentant un SOPK ont une augmentation de l'activité du Cytochrome P450_{c17} et principalement celle du 17 alphahydroxylase, ce qui entraîne une hyperproduction d'androgènes (Simpson *et al.*, 2003).

➤ Gène CYP 21 (cytochrome P450 21-hydroxylase)

Des études récentes ont trouvé une prévalence significative de mutations du CYP 21 codant pour la 21-hydroxylase responsable des hyperplasies congénitales de la surrénale chez des femmes présentant un SOPK avec une réponse normale de la 17hydroxy-progestérone au test à l'ACTH Adréno Cortico Trophic Hormone (Amato *et al.*, 2004).

➤ Gène du récepteur aux androgènes

La production in vitro d'androgènes par les cellules thécales est plus importante chez les patientes présentant un SOPK que les sujets normaux. ont démontré une association entre le polymorphisme de l'unité répétitive trinucleotidique (CAG), (Comptroller and Auditor General of India). du gène du récepteur des androgènes et le SOPK. Ils ont également mis en évidence que le niveau d'action transcriptionnelle du récepteur des androgènes varie selon le nombre de (CAG) : Plus le nombre de (CAG) est bas, plus l'activité du récepteur est élevée (Ibanez *et al.*, 2003).

➤ Gène de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin).

Le gène SHBG s'étendant sur 3,2 kb est situé sur le bras court du chromosome 17 dans la région p12-p13 et est organisé en 8 exons séparés par 7 introns courts. Ce gène code pour la

globuline liant les hormones sexuelles et en particulier à la testostérone et à l'œstradiol (Amato et Simpson, 2004).

Les hormones sexuelles circulent dans le sang, liées principalement à la SHBG et dans une moindre mesure à l'albumine sérique. Seule une petite fraction n'est pas liée, elle est dite libre, donc biologiquement active et en mesure d'entrer dans une cellule réceptrice et de l'activer. La SHBG inhibe donc la fonction de ces hormones en régulant leur biodisponibilité. Un taux anormalement bas de SHBG est fréquemment retrouvé chez les patientes OPK et contribue à aggraver l'hyperandrogénie. L'association entre un polymorphisme de répétition d'un motif penta-nucléotidique (TAAAA) situé dans le promoteur du gène SHBG a été démontrée avec le taux circulant de SHBG chez les patientes présentant un hirsutisme. Cette observation, confirmée par plusieurs groupes d'étude, situe le gène de la SHBG comme un gène de susceptibilité pour le risque de développer un syndrome OPK (Xita *et al.*, 2002).

A-4-2- Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates

La fréquence de l'insulino-résistance et des troubles fonctionnels des cellules bêta-pancréatiques en cas de syndrome des ovaires polykystiques, ainsi que le risque accru de développer un diabète de type 2, sont maintenant bien admis. De plus, l'insuline agissant via son propre récepteur et, à fortes concentrations via le récepteur à l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), et stimule la stéroïdogénèse. Ceci a conduit à des investigations partant de l'hypothèse que l'insulino-résistance puisse être l'anomalie clef du syndrome OPK (Crand et Pugeat, 2008).

➤ Gène de récepteur à l'insuline

Les mutations du gène du récepteur à l'insuline entraînent une insulino-résistance sévère associée à un syndrome des ovaires polykystiques (Strauss, 2003).

➤ Gène de l'insuline

L'allèle de classe III de la partie hypervariable (VNTR ou variable number of tandem repeat) situé dans la région 5' du gène de l'insuline est associé à une grande capacité de sécrétion de l'insuline. Ce polymorphisme de classe III a été retrouvé plus fréquemment rattaché au phénotype des OPK (Vankova, 2002).

➤ **Gène des protéines substrats du récepteur de l'insuline**

Les protéines substrats du récepteur de l'insuline ou IRS (Insulin Receptor Substrate : IRS-1 et IRS-2) sont indispensables à la transduction du signal de l'insuline dans les cellules. Il a été montré, sur des fibroblastes en culture de patientes OPK, que l'augmentation de la phosphorylation de la sous-unité β du récepteur de l'insuline diminue son activité tyrosine-kinase et donc une diminution du signal transductionnel de l'insuline, ce qui expliquerait l'insulino-résistance dans 50 % des cas. Cependant, une autre étude n'a pas montré d'association entre le syndrome OPK et le gène IRS. Des variantes alléliques de IRS-1 et IRS-2 ont été retrouvées de façon prédominante chez 53 patientes ayant un syndrome OPK, ces variantes étaient, par ailleurs, plus fréquents chez les patientes avec insulino-résistance (Ehrmann *et al.*, 2002).

A-4-3- Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines

➤ **Gène de la LH et de son récepteur**

La LH joue un rôle déterminant, potentialisé par l'hyperinsulinisme, dans la production thécale des androgènes. L'analyse structurale du gène de la sous-unité β de la LH révèle l'existence de polymorphismes Trp8Arg et Ile15Thr responsables de variants structuraux de la LH. Ces anomalies ont été retrouvées avec la même fréquence chez les femmes avec un syndrome OPK et chez les sujets normaux. Des mutations inactivatrices du récepteur de la LH ont été identifiées chez des filles de caryotype normal (XX), ayant une aménorrhée primo-secondaire avec un taux élevé de LH et des ovaires polykystiques à l'échographie (Kurioka *et al.*, 1999).

➤ **Gène de la FSH et de son récepteur**

La FSH joue un rôle déterminant dans la maturation folliculaire et la sécrétion d'œstrogènes par les cellules de la granulosa. Chez les patientes ayant des OPK, il existe un arrêt de la maturation folliculaire, ce qui suggère de probables anomalies du gène de la FSH et/ou de son récepteur. Le gène FSHR (FSH Receptor), localisé en 2p16.3, s'étend sur 54 Kb et contient 10 exons codant pour une protéine de 695 acides aminés. Des SNPs (Single-Nucleotide Polymorphism) ont été décrits dans ce gène entraînent différents haplotypes qui modifient l'action de l'hormone. Chez l'humain, l'impact de tous ces variants est encore mal connu (Mohiyiddeen *et al.*, 2012).

Le séquençage du gène de la sous-unité β de la FSH chez 135 femmes ayant un syndrome OPK et 105 sujets contrôles a été réalisé. On n'a pas retrouvé de mutations du gène mais simplement un polymorphisme C76T sur l'exon 3. Ce polymorphisme était plus fréquent chez les obèses

avec un syndrome OPK et son caractère homozygote était retrouvé chez les patientes avec des OPK plutôt que chez les sujets contrôles. De même, les études du gène du récepteur de la FSH n'ont pas mis en évidence d'association avec ce dysfonctionnement. Le variant allélique Thr307/Ser680 a été retrouvé à égale fréquence chez les patients et les sujets normaux (Fu *et al.*, 2013) (Figure 33).

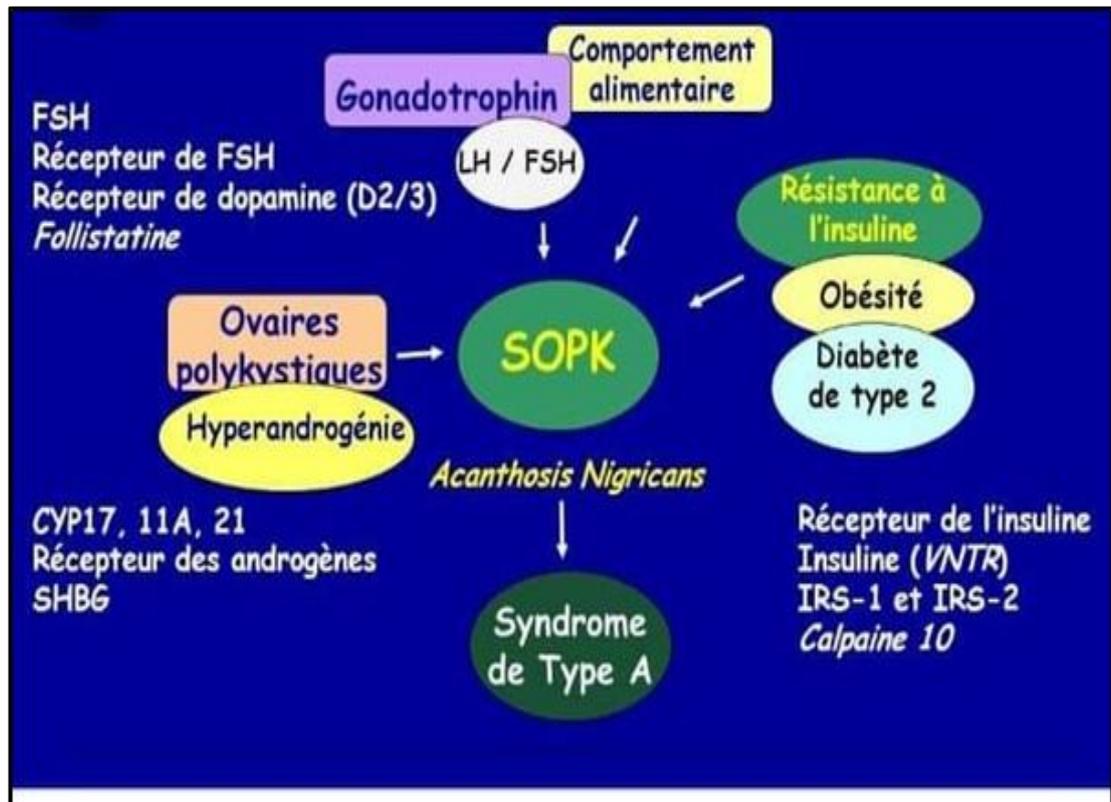


Figure 33: Gènes candidat du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

(San Millan *et al.*, 2001).

1-1-2-4-Les kystes organiques

Ces tuméfactions se forment à partir du tissu de l'ovaire. Ils peuvent grossir et ne régressent pas spontanément. Si la majorité de ces lésions sont bénignes, environ 10% sont dits "borderline" ou cancéreux. Il en existe plusieurs types mais les plus fréquents sont classés en quatre catégories principales: kystes séreux, kystes dermoïdes, kystes muqueux, kystes endométriosiques à contenu hémorragique.

A- Les kystes séreux (Cystadénome séreux ou papillaire)

Ils contiennent un liquide comme de l'eau. Ce sont les plus fréquents, et représentent 25 à 35 % des kystes opérés. Ces kystes se développent à partir de l'épithélium de surface de l'ovaire. Il s'agit du classique kyste séreux (Vacher-Lavenu, 2001).

➤ Les cystadénomes

Les cystadénomes sont des kystes ovariens qui se développent à partir de cellules recouvrant la partie externe de l'ovaire. Certains sont remplis d'une substance épaisse ressemblant à du mucus, tandis que d'autres contiennent un liquide aqueux. Plutôt que de se développer à l'intérieur de l'ovaire, les cystadénomes sont généralement attachés à l'ovaire par une tige. En existant en dehors de l'ovaire, ils peuvent devenir assez gros. Ils sont rarement cancéreux, mais ils doivent être enlevés chirurgicalement.

Les cystadénomes sont plus fréquents chez les femmes de plus de 40 ans (Nordqvist, 2017) (Figure 34).

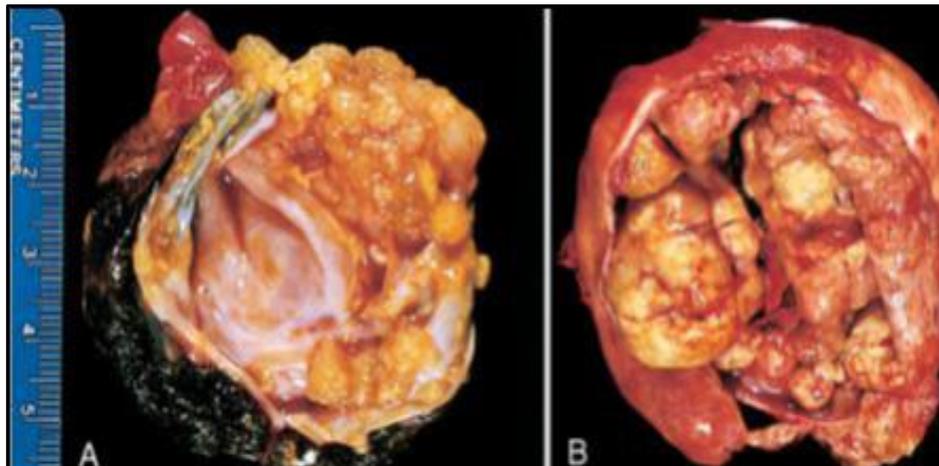


Figure 34: observation du kyste Cystadénome séreux ou papillaire (Rosai et Ackerman's, 2004).

B- Les kystes mucineux

Qui renferment du mucus Ils sont moins fréquents, 10 à 15 % des kystes opérés. Représentant environ un quart de l'ensemble des tumeurs bénignes ; Le cystadénome mucineux est une tumeur kystique tapissée d'un épithélium muco-sécrétant. Le revêtement peut prendre un aspect papillaire.

Ils contiennent un liquide muqueux .Sa paroi est plus épaisse (Horde, 2019) (Figure 35).

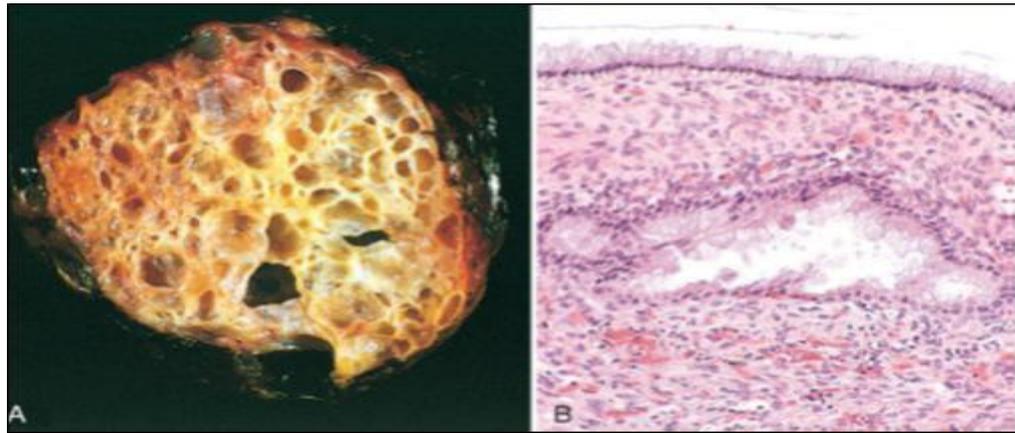


Figure 35: observation du kyste mucineux (Rosai et Ackerman's, 2004).

C- Les kystes dermoïdes (tératomes kystiques)

Les kystes dermoïdes sont le type de kyste pathologique le plus courant chez les femmes de moins de 30 ans. Ils se développent à partir des cellules immatures destinées à devenir les ovules. Ils sont plus répandus chez les jeunes femmes. Un kyste dermoïde est généralement bénin. Ils sont formés à partir des cellules qui fabriquent les œufs. Ces kystes doivent être enlevés chirurgicalement (Nordqvist, 2017) (Figure 36).



Figure 36: Kyste dermoïde (Rosai et Ackerman's, 2004).

D- Les kystes endométriosiques

Ils sont liés à l'endométriose, une maladie chronique de l'endomètre (le tissu qui tapisse la cavité utérine). Celle-ci est caractérisée par la prolifération de l'endomètre en dehors de l'utérus.

Il peut se propager de façon anarchique sur la vessie, les intestins mais aussi dans les ovaires. Ces deux types de kystes sont à différencier du syndrome des ovaires polykystiques dont souffrent entre 5 et 10 % des femmes en âge de procréer. Ce trouble est lié à une production excessive d'androgènes (hormones mâles comme la testostérone) qui perturbent la croissance des follicules et des ovules. Les ovaires augmentent de volume et contiennent de nombreux petits follicules pas assez matures pour ovuler. Les femmes ont donc des cycles très irréguliers, voire une absence totale d'ovulation. Elles peuvent également présenter de l'acné et une forte pilosité. (Horde, 2019) (Figure 37).



Figure 37: observation de kyste endométriosique (Boudhraa *et al.*, 2009).

E- Les tumeurs kystiques ovariennes borderline ou malignes

Peuvent se développer à partir de chacun des tissus qui constituent l'ovaire. Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes. Elles ont pour origine le revêtement de surface de l'ovaire dont elles reproduisent les diverses possibilités de différenciation. Il existe des tumeurs invasives et des tumeurs à malignité atténuée appelées encore tumeurs borderline caractérisées par la présence d'atypies cellulaires, de bourgeonnements épithéliaux et d'absence d'invasion stromale (Raiga *et al.*, 2006).

1-2-Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est un cancer de la femme ce qui commence dans les ovaires est les organes génitaux féminins qui produisent des œufs, il s'agit de tumeurs malignes ou de masses anormales qui se produisent sur les ovaires.

Le cancer de l'ovaire, comme tout autre cancer, se déroule en quatre étapes distinctes. La gravité de la maladie dépend également de ses progrès (Windham, 2012) (Figure 38).

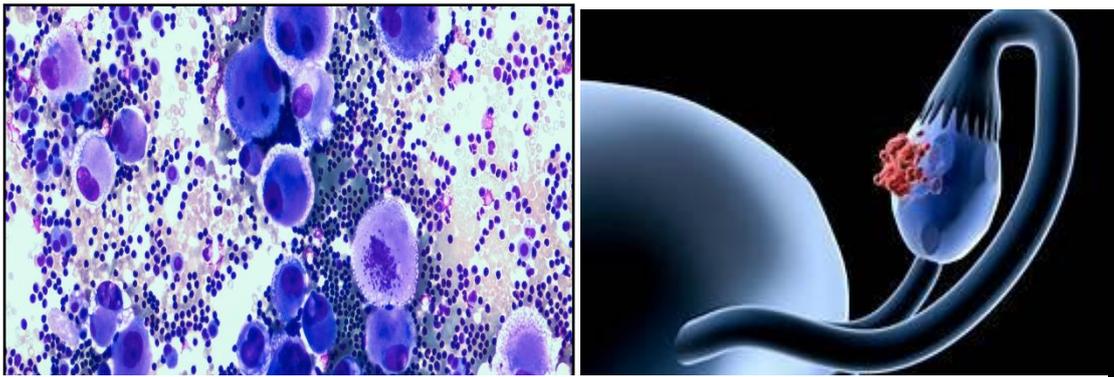


Figure38 : observation microscopique du cancer ovarien (Windham, 2012).

1-2-1-Les symptômes du cancer de l'ovaire

➤ Soyez attentive à des ballonnements fréquents

Les femmes susceptibles de souffrir d'un cancer de l'ovaire se plaignent souvent d'une sensation désagréable de rassasiement, d'estomac barbouillé ou de ballonnements. Ces ballonnements fréquents provoquent aussi une perte d'appétit. Vous pouvez être rassasiée en ne consommant qu'une petite quantité de nourriture, car l'estomac est déjà enflé.

➤ Voyez si vous ressentez souvent des douleurs dans le bassin

Des douleurs continuelles ou récurrentes dans le bassin, donc la zone qui se trouve sous l'estomac est aussi un symptôme assez courant. Des douleurs peuvent aussi se manifester dans le bas du dos, étant donné que les ovaires se trouvent très près de cette zone.

➤ **Voyez si vous ressentez de la fatigue sans raison**

Étant donné qu'une femme susceptible de souffrir d'un cancer de l'ovaire ne mange pas beaucoup, ce qui la privera d'énergie, elle se sentira souvent très fatiguée sans avoir eu d'activité physique importante. Dans des cas plus graves, cette fatigue associée aux ballonnements peut conduire à une malnutrition.

➤ **Surveillez tout problème urinaire**

Un cancer de l'ovaire favorise aussi un besoin d'uriner souvent. Ce besoin s'accompagne d'un inconfort et de lourdeurs dans la zone pelvienne. Vous pourriez aussi souffrir de constipation et aussi remarquer d'autres symptômes, comme, des indigestions et des nausées des saignements en dehors d'un cycle menstruel, une variation du poids ainsi que des douleurs dorsales.

➤ **Sachez qu'il est difficile de détecter un cancer de l'ovaire à un stade précoce**

Les symptômes précoces d'un cancer de l'ovaire peuvent être aussi généraux qu'ambigus. Ils sont assez similaires à d'autres maladies du bassin, il est donc difficile de diagnostiquer un cancer de l'ovaire à un stade précoce. On ne peut pas savoir où est le problème si l'on ne procède pas à des examens approfondis.

Les autorités de santé estiment que seulement 20% des cas de cancers de l'ovaire sont détectés à un stade précoce (Windham, 2012).

1-2-2-Les facteurs de risque

Les causes exactes des changements génétiques qui causent le cancer de l'ovaire ne sont pas claires. Selon les experts, augmenterait le risque de cancer de l'ovaire les conditions et les facteurs suivants :

- Âge plus de 50 ans
- Nombre élevé d'ovulations, le surpoids et l'obésité
- Production réduite d'œstrogènes et de progestérone chez les femmes, agirait comme une influence modérée sur le développement du cancer de l'ovaire
- Endométriose
- Des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire
- Infertilité
- Nulliparité
- La puberté précoce

- Une ménopause tardive
- Première grossesse après 35 ans (MarcellePick, 2016).
- Risque génétique (10% des cancers ovariens) :
 - ✓ Mutations génétiques BRCA1 (Breast cancer 1)et BRCA2 (Breast cancer 2)(gènes suppresseurs de tumeur ou anti oncogènes)
 - ✓ Syndrome de LYNCH (perte de gènes du système de réparation)
 - ✓ Tumeurs épithéliales (séreuses) (Lokossou *et al.*, 2006).

1-2-3-Les types des cancers ovariens

- **Le cancer épithélial de l'ovaire** : Dans de tels cas, la tumeur a été formée à partir des cellules épithéliales qui forment le revêtement extérieur de l'ovaire. Il est le type le plus commun de cancer de l'ovaire.
- **Le cancer des cellules germinales** : les cellules germinatives sont les cellules de l'ovaire qui donnent à l'origine de l'ovocyte. Selon certaines études statistiques, la cellule de germe de cancer représente 20% des cancers de l'ovaire et est le type le plus fréquent chez les filles et les jeunes femmes.
- **La tumeur stromale au type de l'ovaire (ou un cancer des cellules du stroma de l'ovaire)** : Les cellules stromales (ou stroma), qui développe ce type de cellules de tumeur de l'ovaire sont destinées à l'appui des cellules germinales et de l'activité du système endocrinien (par exemple sécrétant des hormones ovariennes, la testostérone et les œstrogènes). Le cancer des cellules du stroma de l'ovaire représentent environ 8% de toutes les tumeurs de l'ovaire.
- Les ovaires peuvent également être la maison aux **métastases tumorales** venant d'ailleurs qui ont développé des tumeurs (Marcelle pick, 2016).

1-2-4-Classification microscopiquedu cancer de l'ovaire

A-Tumeurs du revêtement épithélial

- Tumeurs séreuses : malignes, cystadénocarcinomes séreux (42%).
- Tumeurs mucineuses : cystadénocarcinome mucineux, malin (12%).
- Tumeurs endométrioïdes : cystadénocarcinomes endométrioïdes (15%).
- Tumeurs de Brenner Malignes.
- Tumeurs à cellules claires (mésonephromes) (6%), Cancers mésonephroïdes.

- Tumeurs mixtes épithéliales : composées de différents groupes de cellules : Carcinomes indifférenciés (ou anaplasiques).

B-Tumeurs des cellules germinales

- Dysgerminomes ou séminomes (3%).
- Dysembryomes ou tératomes : Matures et bénins, Immatures et malins (Mosbay, 2006).

C-Tumeurs conjonctives

- Fibromes : bénins.
- Sarcomes.

D-Les tumeurs endocrines (tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels).

E-Autres cancers

- Les tumeurs secondaires ou métastatiques : Sein : 15%, Endomètre : 12%, Cancer digestif : tumeur de Krukenberg (Kamina, 1984 ; Lansac, 1999).

1-2-4-1-Tumeurs endométrioïdes

Cette variété de tumeurs concerne 10 à 20 % des cancers de l'ovaire, et survient chez les femmes dans la 5^{ème} et 6^{ème} décade. Elles sont bilatérales dans 30 % des cas. Histologiquement, la tumeur est identique à un adénocarcinome de l'endomètre. Dans 20 % des cas, il s'y associe un adénocarcinome de l'endomètre. Elle pourrait être développée sur endométriose (Nogales *et al.*, 1996).

- **Histologie**

L'aspect est celui de carcinome endométrioïde classique, c'est-à-dire évoquant la muqueuse endométriale à architecture tubulaire, cribriforme ou villoglandulaire. Les cellules tumorales expriment la vimentine, les kératines, l'antigène épithélial de membrane, les récepteurs hormonaux. L'alpha-inhibine n'est pas exprimée. Il existe des formes bénignes, borderline et maligne. La difficulté diagnostique réside dans les formes borderline (TBL) qui intéressent souvent un contingent épithélial et/ou stromal.

- **TBL endométrioïde**

L'adénofibrome endométrioïde présente sur un fond fibromateux abondant (semblable au stroma ou au fibrome ovarien) des glandes bordées par un épithélium cylindrique de type endométrial. L'absence de chorion cytogène le distingue de l'endométriiose ovarienne. Lorsque les glandes sont régulières, sans adossement, et bordées d'un épithélium dépourvu d'atypie nucléaire, on parle d'adénofibrome endométrioïde bénin. L'adénofibrome endométrioïde borderline se caractérise par des glandes d'architecture complexe, bordées de structures papillaires, ou encore des glandes irrégulières qui s'adossent. Les noyaux peuvent être plus ou moins atypiques. Si les atypies sont importantes et en l'absence d'invasion stromale, le terme d'adénofibrome borderline avec carcinome intra-épithélial est employé. La distinction entre un adénofibrome borderline et un carcinome invasif peut être très difficile. Cependant, cette distinction est essentielle car les adénofibromes borderline ont un excellent pronostic après annexectomie unilatérale. La stroma-réaction desmoplastique et l'infiltration irrégulière et désordonnée des glandes dans ce stroma identifient le carcinome infiltrant. À l'inverse, l'adénofibrome conserve un stroma fibromateux abondant, et il n'y a pas de nécrose tumorale, en dehors de la nécrose centrale éventuelle dans les foyers de métaplasie malpighienne (Snyder *et al.*, 1988 ; Tornos *et al.*, 1995).

- **Génétique**

Les carcinomes endométrioïdes ovariens se caractérisent par des anomalies génétiques qui diffèrent de celles observées dans d'autres types histologiques de carcinomes ovariens et se rapprochent de celles constatées dans les cancers de l'endomètre. Des anomalies semblables sont observées dans les carcinomes à cellules claires de l'ovaire, histogénétiquement très proches puisque ces deux types histologiques de carcinomes peuvent se développer dans un kyste d'endométriiose, et coexistent fréquemment dans une même tumeur (environ 25 % des cas).

PTEN (phosphate and tensin homolog deleted on chromosom ten) encore appelé MMAC1 (Mutated in Multiple Advanced Cancers 1) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10q23, dont le produit interviendrait dans le contrôle de la prolifération cellulaire et l'organisation tissulaire. Une fréquence accrue (43 %) de perte d'hétérozygotie à ce locus (10q23) a été constatée dans les carcinomes endométrioïdes de l'ovaire accompagnée d'une mutation somatique du gène dans 21 % des cas alors qu'aucune anomalie de PTEN n'est détectée dans les autres formes histologiques. Ces anomalies (délétion d'un allèle et mutation de

l'allèle restant) ont également été constatées dans 8 % des carcinomes à cellules claires et 20 % des kystes d'endométriose de l'ovaire, suggérant que l'inactivation de PTEN est un événement génétique précoce dans la carcinogenèse ovarienne.

Le gène CTNNB1 (catenin bêta 1) localisé sur le chromosome 3p code pour la beta caténine, une protéine connue comme molécule d'adhésion et facteur de transcription. Une mutation somatique, activatrice située sur l'exon 3 de ce gène est identifiée dans 50 % des carcinomes endométrioides de l'ovaire, aboutissant à une accumulation anormale de la protéine dans le noyau (détectable par immunohistochimie), alors qu'aucun des autres types de carcinomes ovariens, y compris les carcinomes à cellules claires, ne présente d'anomalie de ce gène.

Les carcinomes endométrioides représentent le type histologique de cancer ovarien où le taux d'instabilité des microsatellites est le plus élevé. Ces anomalies rentrent dans le cadre des formes familiales (syndrome de Lynch) avec une mutation germinale des gènes de réparation de l'ADNA cides désoxy Ribo-Nucléiques (hMLH1) (human MutL Homolog 1) ou hMSH2 (human MutS Homolog 2). L'instabilité des microsatellites est également détectée dans 12 à 19 % des carcinomes endométrioides ovariens sporadiques, secondaire à une inactivation du gène hMLH-1 par hyperméthylation de son promoteur (Palacios et Gamalo, 1998 ;Kolasa *et al.*, 2006 ;Willner *et al.*, 2007).

1-2-4-2-La tumeur à cellules granuleuses (TCG)

La tumeur à cellules granuleuses (TCG) est la tumeur stromale du cordon sexuel la plus répandue, qui provient de cellules de la granulosa. Le TCG représente 2% à 5% de tous les cancers de l'ovaire et peut être divisé en deux sous-types en fonction des différences d'âge, de caractéristiques cliniques et histopathologiques. Environ 95% des CTG appartiennent aux tumeurs des cellules de la granulosa adultes (AGCT), et les autres sont des tumeurs juvéniles des cellules de la granulosa (JGCT). JGCT ne survient que chez les personnes de moins de 30 ans présentant des caractéristiques d'hypo-œstrogénisme et de masse abdominale anormale (Schumer *et al.*, 2003 ; Kishore *et al.*, 2016).

Les caractéristiques cliniques de l'AGCT incluent des saignements utérins anormaux chez les patientes ménopausées et une ménométrorragie chez les jeunes. Certains rapports ont également indiqué que les patients étaient en train d'arrêter le symptôme d'ovulation. L'incidence du CTG est d'environ 0,47 à 1,6 pour 100 000 habitants. Les principaux facteurs de risque de

GCT sont la nulliparité, la graisse, les contraceptifs oraux et les antécédents de cancer de la famille. Un cycle cellulaire anormal est lié à l'apparition et au développement de cancers. Les études récentes ont prouvé de manière convaincante que la protéine L2 (FOXL2) (Forkhead box L2)), la voie de signalisation PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase) / AKT (Serine/threonine Kinase), la voie de signalisation TGF- β , la voie de signalisation Notch, etc., étaient impliquées dans la tumeur des cellules de la granulosa en influant sur la prolifération cellulaire et l'apoptose (Chang, 2014 ; Leung *et al.*, 2016 ; Bryk *et al.*, 2017).

- **FOXL2**

Le facteur de transcription Forkhead 2 (FOXL2) est un facteur de transcription. Le gène a une longueur de 2,7 kb et code pour 376 acides aminés, qui se localisent sur le chromosome humain 3q23. La séquence de FOXL2 est hautement conservée. Il est principalement exprimé dans les cellules de la granulosa ovarienne et dans le pituitarium. FOXL2 est le premier gène autosomal confirmé qui maintient la fonction normale des ovaires. Il constitue également un marqueur de la sélection et du développement sexuels. Le modèle de souris knock-out FOXL2 a montré une inversion de sexe. D'autres études ont montré que FOXL2 régule la prolifération des cellules de la granulosa ovarienne, le développement du follicule et la synthèse des hormones ovariennes (Schmidt *et al.*, 2004).

Certaines études ont examiné les cibles de transcription de FOXL2 mutant. FOXL2 de type wild joue un rôle clé dans l'inhibition de la prolifération des cellules granuleuses et dans la promotion de l'apoptose. Cependant, FOXL2 mutant a induit une régulation négative de l'INH1 (Inhibin α -subunit), l'un des ligands de signalisation prolifératifs. Les médiateurs de la signalisation de la mort, TNF-R1 (récepteur du facteur de nécrose tumorale 1) et le SAF (Le syndrome d'alcoolisation fœtale), ont également été diminués. La caspase 8, BID (BH3 Interacting Domain Death Agonist) et BAK (BCL2 Antagonist/Killer) déterminent la voie apoptotique des cellules de la granulosa dépendante de FOXL2, mais le mutant FOXL2 était incapable de provoquer les réponses de signalisation apoptotiques. De plus, il a été démontré que FOXL2 mutant réduit l'expression des récepteurs de la GnRH, conférant ainsi une résistance à l'apoptose cellulaire induite par la GnRH. La follistatine est principalement exprimée dans les cellules de la granulosa des follicules en développement et se lie à l'activine A pour bloquer la prolifération des cellules de la granulosa stimulées par cette dernière. Le FOXL2 mutant inhibe l'expression de la follistatine et conduit à une prolifération cellulaire accrue et à la formation de tumeurs. De plus, la mutation de FOXL2 entraîne également une dérégulation de la voie de signalisation du TGF- β (Transforming growth factor bêta).

De plus en plus de données cliniques montrent que la mutation FOXL2 est le facteur principal d'AGCT. Par conséquent, la compréhension du mécanisme de régulation de FOXL2 est essentielle au développement de nouvelles méthodes de prévention et de traitement (Kim *et al.*, 2011 ; Rosario *et al.*, 2012; Cheng JC *et al.*, 2013 ; Rosario R *et al.*, 2014 ; Cheng *et al.*, 2014 ; Leung, 2016 ; Farkkila *et al.*, 2017).

- **Voie de signalisation Notch**

La signalisation par Notch est hautement conservée dans l'évolution, qui joue un rôle crucial dans le développement des organismes. Chez les mammifères, il existe quatre récepteurs Notch, Notch1 à 4. Il existe trois domaines dans les récepteurs Notch, à savoir les fonctions extracellulaire fonctionnelle (NECDNotch extracellular domain), transmembranaire (TM) et intracellulaire (NICD ou Notch intracellular domain). Cinq ligands de Notch, Jagged-1, Jagged-2, Delta-like-1 (DLL1), Delta-like-3 (DLL3) et Delta-like-4 (DLL4) avaient été identifiés. Les ligands de Notch et les récepteurs sont tous deux des protéines transmembranaires. Lorsque les ligands se lient aux récepteurs, les récepteurs de Notch deviennent sensibles au clivage protéolytique induit par le complexe de sécrétase, qui libère le domaine intracellulaire de Notch. NICD pénètre dans le noyau et forme un complexe avec la protéine de liaison du signal de recombinaison, Jk, qui contient un domaine de liaison à l'ADN. Le complexe régule les gènes Myc, P21 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1), la famille HES (Hairy and enhancer of split-), la cycline D3 et d'autres gènes ciblent de Notch. La dérégulation de la signalisation de Notch s'est avérée liée à plusieurs cancers. Des études ont montré que DLL4, Jagged-1, Notch1 et Notch4 étaient fortement exprimés dans les cellules KGN (lignée cellulaire tumorale de la granulosa mutée par FOXL2), par rapport aux cellules granulosa-lutéine. Le DAPT (Hairy and enhancer of split-), un inhibiteur de la γ -sécrétase, a été utilisé pour traiter les cellules KGN (Kininogen) et l'inhibition du système de Notch a entraîné une prolifération et une viabilité moindres, ainsi que la sécrétion d'estradiol et de progestérone des cellules KGN. Plusieurs paramètres apoptotiques tels que BAX (protéine Bcl-2-associated X), BCLXs, PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) et les clivages de la caspase huit ont augmenté après le traitement au DAPT. L'interaction de la signalisation Notch et de la signalisation PI3K / AKT a également été prouvée au cours du processus. La phosphorylation de l'AKT était diminuée et la protéine PTEN (phosphatase et homologue tensin délétée sur le chromosome dix) augmentait après l'inhibition du signal de Notch. D'autres études sont nécessaires pour démontrer que la signalisation Notch constituerait des cibles thérapeutiques potentielles pour AGCT (Ranganathan *et al.*, 2011; Irusta *et al.*, 2013 ; Terauchi *et al.*, 2016 ; Masek *et al.*, 2017).

- **Voie de signalisation TGF- β**

La super famille de TGF- β est composée de 30 facteurs de croissance et différentiels différents, notamment des TGF- β , de l'activine, de l'inhibine et des BMP ou bone-morphogenetic protein (protéines morphogéniques osseuses). La voie de signalisation liée au TGF- β joue un rôle crucial dans la régulation du cycle des cellules souches, le développement des organes et des cellules immunitaires en régulant la prolifération, la différenciation et la mort des cellules. Les protéines SMAD (Drosophila mothers against decapentaplegic protein) sont des protéines véhiculées par la voie de signalisation générale dans le réseau de signalisation du TGF β . Lorsque la voie de signalisation est activée de manière anormale, des maladies peuvent en résulter (Pangas *et al.*, 2012 ; Budi *et al.*, 2017).

- **Activine et inhibine**

L'inhibine et l'activine sont deux substances non stéroïdiennes hydrophiles et sont principalement synthétisées par les cellules hypophysaires et les cellules de la granulosa ovarienne. Ils ont deux sous-unités α et β . Les sous-unités α et β sont codées par différents gènes, respectivement. La sous-unité β consiste en cinq types différents de compositions homologues, β A, β B, β C, β D et β E. Les unités β A et β B peuvent former trois types d'activines liées par une liaison disulfure, notamment l'activine A (β A- β A), B (β B- β B) et C (β A- β B). Les inhibines étaient composées d'inhibine β A, d'unités β B partagées avec des activines et d'une sous-unité α unique (INHA), d'inhibine A (α - β A) et d'inhibine B (α - β B). Les activines fonctionnent en se combinant avec les récepteurs d'activine de type 1 et les récepteurs d'activine de type 2. Le complexe peut activer SMAD2 / 3 par phosphorylation. Alors que les inhibines remplissent leur rôle biologique en antagonisant la voie de l'activine (Thompson, 2004 ; Looyenga *et al.*, 2010 ; Makanji *et al.*, 2014).

L'inhibine a été définie pour la première fois en 1932. En tant qu'hormone gonadique, l'inhibine a joué un rôle important dans la régulation de la folliculogenèse, de la stéroïdogénèse et de la production de FSH. L'inhibine a également été définie comme un régulateur négatif critique de la prolifération des cellules stromales gonadiques et a été identifiée comme ayant une activité suppressive de la tumeur Inhibin- α peut inhiber la prolifération des cellules granuleuses et favoriser l'apoptose. Il existe une forte expression de la sous-unité α -inhibine dans la plupart des cancers des gonades humains. La perte d'inhibine- α peut conduire à une GCT plus agressive en utilisant des souris inactivées INHA. En ce qui concerne les deux sous-types d'inhibine, des

études ont montré que presque tous les patients atteints de GCT présentaient un taux d'inhibine B plus élevé et qu'une inhibine sur-synthétisée était également détectée dans certains cas. Une sensibilité inférieure à l'inhibine est également liée au développement de la GCT et à la métastase tumorale. Le bétaglycane ou p120 a été identifié comme récepteur de l'inhibine, associé aux sous-unités de récepteur de l'activine de type II ou I (ActR), respectivement. Des études ont montré que seul le p120 était particulièrement élevé chez les patients atteints de GCT. Non seulement dans la GCT, mais aussi dans d'autres types de tumeurs ovariennes, une inhibition élevée anormale de l'inhibine avait été prouvée (Burger *et al.*, 2001 ; Bilandzic *et al.*, 2009 ; Kadariya *et al.*, 2015).

Les activines ont des fonctions critiques dans le système génital. L'activine synthétisée par les cellules gonadotrophiques hypophysaires diminue l'activation de la lutéotrope et favorise l'expression des récepteurs de l'hormone stimulant le follicule, elle favorise donc le développement du follicule. L'activine se lie aux récepteurs de type II, puis recrute et phosphoryle le récepteur de type I ALK4 (activin-like kinase 4), qui phosphoryle les protéines SMAD2 et SMAD3. Les cellules GCT présentent un niveau d'expression élevé de la sous-unité inhibine β A et le taux de prolifération est positivement corrélé à un rapport activine A élevé à inhibine A, ce qui suggère que les cellules tumorales ont stimulé leur croissance par une voie de signalisation autocrine de l'activine A. Chez les patients atteints de GCT, des récepteurs d'activine anormaux peuvent entraîner un échec de l'apoptose des cellules de la granulosa. Il existe des controverses sur les marqueurs GCT. Les premières études suggéraient que l'inhibine B et l'activine A étaient élevées chez les patients atteints de GCT. Mais récemment, il a également été suggéré que l'inhibine B est plus spécifique que l'activine A. En fait, l'activine n'a toujours pas la signification d'une application à grande échelle dans le diagnostic et le pronostic de la GCT. Les taux d'activine en bonne santé augmentent également de manière significative chez les femmes ménopausées et les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. La relation entre la GCT et l'élévation d'inhibine n'est toujours pas claire. L'application clinique de l'inhibine en tant que marqueur tumoral reste controversée. Cependant, les données cliniques et les études disponibles suggèrent que le test d'inhibine peut être utilisé dans le cadre d'un dépistage GCT et être utilisé pour le pronostic de la maladie (Vihko *et al.*, 2003 ; Geerts *et al.*, 2009 ; Oktem *et al.*, 2017) (Figure 39).

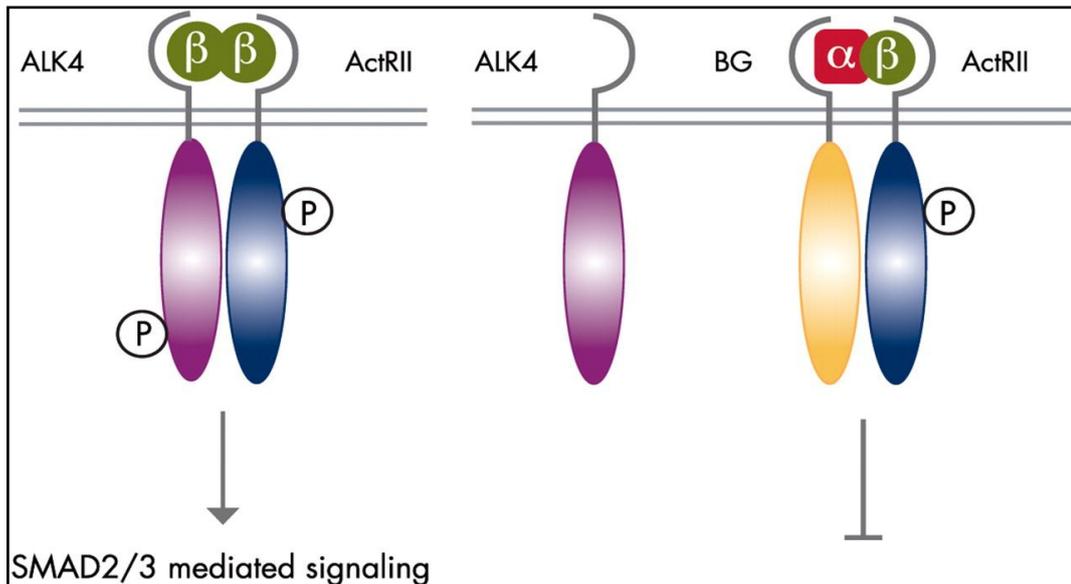


Figure 39 : Représentation schématique des mécanismes d'action de l'activine et de l'inhibine.
(Geerts *et al.*, 2009).

- **Voie de signalisation PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase) / (AKT Serine/ threonine kinase).**

Il a été démontré que l'activation de la voie AKT via PI3K est fortement liée à la tumorigénèse. Dans les cancers de l'ovaire, la signalisation AKT bloque l'apoptose cellulaire en inhibant la transcription des protéines FOXO1 et Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). La boîte à fourche O1 / O3, est la classe O de la famille des têtes de fourches. FOXO1 se situe sur le chromosome 13, tandis que FOXO3 se situe sur le chromosome 6. En condition normale, les FOXO se combinent au promoteur de P27KIP1. P27 (inhibiteur de kinase dépendant de la cycline 1B) est un inhibiteur du cycle cellulaire. Une fois que les FOXO ont été phosphorylés par AKT, la transcription de p27 serait influencée et conduirait à une prolifération cellulaire anormale. Des preuves ont montré que FOXO1 (Forkhead box O1) a influé sur la localisation nucléaire de p27 et inhibait la prolifération des cellules de la granulosa. TRAIL a pour effet une grande efficacité et une induction rapide de l'apoptose des cellules tumorales et des cellules infectées par le virus, mais pas des cellules normales. Les FOXO peuvent également réguler TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). Le renversement de TRAIL a évidemment réduit l'apoptose induite par FOXO3 (Forkhead box O3). Les souris à double knock-out FOXO1 / 3 (Forkhead box O1/3) présentent un risque élevé de contracter la GCT (Cunningham *et al.*, 2004 ; Ausserlechner *et al.*, 2013 ; Fuller *et al.*, 2017).

PTEN est un régulateur négatif de la signalisation PI3K et sa mutation est très fréquente dans les cancers humains. PTEN est un suppresseur de tumeur important. Des études ont montré que les taux d'expression de PTEN (Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) inférieurs étaient liés au développement du cancer. L'expression de PTEN dans le cancer de l'ovaire était négativement corrélée au stade clinique, à la différenciation et à l'expression du VEGF. La survie globale des patients PTEN-positifs était significativement plus longue que celle de l'expression négative. L'épuisement de PTEN et de FOXO1 / 3 a un effet synergique sur le développement du GCT, mais les souris à knock-out uniques du PTEN se sont rarement développées en GCT. Dans les ovaires, la mutation de PTEN a entraîné une surphosphorylation de l'AKT. De plus, les FOXO peuvent favoriser la transcription de PTEN, suggérant qu'il existe un feedback négatif entre eux. De plus, l'activité PI3K non contrôlée au sein des ovocytes transforme de manière irréversible les cellules de la granulosa en tumeurs GC par le biais d'une communication cellulaire locale perturbée ont fourni des preuves convaincantes du rôle de la dérégulation de la voie PI3K / AKT dans la pathogenèse des GCT au moyen d'un modèle de souris *Pten*^{flox / flox}, *Amhrcre* / +. L'activation de la signalisation WNT (Wingless-Related MMTV Integration Site) / CTNNB1 provoque le développement tardif du GCT. Cependant, l'activation des voies PI3K / AKT et WNT / CTNNB1 (catenin bêta 1), dans la cellule de la granulosa. Avoir 100% de pénétrance et une croissance extrêmement rapide et la capacité de se propager (Verhagen *et al.*, 2006 ; Lague *et al.*, 2008 ; Brandmaier *et al.*, 2017 ; Shen *et al.*, 2017) (Figure 40).

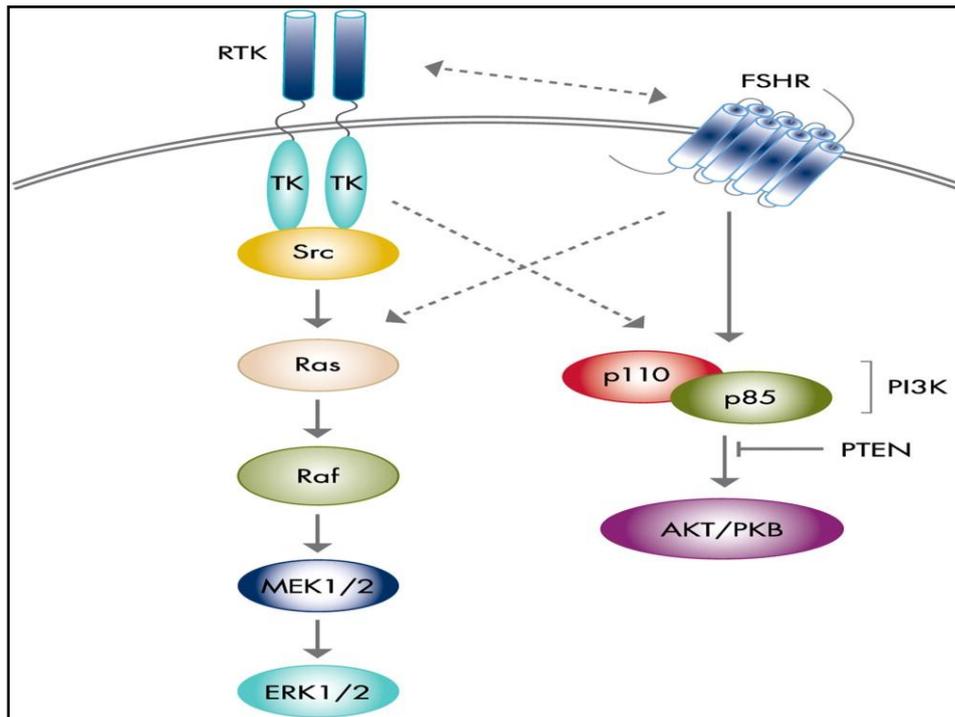


Figure 40 : Représentation schématique des mécanismes d'action de Voie de signalisation PI3K / AKT. (Verhagen *et al.*, 2006).

- **VEGF (Vascular endothelial growth factor)**

Le facteur de croissance endothélial vasculaire joue un rôle important dans le développement du cancer, en tant que facteur cellulaire qui régit principalement la vasculogénèse. Le VEGF et ses récepteurs ont été énormément exprimés dans les GCT. Dans le traitement anti-VEGF, certains rapports de cas ont montré que le bevacizumab était bénéfique pour les patients GCT récurrents. VEGFR1 (Vascular endothelial growth factor Receptor 1) normalement être considéré comme un récepteur leurre et il a montré une phosphorylation non évidente lorsqu'il est combiné avec VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor Receptor 2) était généralement considéré comme le principal médiateur du VEGF. Les taux d'expression de VEGFR2 étaient plus élevés chez les patients atteints de GCT, tandis que les niveaux d'expression de VEGFR1 ne montraient aucune augmentation à la mode (Farkkila *et al.*, 2011 ; Roskoski *et al.*, 2017).

1-3-L'insuffisance ovarienne prématurée

Chez les femmes, la ménopause est une condition physiologique qui signe la fin de la vie reproductive. Elle survient vers l'âge de 50 ans, lorsque l'apoptose des cellules germinales et l'atrésie folliculaire conduit à un épuisement de la réserve ovarienne, l'arrêt des menstruations et de la production des hormones sexuelles. La survenue trop précoce de cette condition est pathologique et correspond à l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), c'est la principale cause d'infertilité chez les femmes.

L'IOP est définie par une aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 4 mois survenant avant l'âge de 40 ans. Elle concerne 1 femme sur 10 000 avant 20 ans, 1 femme sur 1 000 avant 30ans, et 1 femme sur 100 avant 40 ans. Elle peut-être due à trois mécanismes : des anomalies lors de la formation de la réserve ovarienne menant à une absence de follicule, un épuisement anormalement rapide du stock folliculaire, ou un blocage de la croissance/maturation folliculaire. Aujourd'hui, 80% des IOP ont une origine idiopathique (Coulam *et al.*, 1986).

Les causes les plus répandues sont les causes iatrogènes, auto-immunes, virales, métaboliques et génétiques (Bachelot *et al.*, 2018).

1-3-1-Signes cliniques

Les symptômes peuvent varier considérablement d'une patiente à l'autre, et le trouble peut survenir de façon spontanée ou progresser sur plusieurs années.

Pour la majorité des patientes, la pathologie s'installe après plusieurs années de cycles menstruels réguliers, voire même une fertilité normale.

Les signes cliniques de cette IOP sont typiquement similaires à ceux d'une ménopause physiologique, présents sous forme de cycles menstruels désordonnés comme le montre l'oligoménorrhée, la polyménorrhée ou la métrorragie, de palpitations, de bouffés de chaleur, de sueurs nocturnes, d'une insomnie, d'anxiété, de troubles de l'humeur, de sécheresse vaginale, d'une dyspareunie, d'une asthénie, d'incontinence urinaire d'effort, d'infections urinaire récidivantes, de dysurie. Il a été constaté que, toutes ces manifestations sont essentiellement liées à une hypoestrogénie (Vasseur *et al.*, 1999).

1-3-2-Etiologies

Plusieurs étiologies d'insuffisance ovarienne ont été identifiées à ce jour : toxiques, dysfonctionnements immunitaires ou anomalies génétiques. L'identification des gènes impliqués dans la croissance, la sélection et l'atrésie folliculaire et la connaissance des mécanismes

moléculaires conduisant à l'apoptose folliculaire, ou mort cellulaire programmée, devraient permettre de mieux élucider ce phénomène d'insuffisance ovarienne prématurée.

A-Origine toxique

La première étiologie toxique est liée à l'emploi de médicaments à visée anticancéreuse (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Plus l'âge de la patiente est avancé au moment du traitement, plus l'insuffisance ovarienne risque de survenir. A titre d'exemple, les patientes présentent une aménorrhée pour une dose totale cumulée de 5,2 g de cyclophosphamide à l'âge de 40 ans. Les patientes plus jeunes tolèrent une dose plus élevée de 9,5 g avant de devenir aménorrhéiques. Les produits les plus toxiques pour les ovocytes sont les agents alkylants tels que les moutardes azotées, le cyclophosphamide, le chlorambucil et le busulfan.

Parmi les étiologies toxiques, la galactosémie est aussi responsable d'une toxicité ovarienne. Cette maladie est liée à l'accumulation intracellulaire du galactose et de ses métabolites par déficit enzymatique de la Gal-transférase. Plus de 65 % des femmes atteintes de cette maladie présentent une aménorrhée primaire ou secondaire avant l'âge de 30 ans (Vasseur *et al.*, 1999).

B-Origine auto-immune

Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle de l'auto-immunité dans la pathogénie de l'insuffisance ovarienne.

Le lien de causalité entre autoimmunité et insuffisance ovarienne prématurée a été suspecté dès la fin des années 1960 par la co-existence d'une insuffisance ovarienne prématurée chez les patientes atteintes d'insuffisance surrénalienne auto-immune. D'après la littérature, 2% à 10% des patientes atteintes d'insuffisance ovarienne présentent une maladie d'Addison et/ou des anticorps antisurrénaux (Vasseur *et al.*, 1999).

C-Origine génétique

Plusieurs chromosomes sont impliqués dans l'insuffisance ovarienne : le chromosome X et les autosomes 2, 3, 11. L'insuffisance ovarienne prématurée peut être secondaire à une anomalie de nombre mais aussi à des délétions du chromosome X. Les anomalies du chromosome sont responsables de 13% des cas d'insuffisances ovariennes prématurées (IOP ou POF pour « premature ovarian failure » en anglais). Ces anomalies impliquent des aneuploïdies du chromosome X comme dans le syndrome de Turner, des translocations de l'X avec des autosomes, des délétions (régions POF1 ou premature ovarian failure 1, POF2 ou premature

ovarian failure 2), la formation d'isochromosome (chromosome X formé par la duplication du bras court ou du bras long), ou bien des mutations ponctuelles sur les gènes de l'X (Vasseur *et al.*, 1999).

D-Origine virales

la survenue d'IOP est plus fréquente chez des femmes ayant eu les oreillons ou étant porteuses du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) Cependant, le lien direct entre la survenue d'une telle infection et d'une IOP reste difficile à démontrer (Ohl *et al.*, 2010).

1-3-3-Physiopathologie

Ces dernières années, la procréation assistée a contribué à une meilleure compréhension du processus de vieillissement de la fonction de reproduction. Il est maintenant clair que le développement de l'insuffisance ovarienne est un continuum, dont le premier signe serait une mauvaise réponse à une hyperstimulation ovarienne avec un bilan biologique normal (IO (insuffisance ovarienne) occulte). Le stade suivant serait l'IO biologique (IO débutante). Le stade final est l'IOP avérée, anciennement appelée ménopause précoce, où la déplétion en follicules ovariens est complète.

Physiologiquement on observe dans le monde, un pic de fertilité à la deuxième décennie et le déclin commence à la troisième décennie. Cependant les facteurs influant sur la variation de l'âge à la ménopause ne sont pas bien compris. De nombreux facteurs environnementaux, comme le tabac, y compris probablement l'environnement intra utérin, ainsi que le mode de vie ont été proposés pour expliquer cette variation, mais ne suffisent pas.

Le rôle des facteurs génétiques a reçu une attention croissante ces dernières années (figure41).L'association entre l'âge de la ménopause des mères et des filles, et aussi entre les jumeaux a permis de démontrer que les facteurs génétiques doivent être impliqués dans les processus de vieillissement de la reproduction. Les estimations de cette héritabilité ont été montrées pour aller de 30 à 85%. Des gènes connus affectent principalement la fonction folliculaire en exerçant des effets hormonaux (FSH, FSHR, LH, LHR (Luteinizing hormone Receptor), CYP17, et CYP19), tandis que d'autres influent sur le taux de recrutement initial du pool de follicules primordiaux (BMP15 ou bone morphogenetic protein 15, GDF9 ou Growth/differentiation factor 9, FOXL2, et GPR3 ou G-protein coupled receptor 3). Un autre groupe de gènes comprenant des protéines de liaisons à l'ADN et des facteurs de transcription comme NOBOX (Newborn Ovary Homeobox) et LHX8(LIM Homeobox 8) , ainsi que des protéines liant l'ARN comme NANOS, ont été identifiés récemment. NOBOX est

préférentiellement exprimée dans les ovocytes et joue un rôle crucial dans la première étape de la folliculogénèse (facteur majeur de régulation de 2 gènes fondamentaux de la folliculogénèse GDF9 et OCT4 ou octamer-binding transcription factor 4).

La recherche chez les patientes présentant une IOP a donc fourni de nombreux gènes candidats (sur les chromosomes 20, 19, 5, 6, et 13) qui pourraient également être impliqués dans la variation de la durée de la vie reproductive. Par exemple, des micro-délétions des facteurs GDF9, BMP15, et FOXL2 entraînent des anomalies de la maturation folliculaire (Braham, 2009 ; Talon, 2013) (Figure 41).

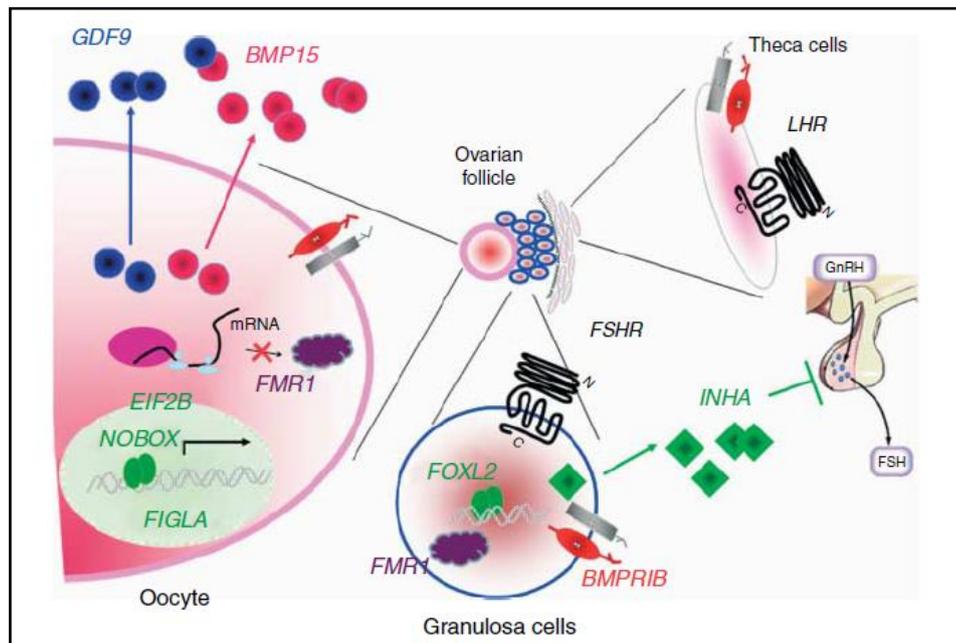


Figure 41 : Schéma illustrant les principaux gènes connus pour être impliqués dans la pathogénie de l'IOP et leur site d'expression dans l'ovaire (Talon, 2013).

A la réduction quantitative de la réserve folliculaire, s'ajoute les altérations de la qualité ovocytaire, dès l'âge de 31 ans lorsque la fécondité commence à diminuer progressivement. Cette perte de la qualité ovocytaire est considérée comme étant due principalement à une augmentation de la non-disjonction méiotique, résultant en une augmentation du taux d'aneuploïdie chez l'embryon précoce des femmes aux âges plus élevés. Ce qui implique des taux de fécondation moindres, une diminution de la qualité embryonnaire, ainsi que du taux d'implantation, et un taux accru de fausses couches spontanées. Des mécanismes sous-jacents peuvent impliquer des différences entre les cellules germinales au moment où ils sont formés pendant la vie fœtale, des dommages accumulés des ovocytes au cours de la vie d'une femme, des changements liés à l'âge dans la qualité des cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte (Talon, 2013).

L'IOP peut être expliquée par 3 mécanismes (figure 42), conduisant tous à l'épuisement Du stock folliculaire : une déplétion primitive du stock de follicules primaires (pool de follicules primordiaux trop faible), ou une atrophie folliculaire par apoptose accélérée, ou un blocage de la maturation folliculaire (Braham, 2009).

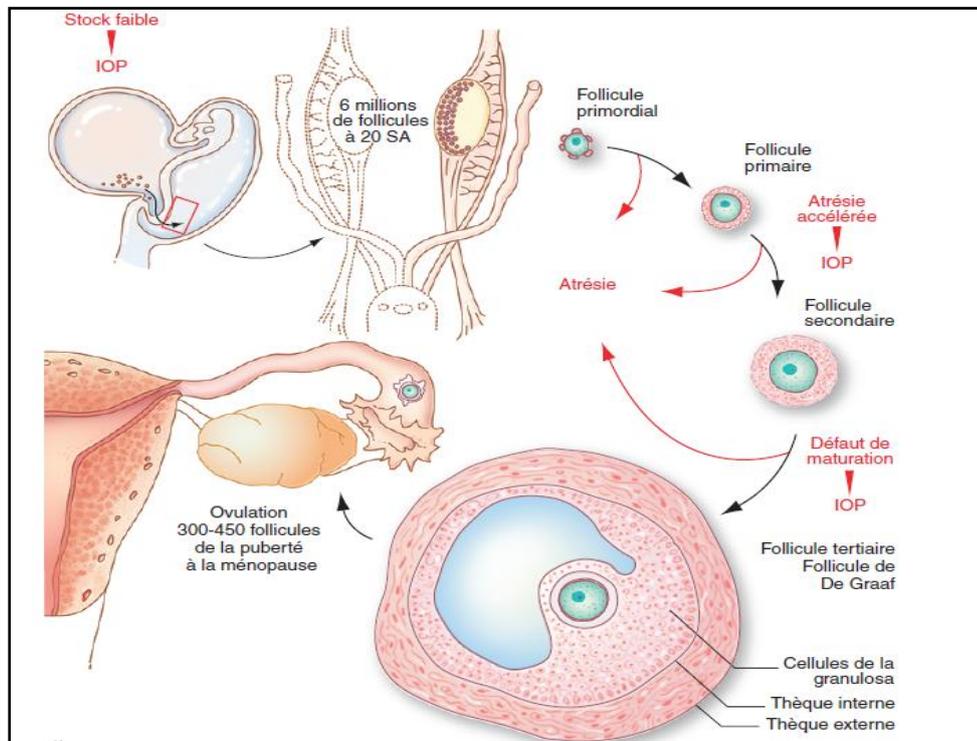


Figure 42 : Mécanismes physiopathologiques de l'IOP (Braham, 2009).

1-3-4-Complications

L'IOP a des conséquences sur de nombreux organes, altérant notablement la qualité de vie des patientes atteintes. Une complication importante réside en l'augmentation du risque cardio-vasculaire puisque la protection de la femme en période génitale active vis à vis de cette problématique est en grande partie liée aux œstrogènes. Ce risque peut cependant être limité si un traitement hormonal substitutif est prescrit et ce d'autant plus s'il est instauré rapidement à l'apparition de l'insuffisance ovarienne. L'hypo-œstrogénie induite par l'IOP est également responsable d'une accélération de la perte osseuse, particulièrement au niveau de l'os trabéculaire (notamment au niveau vertébrale). La supplémentation hormonale ainsi qu'une éducation concernant l'hygiène de vie et la supplémentation en vitamine D et calcium sont indispensables afin de limiter l'ostéopénie voire l'apparition d'une ostéoporose.

Il ne faut pas oublier l'impact psychologique de l'IOP. Il y a tout d'abord les signes liés à la carence en œstrogènes, tels que trouble du caractère, céphalées, insomnies, troubles du comportement alimentaire, irritabilité,... Mais il y a également l'impact psychologique lié à l'annonce du diagnostic et aux conséquences qu'il engendre, notamment sur la fertilité de la patiente (Braham, 2009).

Conclusion

Conclusion

Il existe de nombreuses maladies qui traquent le système de reproduction de la femme et certaines d'entre elles peuvent constituer un risque élevé, en particulier celles qui affectent les ovaires qui entraînent un dysfonctionnement et réduisent ainsi la fertilité des femmes. Parmi les maladies les plus courantes :

-kystes de l'ovaire: Si le follicule ne se rompt pas pour libérer les ovules des ovaires, ceux-ci peuvent gonfler et devenir un kyste. Les kystes ovariens entravent la grossesse, mais peuvent être traités de différentes manières pour augmenter vos chances de tomber à nouveau enceinte.

-Syndrome des ovaires polykystiques : est une autre condition qui peut affecter les ovaires, et accompagnée de certains symptômes tels que l'acné, la prise de poids, le cycle menstruel irrégulier et la croissance accrue des cheveux dans le corps. Le syndrome des ovaires polykystiques survient à la suite de la production de nombreuses hormones sexuelles mâles par les ovaires, ce qui conduit à la fermeture des follicules et à l'apparition de ces symptômes.

-Cancer de l'ovaire : Il s'agit d'une maladie silencieuse qui peut toucher les femmes qui ont de la difficulté à se sentir et une détection précoce facilite le traitement du cancer de l'ovaire.

- À la ménopause, qui survient après l'âge de 45 ans chez la femme, les ovaires ne produisent pas d'œufs, pas plus qu'ils ne produisent naturellement d'hormones, ce qui entraîne des déséquilibres et déséquilibres hormonaux.

Les femmes peuvent maintenir la santé ovarienne de certaines manières, à savoir :

-Effectuer un examen annuel de la région génitale.

-Maintenir un poids santé et ainsi maintenir les hormones produites par les ovaires, et réduire le risque de dégénérescence, car cela contribue à la régulation du cycle menstruel et augmente les chances de grossesse.

-Rester à l'écart du tabagisme est l'une des habitudes les plus mauvaises qui affectent la santé du corps et des ovaires en particulier, entraînant une baisse de la fertilité et des possibilités de procréation en accélérant le stade de la ménopause.

-Faites de l'exercice et évitez l'excès de poids, ce qui affaiblit les ovaires et réduit leur activité et l'exposition à de nombreuses maladies.

Références

- 1- **ABDALLAH A. (2008-2009).** APPAREIL GENITAL FEMININ Cours polycopié destiné aux étudiants de la 1ere année chirurgie dentaire Année universitaire. page1-5.
- 2- **Abbott DH, Dumesic DA. et FrankS S., (2002).** Developmental origin of polycystic ovary syndrome :à hypothesis. Journal of Endocrinology. 174 : 1-5.
- 3- **Aissia Nizar B., Faouzi Gara Med (2009).** La tunisie Medicale - Vol 87 (n°08) : 516 - 520.
- 4- **Amato P et Simpson J L, (2004).** Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. Best Practice et Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 18 : 707-18.
- 5- **Ananya Mandal. (2018).** MD Reviewed bySally Robertson, Article page 1,2.
- 6- **Audebert Alain, (2013).** Kystes de l'ovaire de l'adolescente mt Médecine de la Reproduction, nGynécologie Endocrinologie. 15 (4) : 378-86
- 7- **Bachelot Anne, Dulon Jérôme et Touraine Philippe. (2018).** Insuffisance ovarienne prématurée. MCED n°92 –page (17-22).
- 8- **Bayoud, (2014).** cours Appareil génitale féminin 19/06/14.page :10.
- 9- **Bazot M, FédidaB, Dechoux-Vodovar.S, Beldjord .S, Naggara I, (2016).** Thomassin .Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles Feuilles de radiologie : 1-20.
- 10- **Belec, (2001).** Les beurrières de défense du tractus génital féminin contre les infections. Référence en gynécologie obstétrique ,8(3-4) ,209-234.
- 11- **Bénard J, Grynberg.M, Gynécologie (2015).** Physiologie ovarienne.
<http://www.theses.ulaval.ca/2005/22412/ch01.html#d0e406> « Revue des travaux antérieurs : L'ovaire, les follicules, la folliculogénèse et l'ovogénèse » Bibliothèque universitaire de Laval page consultée en Janvier 2007).
- 12- **Benjamin, 2001** DIPLOME DE DOCTORAT Cryoconservation ovarienne. Etude de la folliculogenèse in vitro chez l'ovine et chez l'humain.PDF page : 19.
- 13- **Boudhraa Khaled, Bensalah Nadia, Nefoussi Rostom, Triki Amel, Ouerhani Radhia, Braham R. (2009).** Insuffisance ovarienne prématurée. Elsevier Masson, 147-A-40.
- 14- **Brooker C., (2001).** Le corps humain : étude, structure et fonction, De Boeck université(Ed), Bruxelles Belgique, 525p.

- 15- Bryk S, Pukkala E, Martinsen JI, Unkila-Kallio L, Tryggvadottir L, Sparen P, Kjaerheim K, Weiderpass E, Riska A, (2017).** Incidence and occupational variation of ovarian granulosa cell tumours in Finland, Iceland, Norway and Sweden : a longitudinal cohort study. *BJOG*. 124:143–149. doi : 10.1111/1471-0528.13949.
- 16- Burger, HG, (2002).** Androgen production in women. *Fertil Steril* ; 77 (supp 4) : S3-5. Philippe Chanson, Jacques Young. *Endocrinologie*. Editions Médecine Sciences Flammarion. 2002, pages 32-35, pages 37-43.
- 17- Caburet Sandrine, Vilain Eric. (2015).** Mutation de STAG3 Une nouvelle cause d'insuffisance ovarienne prématurée. *m/s n° 2*, vol. 31, P : 129-131. DOI : 10.1051/medsci/20153102005.
- 18- Caroline chaine, (2019).** <https://www.docteurlic.com/specialistes/docteur-caroline-chaine-36.aspx?fbclid=IwAR1WEr5Rkje7PD8slFbW5mRd4rZF-lhXLUNqAWagLyj9WImgFITNsZGp234>.
- 19- Chang HM, Cheng JC, Taylor E, Leung PC, (2014).** Oocyte-derived BMP15 but not GDF9 down-regulates connexin43 expression and decreases gap junction intercellular communication activity in immortalized human granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 20:373–383. doi : 10.1093/molehr/gau001.
- 20- Chantal KOHLER (2010-2011).** page 15 Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, Cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) © Université Médicale Virtuelle Francophone -Support de Cours (Version PDF).
- 21- Cheng JC, Klausen C, Leung PC, (2013).** Overexpression of wild-type but not C134W mutant FOXL2 enhances GnRH-induced cell apoptosis by increasing GnRH receptor expression in human granulosa cell tumors. *PLoS One*. 8 :e55099. doi : 10.1371/journal.pone.0055099.
- 22- Christian Nordqvist.(Mar 27 juin 2017).** Article page 1-5
- 23- Claire Lewandowski (25/02/19)** Article page : 1-5
- 24- Clément P et Benkhalifa M. (2006).** Génétique et physiopathologie du syndrome d'ovaire polykystique : minirevue. *La Lettre du Gynécologue*. N°311.
- 25- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. (1986)** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* ; 67(4) :604-6. PMID : 3960433.
- 26- Coussieu C, (2004).** Exploration de la fonction de reproduction versant féminine. *Cahier de formation Biologie Médicale N°30*. Bioforma. ISBN : 2-913-633-41-2.
- 27- Covine, Strang KT. (2013).** *Physiologie de la reproduction féminine*. *Physiol Hum Mécanisme Fonct Org*. 6ème éd. Maloine ; p. 603-631.

- 28- Crand A et Pugeat M, (2008).** Génétique et syndrome des ovaires polykystiques. La Lettre du Gynécologue. N°332.
- 29- Deffieux X., Antoine J.-M (2003).** - Inhibines, activines et hormone anti-müllérienne : structure, signalisation, rôles et valeur prédictive en médecine de la reproduction - Gynécologie Obstétrique & Fertilité, p : 900-911.
- 30- Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Cespedes P, Palomino A, Pommer R, et al, (2009).** The human corpus luteum : life cycle and function in natural cycles. Fertil Steril. 92(3) :1067-1079.
- 31- Ehrmann D A, Tang X, Yoshiuchi I et al,(2002).** Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 87(9) : 4297-300.
- 32- Ehrmann, D. A, (2005).** Polycystic ovary syndrome. N. Engl. J. Med. 352, 1223–1236.
- 33- EL HAGE SaloméLe 29 novembre (2013).**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE page 15.
- 34- Erwan Le fol, (2009).** Chapitre 3 REGULATION DES CYCLES SEXUELS, pdf. page : 3.
- 35- Eyrolles et Marabout (2015) LEVY-DUTEL Laurence (sous la dir), le Grand Livre de la fertilité, Paris, p 279.**
- 36- Fang H. et al, (2001).** Structure-activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic, and environmental estrogens. Chem.Res.Toxicol, 14 : 280-294.
- 37- François Goffinet, (20 septembre 2018).** gynécologue-obstétricien à la Maternité de Port Royal à Paris - "Kyste ovarien : définition, causes et facteurs favorisants", Ameli.fr
- 38- FRANK H. NETTER, CARLOS A. G. MACHADO, KIP CARTER, (2006).** Netter's Atlas of the Human Body ISBN 0-7641-5884-8.
- 39- Fu L, Zhang Z, Zhang A et al, (2013).** Association study between FSHR Ala307Thr and Ser680Asn variants and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Northern Chinese han women. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 30(5) : 717-21
- 40- Gayrard .V, (2007).** (Physiologie de la reproduction de mammiferes).Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse.
- 41- Georges Suh, Larsen, Letombe, (2014).** J Mol Endocrinol.
- 42- Gwynne G T, Strauss G F, (1982).** (the role of lipoproteins in steroidogenesis and Cholestérol metabolism in steroidogenic glands) Endocr rev, 3.299-329.
- 43- Hadeel Al Jamal - le 24 Décembre (2017).** Article ; Équipe médicale Healthline (19-3-205), "Système de reproduction féminin" line Ligne de santé, Récupérée le 2-4-2014.

- 44- **Hall. P F, (1986).**(cytochromes p-450 and the regulation of steroid synthesis).Steroids, 48, 131-196.
- 45- **Heath JW. et al, (2008).** Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather, De Boeck université (Ed), Bruxelles Belgique, 432p.
- 46- **Hennebicq S., (2012).** UE2 : Histologie - Biologie du développement et de la Reproduction .Chapitre 2 : Ovogenèse, folliculogenèse fécondation .Année universitaire (2011/2012). Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.
- 47- **Hortence Fouedjio Jeanne, Tsuala Fouogue Jovanny, Ymele Fouelifack Florent, Nangue Charlette, Sando Zacharie, Enow Mbu Robinson, (2014).**Torsion d'annexe en cours de grossesse : à propos d'un cas à l'Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun Pan African Medical Journal.
- 48- **Ibanez. L, Ongk. K, Mongan .N, Marcos M.V et al, (2003).** Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism.
- 49- **Inserm, (2011).** Expertise collective. Fonctionnement des ovaires. Reproduction et environnement. Les éditions ISBN 978-2-85598-890-X.J Clin Endocrinol Metab, 88 : 3333-3338.
- 50- **J.-F. Strauss, (2003).** Epidémiologie et génétique du syndrome des ovaires polykystiques : Les données récentes. J Gynecol Obstet Biol reprod ; 32 :2S11-2S16.
- 51- **Jiang, Xuliang ; Liu, Heli ; Chen, Xiaoyan ; Chen, Po-Han ; Fischer, David ; Sriraman, Venkataraman ; Yu, Henry N. ; Arkininstall, Steve & He, Xiaolin (2012-07-31).**
- 52- **Julie Eymard, (2014).**Article page : 1-5.
- 53- **Kamina P, (1984).** Anatomie gynécologique et obstétricale ;4ième édition ; 225-249.
- 54- **Kim JH, Yoon S, Park M, Park HO, Ko JJ, Lee K, Bae J, (2010).** Differential apoptotic activities of wild-type FOXL2 and the adult-type granulosa cell tumor-associated mutant FOXL2 (C134W) Oncogene. 2011 ; 30:1653–1663. doi : 10.1038/onc.541.
- 55- **Knobil EWildt L., Hausler A., Marshall G., Hutchison J.S., Plant T.M., Belchetz P.E (1981)-** Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the Rhesus monkey - Biol. Reprod. p. 44-49.
- 56- **Kolasa IK, Rembiszewska A, Janiec-Jankowska A, (2006).** PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. GynecolOncol, 103 : 692-697.

- 57- **Kurioka H, Takahashi K, Irikoma M et al, (1999)**. Diagnostic difficulty in polycystic ovary syndrome due to an LH-betasubunit variant. *European Journal of Endocrinology*. 140(3) : 235-8.
- 58- **Labrie F, luu-the V, Lin S X et al, (1997)**. (The key role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in sex steroid biology) *Steroids*, 62, 148-158.
- 59- **Lacy Windham, MD. (2012)**. Elle a terminé son résidanat à l'école de médecine de Virginie de l'Est en 2010, où elle a reçu le prix du résident Windham est obstétricienne et gynécologue agréée par le conseil de l'Ordre du Tennessee Publication #99-9124.
- 60- **Lansac J, (1999)**. Gynécologie pour la praticien. 5^{ième} édition ; 173-186.
- 61- **Lauren Nathan, De Cherney, Alan H., Pernoll, Martin L. (2003)**. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill. p. 708. ISBN 0-8385-1401-4.
- 62- **Lavoisier, Geneviève Durand, Jean-Louis Beaudeau, Biochimie médicale, (2011)**, p. 29.
- 63- **Lecomte P et Gervaise N, (2001)**. Troubles de la fertilité d'origine endocrinienne. *Endocrinologie-Nutrition ; Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 10-030-A-10.
- 64- **Leung DT, Fuller PJ, Chu S, (2016)**. Impact of FOXL2 mutations on signaling in ovarian granulosa cell tumors. *Int J Biochem Cell Biol*. 72:51–54. doi : 10.1016/j.biocel.2016.01.003.
- 65- **Lokossou A., KOMONGUI D., ADISSO S., PERRIN R. X., ALIHONOU E. (2006)**. Tumeurs malignes de l'ovaire à Cotonou : aspects épidémiologiques *Oncologie Clinique en Afrique ; 02:7-9*.
- 66- **Lopès P ; Trémollières F, (2004)** .Guide pratique de la ménopause ; 2^{ème} édition Silverthorn ; <<Physiologie humaine >> ; Pearson-4^{ème} éd. ,2007 .
- 67- **lujan m E, Chizen D R et Pierson R A, (2008)**. Diagnosis criteria for polycystic ovary syndrome : pitfalls and controversies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 30 (8) : 671-9.
- 68- **Marcelle Pick, (2016)**. Article dietons.com 2016 pages 1-5 Les femmes vivent rapport sur mes experiences et des articles d'information sur le monde du bien-etre !
- 69- **Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al, (2011)**. Cycle menstruel. *EMC - Gynécologie*. ; 6(1) :1-17.
- 70- **Michele Ferrieu-Garcia. (MAI 2017)**. Aix-en-Provence (13) L'ovaire endocrine *CAHIERS DE Biothérapie - N°256 - page 1 L'homéopathie Française : Numéro Spécial Enseignement : Gynécologie (Pathogénésie de Folliculinum)*.

- 71- Mohiyiddeen L, Salim S, Mulugeta B et al, (2012).** PCOS and peripheral AMH levels in relation to FSH receptor gene single nucleotide polymorphisms. *Gynecological Endocrinology*. 28(5) : 375-7.
- 72- Nogales FF, Bergeron C, Carvia RE, Alvaro T, Fulwood HR (1996).** Ovarian endometrioid tumors with yolk sac tumor component, an unusual form of ovarian neoplasm : 1056-1066. *Obstetrique*, 40, 8-12.
- 73- Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. (2010)** Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodéficience Virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil.* ; 38(5) :313-7. French. PMID : 20430670.
- 74- Palacios J, Gamallo C (1998).** Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* p : 1344-1347.
- 75- Parker JA and Bloom SR(2012).** Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*.
- 76- Payne A H, Hales D B et Matzuk M M, (2004).** Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews*. 25(6) : 947-70.
- 77- Philippe Meyer, Hervé Guénard(2009) :** *Physiologie Humaine*
- 78- Pierce, John G. ; Parsons, Thomas F. (July 1981).** "Glycoprotein Hormones : Structure and Function". *Annual Review of Biochemistry* p 465–495.
- 79- PIERRE KAMINA, JEAN-PIERRE RICHER, MICHEL SCEPI, JEAN-PIERRE FAURE, XAVIER DEMONDION (2003).** *Anatomie clinique de l'appareil génital féminin EMC. Gynécologie*, 10-A-10.
- 80- Pierrick Hordé. (2019).** Directeur éditorial de Santé Médecine et du Particulier Santé, Article 1-5 (<https://sante.journaldesfemmes.fr/sexo-gyneco/2476672-kyste-ovarien-cause-douleur-symptomes-operation>).
- 81- Puder J, Varga S, Kraenzlin M, et al. (2005).** Central fat excess in polycystic ovary syndrome: Relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* ; 90:6014-21.
- 82- Ramé A. et Théron S, (2009).** *Anatomie et physiologie*, Elsevier Masson (Ed), France, 318p.
- 83- Rao AC, Kishore M, Monappa V, (2016).** Juvenile Granulosa cell tumour : anaplastic variant with omental deposits. *J Clin Diagn Res*. 10 :ED01–ED03.

- 84- Rosai et Ackerman's, (2004)** .Réf: Robbins Anatomie Pathologique 3èmeEd. Française (6th Ed.).
- 85- Rosario R, Araki H, Print CG, Shelling AN, (2012).** The transcriptional targets of mutant FOXL2 in granulosa cell tumours. PLoS One. 7 :e46270. doi : 10.1371/journal.pone.0046270.
- 86- San Millan JL, Sancho J, Calvo RM et al,(2001).** Role of the pentanucleotide (TTTTA)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. Fertility and Sterility. 75 : 797-802.
- 87- Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, Fehsenfeld S, Gredsted L, Treier AC, Treier M, (2004).** The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. Development. 131:933–942. doi : 10.1242/dev.00969.
- 88- Schumer ST, Cannistra SA, (2003).** Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol. 21:1180–1189. Doi: 10.1200/JCO.2003.10.019.
- 89- Sèdes L, (2014).** Voie de signalisation et genes cibles de l'AMH dans le tractus genital femelle. Thèse en ligne : Université Paris Sud. Pagination multiple.
- 90- Simpson J L, (2000).** Genetic factors in common disorders of female infertility. Reproductive Medicine Review. 8 : 173-202.
- 91- Simpson J.L, Elias.S, (2003).**Common gynaecologic disorders genetics in obstetrics and gynecology Philadelphia. WB Saunders.171-210.
- 92- Snyder RR, Norris HJ, Tavassoli F. (1988)** Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 46 cases. Am J Surg Pathol : 661-671.
- 93- Sultan C. (1999).** Puberte normale, donnees recentes. Realites en Gynecologie
- 94- Talon Carole. (2013).**Prise en charge optimale en assistance médicale à la procréation des patientes insuffisantes ovariennes prématurées débutantes au chu d'Angers.Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine qualification en : gynécologie médicale.
- 95- Tornos C, Silva EG, Ordonez NG, Gershenson DM, Young RH, Scully RE (1995).** Endometrioid carcinoma of the ovary with a prominent spindle-cell component, a source of diagnostic confusion. A report of 14 cases. Am J Surg Pathol p: 1343-1353.
- 96- Torrea A et Fernandez H, (2007).** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : état des connaissances. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 36 : 423-446.

- 97-Triméche S, Thuan J F et Jeandel C. (2004).** Syndrome des ovaires polykystiques en période péripubertaire : polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 802-A-18.
- 98-Vacher-Lavenu, (2001) M.-C,** Histologie des kystes bénins bordrerline de l'ovaire et dystrophies sous-péritonéales .J Gynecol Biol Reprod ; 30(hors-série 1) :4S12- 4S190.
- 99-Vankova. M, Vrbikova. J, Hill. M, Cinek. O, (2002).** Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome. Ann. N. Y. Acad. Sci. 967 : 558-565.
- 100-Vasseur Claudine, Christin-Maitre Sophie, Bouchard Philippe. (1999)** Physiopathologie de l'insuffisance ovarienne prématurée : faits et perspectives.médecine/sciences ; 15 : 204-11.
- 101-Véronique Diéras, Marie-France Poupon, Henri Magdelénat , Brigitte Sigal-Zafrani, Alain Fourquet, Jean-Yves Pierga, (2004)** Auteurs page ;(917-27).Unité de pharmacologie,, Département d'oncologie médicale,, FRE 2584 CRNS/Section de recherche,, Responsable du groupe sein,, Département de radiothérapie, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.
- 102-Widmaier EP, Raff H, Strang KT. (2013).** Physiologie de la reproduction féminine. Physiol Hum Mécanisme Fonct Org. 6ème éd. Maloine ; p. 603-631.
- 103-Willner J, Wurz K, Allison KH, Galic V, Garcia RL (2007),** Alternate moleculargenetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. Hum Pathol p : 607-613.
- 104-WurthEmmeline, Marie-Alexandrine. (2010).** étude comparative de l'ovulation chez les mammifères.Thèse pour le doctorat vétérinaire. ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT.
- 105-Xita N, Georgiou I et Tsatsoulis A, (2002).** The genetic basis of polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology. 147 : 717-25.
- 106-Zietarska Magdalena, (2010).** Développement et caractérisation de nouveaux modèles du cancer épithélial de l'ovaire. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de PhD en biologie moléculaire. Université de Montréal Faculté de médecine.

Résumé

Chez les femmes, la maturité sexuelle est acquise entre 11 et 15 ans, après l'apparition de caractères sexuels secondaires : développement des organes génitaux (utérus, ovaires), le taux de fécondité normal n'est atteint qu'après 18 ans, l'ovaire fait partie du système reproducteur. Les ovaires sont deux glandes qui font partie de l'appareil reproducteur féminin. Leurs fonctions principales sont la production des ovules et la fabrication des hormones sexuelles féminines.

La pathologie fonctionnelle de l'ovaire concerne principalement les femmes pendant la période d'activité de la reproduction et, par conséquent, le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut provoquer des troubles fonctionnels de l'ovaire (les kystes ovariennes, le cancer de l'ovaire et l'insuffisance ovarienne).

Le kyste ovarien : Petite grosseur anormale au niveau d'un ovaire, dans la plupart des cas les kystes ovariens sont bénins et ne donnent aucun signe, parfois il est nécessaire de les enlever car ils sont trop gros ou nombreux. Les kystes ovariens peuvent être fonctionnels (physiologiques) ou organiques, bénins ou malins. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble hormonal touchant entre 6 et 10% des femmes. Il se caractérise par une augmentation anormale de la production d'androgènes dans les ovaires, perturbant ainsi la production d'ovules. Au lieu d'être libérés au moment de l'ovulation, les ovules se transforment en kystes, des petites poches remplies de liquide. Ces kystes s'accumulent dans les ovaires et augmentent parfois de volume (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre).

La dénomination cancer de l'ovaire regroupe un ensemble de tumeurs pouvant toucher différents tissus de cet organe. Il existe de nombreux types de cancer des ovaires qui se développent à partir des nombreux types différents de cellules de l'ovaire. Les tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules de la surface des ovaires (cancers épithéliaux) représentent au moins 80 % des cancers de l'ovaire. La plupart des autres cancers de l'ovaire sont issus des cellules germinales (qui se développent à partir des cellules produisant les ovules) et à des tumeurs issues des cellules du stroma (qui se développent au sein du tissu conjonctif). Les cancers des cellules germinales sont beaucoup plus fréquents chez les femmes de moins de 30 ans.

L'insuffisance ovarienne précoce est définie cliniquement par une aménorrhée (absence de règles) de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans, associée à un taux élevé de FSH sur au moins deux prélèvements réalisés à quelques semaines d'intervalle.

Les mots clés : L'ovaire ; l'axe hypothalamo-hypophysaire; Les kystes ovariennes ; Cancer des ovaires ; Insuffisance ovarienne.

Abstract

In women, sexual maturity is acquired between 11 and 15 years of age, after the appearance of secondary sexual characteristics: development of the genitals (uterus, ovaries), the normal fertility rate is reached only after 18 years, the ovary is part of the reproductive system. The ovaries are two glands that are part of the female reproductive system. Their main functions are the production of eggs and the manufacture of female sex hormones.

Functional pathology of the ovary mainly affects women during the period of reproductive activity and, therefore, dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis can cause functional disorders of the ovary (ovarian cysts, cancer ovarian and ovarian insufficiency).

The ovarian cyst: abnormal small size at the level of an ovary, If in most cases the ovarian cysts are benign and give no sign, sometimes it is necessary to remove them because they are too large or numerous. Ovarian cysts can be functional (or physiological) or organic, benign or malignant. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a hormonal disorder affecting between 6 and 10% of women. It is characterized by an abnormal increase in androgen production in the ovaries, disrupting egg production. Instead of being released at the time of ovulation, the eggs turn into cysts, small pockets filled with fluid. These cysts accumulate in the ovaries and sometimes increase in volume (more than 12 follicles 2 to 9 mm in diameter).

The name ovarian cancer includes a group of tumors that can affect different tissues of this organ. There are many types of ovarian cancer that develop from many different types of ovarian cells. Malignant tumors that develop from ovarian surface cells (epithelial cancers) account for at least 80% of ovarian cancers. Most other ovarian cancers are derived from germ cells (which develop from egg-producing cells) and tumors from stromal cells (which develop within the connective tissue). Germ cell cancers are much more common in women under 30 years of age.

Premature ovarian failure is defined clinically by amenorrhea (absence of menstruation) for more than four months before the age of 40 years, associated with high FSH levels on at least two samples taken a few weeks apart.

Key words: Ovary; the hypothalamic-pituitary axis; Ovarian cysts; Ovarian cancer; Ovarian insufficiency.

ملخص

يتم اكتساب النضج الجنسي عند النساء بين 11 و 15 سنة من العمر و ذلك بعد ظهور الخصائص الجنسية الثانوية: تطور الأعضاء التناسلية (الرحم، المبايض)، حيث لا يتم الوصول إلى معدل الخصوبة الطبيعي إلا بعد سن 18 سنة. المبايض هما غدتان تشكلان جزءاً من الجهاز التناسلي للأنثى. وظائفها الرئيسية هي إنتاج البويض و الهرمونات الجنسية الأنثوية.

تؤثر أمراض المبيض الوظيفية بشكل رئيسي على النساء أثناء فترة الإنجاب ، وبالتالي فإن خلل في محور الغدة النخامية-تحت المهاد البصري يمكن أن يسبب اضطرابات وظيفية في المبيض (تكيسات المبيض، سرطان المبيض و قصور المبيض).

تكيس المبيض: و هو حجم صغير غير طبيعي على مستوى المبيض، حيث تكون تكيسات المبيض في معظم الحالات حميدة و لا تعطي أي إشارة ، لكن من الضروري في بعض الأحيان إزالتها لكبرها في الحجم و تعددها. يمكن أن تكون تكيسات المبيض وظيفية (أو فسيولوجية) أو عضوية حميدة أو خبيثة. متلازمة المبيض المتعدد التكيسات (PCOS) هو اضطراب هرموني يصيب ما بين 6 و 10 ٪ من النساء. ويتميز بزيادة غير طبيعية في إنتاج الاندروجين في المبايض، مما يعطل إنتاج البويض. بدلاً من إطلاقها في وقت التبويض حيث تتحول البيضة إلى أكياس ، وجيوب صغيرة مليئة بالسوائل و بالتالي تتراكم في المبايض و تزيد في بعض الأحيان في الحجم (أكثر من 12 جريب من 2 إلى 9 ملم في القطر).

يشتمل اسم سرطان المبيض على مجموعة من الأورام التي يمكن أن تؤثر على الأنسجة المختلفة لهذا العضو. هناك العديد من أنواع سرطان المبيض التي تنشأ من خلايا المبيض. تمثل الأورام الخبيثة التي تنشأ من خلايا سطح المبيض (السرطانات الظهارية) ما لا يقل عن 80 ٪ من سرطانات المبيض. معظم سرطانات المبيض الأخرى مستمدة من خلايا جرثومية (تتطور من خلايا منتجة للبويض) وأورام من خلايا أنسجة (تتطور داخل النسيج الضام). سرطانات الخلايا الجرثومية أكثر شيوعاً عند النساء دون سن 30 عاماً.

يُعرّف القصور المبكر للمبيض سريريًا على أنه انقطاع الطمث (عدم وجود الحيض) قبل أكثر من أربعة أشهر من عمر الأربعين، ويرتبط بمستويات عالية من هرمون FSH في عينتين على الأقل تؤخذ في غضون بضعة أسابيع.

الكلمات المفتاحية: المبيض، محور الغدة النخامية-تحت المهاد البصري، تكيسات المبيض، سرطان المبيض، قصور المبيض.

La physiologie et la physiopathologie des ovaires

Résumé

Chez les femmes, la maturité sexuelle est acquise entre 11 et 15 ans, après l'apparition de caractères sexuels secondaires: développement des organes génitaux (utérus, ovaires), le taux de fécondité normal n'est atteint qu'après 18 ans, l'ovaire fait partie du système reproducteur. Les **ovaires** sont deux glandes qui font partie de l'**appareil reproducteur féminin**. Leurs fonctions principales sont la production des ovules et la fabrication des hormones sexuelles féminines.

La pathologie fonctionnelle de l'ovaire concerne principalement les femmes pendant la période d'activité de la reproduction et, par conséquent, le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut provoquer des troubles fonctionnels de l'ovaire (les kystes ovariennes, le cancer de l'ovaire et l'insuffisance ovarienne).

Le kyste ovarien : Petite grosseur anormale au niveau d'un ovaire, dans la plupart des cas les kystes ovariens sont bénins et ne donnent aucun signe, parfois il est nécessaire de les enlever car ils sont trop gros ou nombreux. Les kystes ovariens peuvent être fonctionnels (physiologiques) ou organiques, bénins ou malins. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble hormonal touchant entre 6 et 10% des femmes. Il se caractérise par une augmentation anormale de la production d'androgènes dans les ovaires, perturbant ainsi la production d'ovules. Au lieu d'être libérés au moment de l'ovulation, les ovules se transforment en kystes, des petites poches remplies de liquide. Ces kystes s'accumulent dans les ovaires et augmentent parfois de volume (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre).

La dénomination **cancer de l'ovaire** regroupe un ensemble de tumeurs pouvant toucher différents tissus de cet organe. Il existe de nombreux types de cancer des ovaires qui se développent à partir des nombreux types différents de cellules de l'ovaire. Les tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules de la surface des ovaires (cancers épithéliaux) représentent au moins 80 % des cancers de l'ovaire. La plupart des autres cancers de l'ovaire sont issus des cellules germinales (qui se développent à partir des cellules produisant les ovules) et à des tumeurs issues des cellules du stroma (qui se développent au sein du tissu conjonctif). Les cancers des cellules germinales sont beaucoup plus fréquents chez les femmes de moins de 30 ans.

L'insuffisance ovarienne précoce est définie cliniquement par une aménorrhée (absence de règles) de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans, associée à un taux élevé de FSH sur au moins deux prélèvements réalisés à quelques semaines d'intervalle.

Les mots clés : L'ovaire ; l'axe hypothalamo-hypophysaire; Les kystes ovariennes ; Cancer des ovaires ; Insuffisance ovarienne.