

L'ovogenèse

L'ovogenèse

-l'ovogenèse est le processus permettant la production des gamètes femelles, les ovocytes, ainsi que leur maturation en ovules.

-Elle se déroule dans l'**ovaire** où les cellules sexuelles sont associées à des cellules somatiques, les cellules folliculeuses, l'ensemble forme le **follicule ovarien**

-Évolution **parallèle** à la folliculogénèse

-Processus **discontinu** : depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause

-complète uniquement s'il y a fécondation

1) Rappels sur l'appareil génital féminin

1-1) Aspect général

Du point de vue anatomique, l'appareil génital féminin interne comporte :

- un **ovaire** de chaque côté, siège de la production des gamètes contenus dans les follicules, et de la production d'hormones sexuelles par les cellules des follicules, du corps jaune et du stroma;

- une trompe, dite **trompes de Fallope**, de chaque côté, lieu de la fécondation, et qui comprend plusieurs segments: le **pavillon**, à l'extrémité libre, près de l'ovaire, dont l'orifice est bordé de franges; l'**ampoule**, partie renflée, de 7 à 8 mm de diamètre, au 1/3 supérieur de la trompe; l'**isthme**; le **segment interstitiel**, dans l'épaisseur de la paroi utérine, de diamètre réduit (1 mm), qui s'ouvre dans l'utérus;

- l'**utérus**, où se déroule le développement embryonnaire et dans lequel on distingue le **corps**, recevant les deux trompes sur le bord supérieur, et le **col** s'ouvrant dans le vagin.

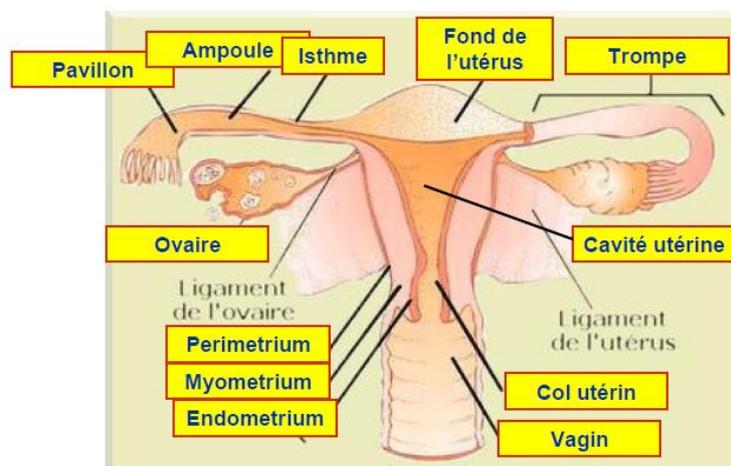


Figure1 : Structure de l'appareil génital féminin

1-2) L'ovaire

Les ovaires sont deux glandes situées de chaque côté de l'utérus. Ils sont maintenus en position par une série de ligaments. Chaque ovaire comprend une zone corticale et une zone médullaire:

- **La zone corticale** comprend, de l'extérieur vers l'intérieur:

- l'épithélium ovarien: un épithélium cubique simple
- l'albuginée ovarienne, tissu conjonctif pauvre en cellules et riche en substance fondamentale;
- un stroma cortical, qui renferme les follicules ovariens à différents stades du développement (ovogenèse).

- **La région médullaire**

C'est une zone parenchymateuse de tissu conjonctif lâche avec un hile amenant l'innervation et la vascularisation de l'ovaire

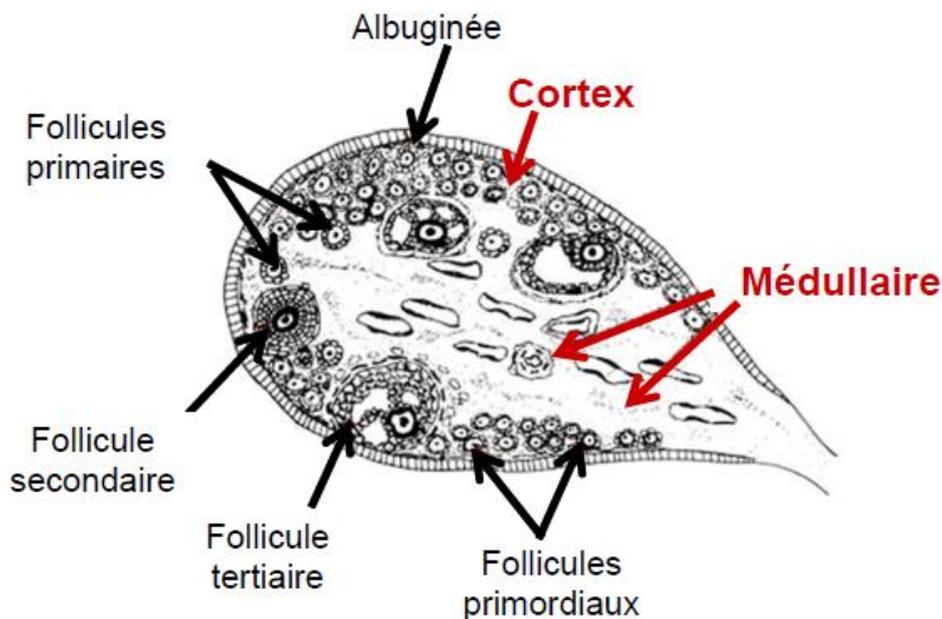


Figure 2 : coupe de l'ovaire

De la puberté à la ménopause, l'ovaire assure 2 fonctions :

Fonction exocrine: croissance, maturation et libération d'un ovocyte prêt à être fécondé (folliculogenèse-ovogenèse)

Fonction endocrine: sécrétion des stéroïdes sexuels (œstrogène et progestérone)

2) Étape de l'ovogenèse

L'évolution des gamètes dans l'ovogenèse s'effectue à l'intérieur des follicules ovariens selon une phase de multiplication, de croissance (accroissement) et une phase de maturation. Ainsi la folliculogenèse et l'ovogenèse sont liées.

2-1) La Phase de multiplication

Elle commence et s'achève définitivement durant la vie fœtale. Elle concerne les **ovogonies**, cellules souches diploïdes, et est caractérisée par une succession de mitoses qui sont des cellules diploïdes (46 chr.)

À la 3e semaine du développement intra-utérin (IU), les ovogonies se multiplient par vagues successives de mitoses. Les ovogonies sont dispersées parmi les cellules du **stroma** de l'ovaire, dans la partie interne de la zone corticale. On ne les trouve que dans l'ovaire fœtal. Ce sont des cellules de petite taille (15 pm) de forme sphérique, relativement pauvres en organites. Contrairement aux spermatogonies, les ovogonies qui se multiplient ne permettent pas la conservation d'un pool d'ovogonies souches.

Au 7e mois de la vie IU, un stock non renouvelable de plusieurs millions d'ovogonies quitte le cycle mitotique et se transforme en ovocyte I. Dans l'ovaire, les ovocytes I s'entourent de cellules folliculaires qui forment le follicule primordial. Les premiers follicules primordiaux apparaissent à la fin du 3e mois de la vie IU.

2-2) La phase d'accroissement

Cette phase d'accroissement s'effectue au sein du follicule ovarien (**croissance basale des follicules**). Elle débute durant la vie fœtale : toutes les ovogonies ($2n=46$) augmentent légèrement de volume par l'accumulation des réserves et prennent le nom d'ovocytes I ($2n=46$). Chaque ovocyte I s'entoure de quelques cellules folliculaires et constitue un follicule primordial. Elle s'arrête durant l'enfance. Elle se poursuit à partir de la puberté et de façon cyclique à la ménopause : quelques ovocytes I achèvent leur accroissement, mais un seul ovocyte I (parfois deux ou plus que deux) arrivera à maturité (il se trouve dans un follicule mûr).

L'ovocyte I ($2n$) croît et accumule les réserves : ovule a besoin de ces réserves nutritives pour assurer la survie de l'embryon avant la nidation (1 semaine environ). L'embryon assurera ensuite la formation des annexes nourricières.

Le spermatozoïde n'a pas de cytoplasme, l'ovule apporte les ribosomes et les ARN messager nécessaires aux premières étapes du développement embryonnaire (hérédité cytoplasmique maternelle)

L'accroissement comporte un stade de synthèse d'ARN et un stade de traduction de ces ARN en protéines. Cette transcription s'effectue pendant la prophase de la 1re division bloquée au stade diplotène.

Traduction de l'ARN dans l'ovocyte

L'ovocyte reste sphérique et ne connaît pas de modifications morphologiques spectaculaires. La maturation cytoplasmique est caractérisée par la synthèse d'un certain nombre de protéines qui rendront l'ovocyte compétent pour reprendre la méiose à 2 reprises (lors de l'ovulation et lors de la fécondation) et pour devenir fécondable.

Parmi ces protéines, très nombreuses, on peut citer la tubuline et l'actine nécessaires aux divisions, les enzymes intervenant dans ces divisions, des glycoprotéines formant après excrétion une enveloppe appelée zone pellucide, les glycoprotéines des grains corticaux situés sous la membrane plasmique, les protéines membranaires réceptrices des spermatozoïdes, des facteurs de décondensation spermatique, etc.

Mise en réserve des ARN

Ce n'est qu'une minorité des ARN qui est traduite en vue de la maturation cytoplasmique. La plupart d'entre eux sont stockés pour être traduits plus tard, après la fécondation, le déroulement des premiers stades du développement embryonnaire étant conditionné par l'utilisation de ces ARN maternels.

2-3) La phase de maturation

Elle débute durant la vie fœtale : les ovocytes I commencent la 1re division de la méiose (division réductionnelle), mais restent bloqués en prophase I.

Elle s'arrête durant l'enfance.

Elle se poursuit à partir de la puberté et de façon cyclique à la ménopause :

Quelques heures avant l'ovulation (24 à 36 heures), l'ovocyte I qui se trouve à ce stade dans un follicule mûr, se détache de la granulosa, flotte dans le liquide folliculaire qui remplit l'antrum et achève la 1re division de la méiose (division réductionnelle) en donnant deux cellules haploïdes ($n=23$) de tailles inégales : une petite cellule (1er globule polaire) et une cellule volumineuse (ovocyte II). L'ovocyte II commence la 2e division de la méiose (division équationnelle), mais reste bloqué en métaphase II.

Lorsqu'il y a fécondation, l'ovocyte II achève la 2e division de la méiose en donnant deux cellules

haploïdes ($n=23$) : une petite cellule (2e globule polaire) et une cellule volumineuse (ovotide ou ovule). S'il n'y a pas fécondation, l'ovocyte II dégénère

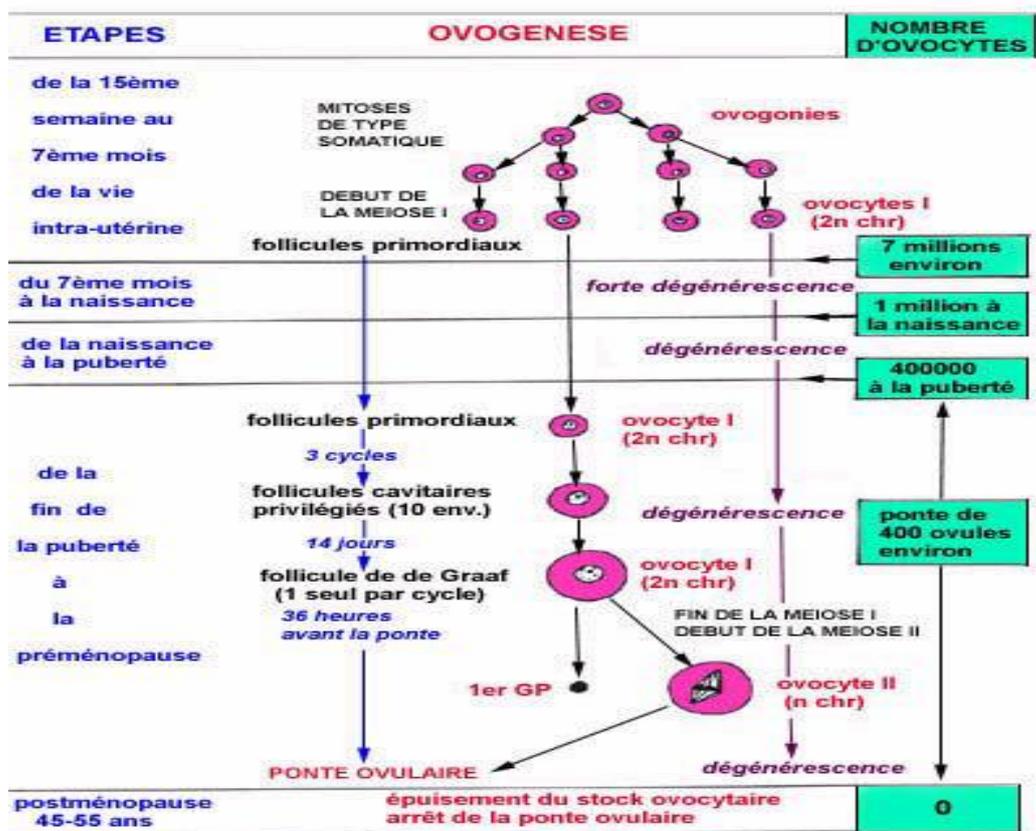


Figure 3 : étapes de l'ovogenèse

La méiose d'ovogenèse présente 3 particularités.

Blocage en prophase I

Arrêt en métaphase II

Inégalité des divisions

2-5) Mécanisme de la maturation

Le facteur AMPc

L'ovocyte entouré de la corona radiata se sépare de la granulosa. L'influence inhibitrice exercée par celle-ci sur l'ovocyte grâce aux communications cellulaires au niveau du cumulus oophorus est levée. Ainsi, des transferts d'AMPc par les jonctions communicantes depuis la granulosa vers l'ovocyte cessent (ce qui bloquait la méiose en prophase I). La baisse des taux de l'AMPc entraîne la reprise de la première division de la méiose.

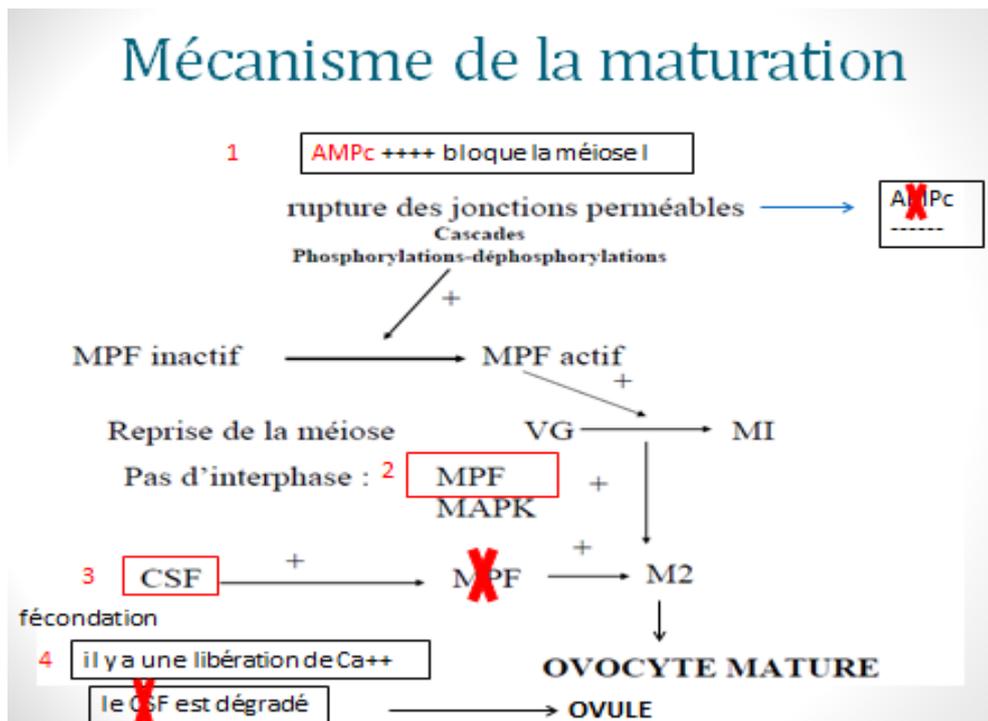
Le facteur promoteur de maturation (MPF : (M-Phase Promoting Factor)

Il existe dans toutes les cellules eucaryotes et intervient dans le passage G2/M de la mitose et de la méiose. Il correspond à un complexe protéique associant la cycline B et cdc2 ou cdk1. Diverses phosphorylations/ déphosphorylations sont nécessaires au niveau de cdc2 pour rendre actif le MPF. Le MPF rendu actif est à l'origine de toute une cascade de phosphorylations de protéines cibles permettant la reprise de la méiose I et entamer la méiose II. Le blocage en métaphase II est sous l'action d'un second facteur, le CSF.

Le facteur cytotstatique (CSF)

Le CSF aboutit ici à stabiliser le noyau en métaphase de seconde division de méiose en empêchant la dégradation de la cycline du MPF.

Au moment de la fécondation, le CSF est dégradé par suite d'une libération de Ca⁺⁺ intracellulaire. Le blocage de la métaphase II est levé et la seconde division de méiose peut alors s'achever.



3) Le cycle ovarien

Un cycle ovarien dure en moyenne 28 jours, avec émission d'un seul ovocyte ; et il est divisé en 2 phases de longueur égale séparées par l'ovulation. Comme ce cycle a des répercussions sur la muqueuse utérine, dont l'état histologique subit lui aussi de ce fait des modifications cycliques

marquées en particulier par la menstruation, on l'appelle le plus souvent cycle menstruel. Le fonctionnement des ovaires est globalement alterné, mais de façon assez irrégulière.

3-1) Phase folliculaire

Elle correspond à la croissance folliculaire finale. Elle s'étend du 1er au 14e jour du cycle (le 1er jour est le 1er jour des règles). Au début du cycle, 5 à 10 follicules à antrum entament la dernière phase de leur évolution, mais rapidement, en 5 à 8 jours, tous entrent en atresie, sauf un, qui est sélectionné peut-être en fonction de son index mitotique ou encore en fonction de sa sensibilité hormonale; appelé follicule dominant, il sera le seul à atteindre le stade de follicule mûr, exerçant sans doute un effet inhibiteur sur les autres.

3-2) Ovulation

Elle survient le 14e jour. L'ovule est expulsé par l'éclatement du follicule. Il sera récupéré par les franges du pavillon de la trompe de Fallope et devrait être fécondé au niveau de l'ampoule

3-3) Phase lutéale

Elle s'étend du 14e au 28e jour, et elle est caractérisée par la formation du corps jaune à partir du follicule déhiscent. Il se maintient et exerce ses fonctions endocrines jusqu'à la fin du cycle ; s'il n'y a pas de fécondation, il se transforme lui aussi en corps atretique (corps blanc).

S'il y a fécondation l'activité cyclique de l'ovaire et donc la production d'ovocytes toute la durée de la grossesse et de la lactation est interrompue. Le corps jaune reste alors fonctionnel pendant la grossesse (corps jaune de gestation).

La durée moyenne d'un cycle est de 28 jours, mais il y a de nombreuses variantes normales, allant de 26 à 30 jours ; ces différences portent sur la phase pré-ovulatoire, la phase lutéale ayant normalement une durée invariable de 14 jours. L'ovulation peut donc survenir entre les 12e et 16e jours.

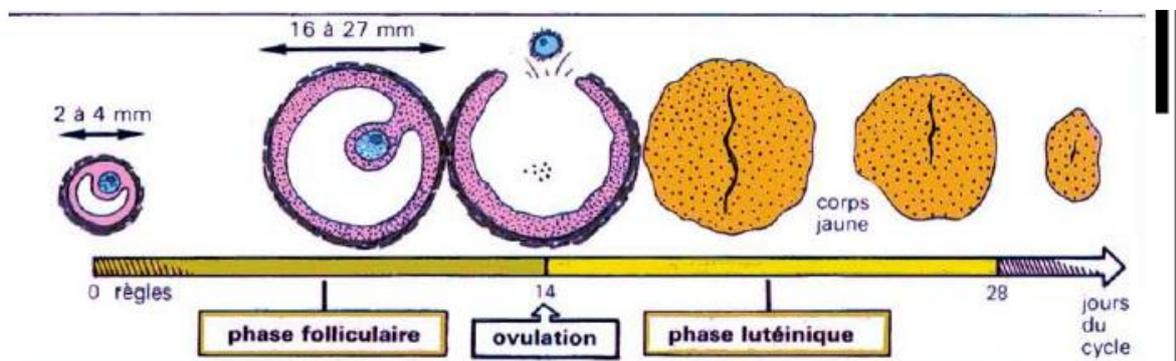


Figure 4 : le cycle ovarien

4) Folliculogénèse

Ensemble des processus par lesquels un follicule primordial se développe pour atteindre le follicule mûr (<0.1%) ou régresse par apoptose (99.9%). On ne peut pas dissocier ovogenèse et folliculogénèse.

4-1) Le follicule primordial : il a un diamètre de 50 μm et il est formé par l'association de l'ovocyte primaire en prophase I, qui a un diamètre de 20 à 30 μm , et d'une couche concentrique de cellules folliculeuses, séparée du stroma ovarien par une membrane basale, la membrane de Slavjanski.

4-2) Le follicule primaire : son diamètre passe de 50 à 100 μm (croissance ovocytaire) entouré d'une seule couche de cellules folliculeuses cubiques. Il y a sécrétion de la zone pellucide (matrice glycoprotéique entourant l'ovocyte).

4-3) Le follicule secondaire : son diamètre passe de 100 à 200 μm à cause de la prolifération des cellules folliculeuses, dont le nombre atteint 1 million, disposées en une vingtaine de couches compactes (granulosa). En outre, à l'extérieur de la membrane de Slavjanski, des cellules du stroma s'organisent en une thèque.

4-4) Le follicule tertiaire ou à antrum : son diamètre passe de 200 μm à 12 mm, toujours du fait de la prolifération des cellules folliculeuses (maintenant 5 à 10 millions), l'essentiel de la croissance ovocytaire étant déjà réalisée (90 μm de diamètre). Mais surtout apparaissent entre les cellules des lacunes, remplies d'un liquide qu'elles sécrètent, le liquide folliculaire. Ces lacunes fusionnent en une cavité unique, la cavité folliculaire ou antrum. En outre la thèque se différencie en 2 couches, les thèques interne et externe, de structure histologique différente.

4-5) Le follicule mûr ou de De Graaf

Encore appelé follicule pré-ovulatoire, son diamètre atteint juste avant l'ovulation environ 23 mm, ce qui est considérable par rapport à la taille de l'ovaire, qui se trouve donc déformé. Cette croissance tient à la prolifération des cellules folliculeuses (maintenant 50 millions) et surtout à l'accroissement du volume de la cavité folliculaire, qui atteint 3 à 5 ml. Sa structure est la suivante :

- il est limité par la **thèque externe**, faite de tissu conjonctif ;

- la **thèque interne** a une structure de glande endocrine, avec des cordons cellulaires séparés par des capillaires sinusoïdes; ces cellules sont **stéroïdogènes** :
- la **membrane de Slavjanski** sépare la thèque interne des cellules folliculeuses;
- la **cavité folliculaire** est remplie d'un liquide opalescent de composition complexe : protéines, lipides, glucides prostaglandines, divers facteurs de croissance et interleukines, et surtout stéroïdes à des concentrations très élevées;
- à un pôle de cette cavité, les cellules folliculeuses restent plus nombreuses et forment une sorte d'avancée dans la cavité appelée **cumulus oophorus**, à l'intérieur duquel se trouve l'ovocyte;
- la couche régulière qui entoure l'ovocyte porte le nom de **corona radiata**, par opposition au reste des cellules folliculeuses, regroupées sous le terme de **granulosa**;
- l'ovocyte est entouré par une enveloppe de 10 à 20 μm d'épaisseur, la **zone pellucide**, traversée par des prolongements des cellules de la corona radiata venant au contact de la membrane ovocytaire, à laquelle ils sont reliés par des systèmes de jonctions, en particulier des gaps jonctions;
- la zone pellucide est séparée de l'ovocyte par un **espace périvitellin**, de 5 μm d'épaisseur environ;

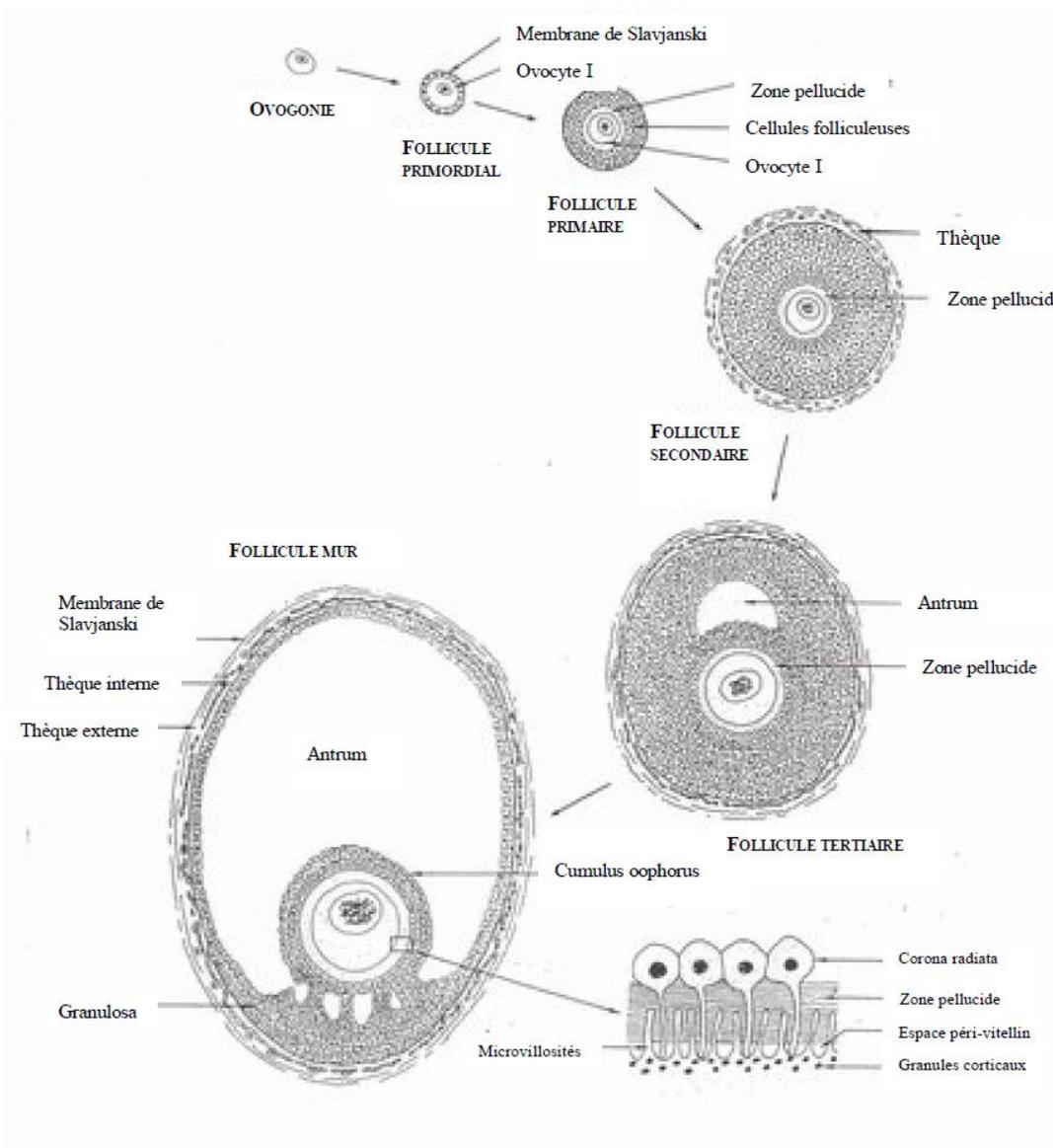


Figure 5: folliculogénèse

5) Contrôle neuro-endocrinien

5-1) Niveau hypothalamique

Comme dans le sexe masculin, les neurones hypothalamiques sécrètent la même gonadolibérine, la **GnRH**, selon le même rythme pulsatile, et dont les cellules cibles sont également des cellules de l'antéhypophyse.

5-2) Niveau hypophysaire

En réponse à la réception de GnRH, l'antéhypophyse sécrète des hormones gonadotropes, la **FSH** (Follicle Stimulating Hormone) et la **LH** (Luteinizing Hormone). Ces hormones ont comme cellules cibles celles de l'ovaire. Leur sécrétion n'est pas régulière, mais cyclique, c'est elle qui contrôle le cycle ovarien.

- La courbe de sécrétion de FSH est à peu près régulièrement ascendante pendant la majeure partie de la phase folliculaire, puis après une augmentation plus rapide elle atteint un maximum au 13^e jour du cycle. Elle chute ensuite pour rester sur un niveau relativement bas pendant la phase lutéale.
- La sécrétion de LH est sur un niveau plus bas pendant la majeure partie de la phase folliculaire et montre un pic très marqué au 13^e jour; puis elle retombe pour rester constante pendant la phase lutéale, sur un niveau relativement élevé.

5-3) Niveau ovarien

L'ovaire répond à la réception des hormones gonadotropes en sécrétant des hormones stéroïdes, qui agissent sur l'ovogenèse et sur les caractères sexuels : les follicules produisent des œstrogènes, le corps jaune de la progestérone et le stroma ovarien des androgènes (en petite quantité).

Effets des hormones gonadotropes

La LH a des récepteurs sur la **thèque interne**, sur la **granulosa** (seulement en fin de phase folliculaire), sur les cellules du **corps jaune** et sur celles du **stroma** :

- elle induit la thèque interne à sécréter l'œstrogène;
- elle provoque en fin de phase folliculaire la mucification du cumulus et donc la rupture des liaisons entre corona radiata et ovocyte; induisant ainsi l'ovulation.
- elle induit les cellules du corps jaune à sécréter de la progestérone;
- elle induit les cellules du stroma à sécréter des androgènes.

La FSH a des récepteurs sur les cellules de la **granulosa**, et elle y induit :

- la synthèse de ses propres récepteurs;
- la synthèse d'une aromatasase, qui permet la transformation des androgènes en œstrogènes produits par la thèque interne;
- la multiplication des cellules et donc la croissance folliculaire;
- la synthèse d'inhibine;
- la synthèse de récepteurs à LH, en fin de phase folliculaire.

Courbes de sécrétion des hormones ovariennes

Les œstrogènes et la progestérone sont sécrétés de manière cyclique, sous le contrôle des hormones gonadotropes.

- La sécrétion d'œstrogènes par le follicule est légèrement ascendante pendant la majeure partie de la phase folliculaire et présente un pic très net au 13^e jour, pour revenir ensuite sur un niveau

relativement bas pendant la phase lutéale. Elle correspond à la croissance d'une cohorte de follicules puis à la maturation rapide du follicule dominant.

- La sécrétion de progestérone, qui correspond à la durée de vie du corps jaune, est faible pendant la phase folliculaire, puis il y a augmentation rapide après l'ovulation et persistance d'un plateau pendant la phase lutéale.

Cycle ovarien et hormones

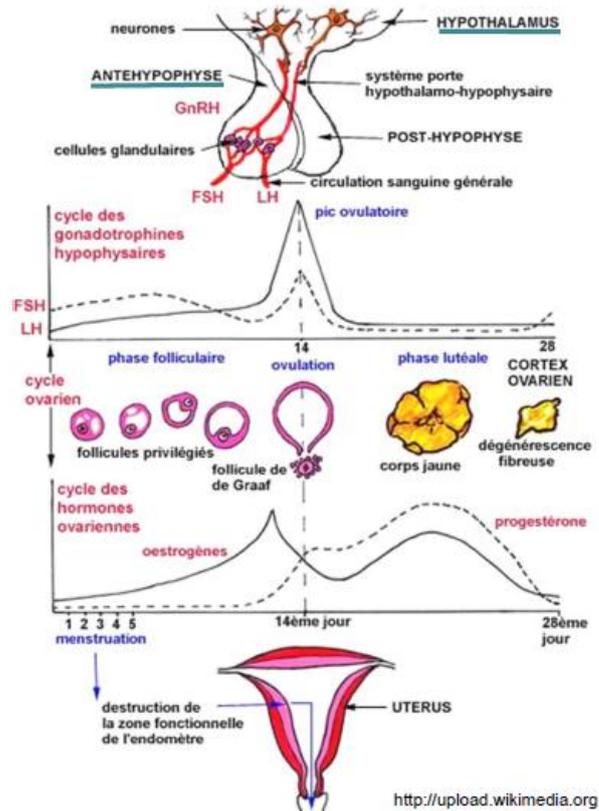
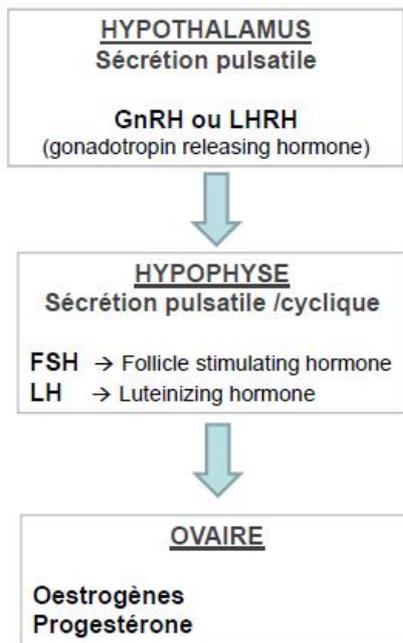


Figure 6 : contrôle hormonal du cycle ovarien

5-4) Effets des hormones ovariennes

Sur l'ovogenèse

Les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules de la granulosa et la maturation ovocytaire, tandis que la progestérone a des effets inverses.

Sur les caractères sexuels

Les deux types d'hormones ont des effets très marqués sur l'ensemble du tractus génital (caractères sexuels primaires), en particulier sur la muqueuse utérine, qui est l'objet de modifications cycliques spectaculaires. Elles ont aussi des effets sur divers tissus ou métabolismes non concernés directement par la reproduction (caractères sexuels secondaires), comme le larynx, les téguments, les lignées sanguines, etc.; l'un de ces caractères secondaires a un intérêt diagnostique, c'est la thermogénèse, dont la courbe montre deux plateaux séparés par l'ovulation et différents de quelques 1/10 de degré;

cette courbe, dite ménothermique, permet d'apprécier la qualité du cycle et de repérer la date de l'ovulation. Les hormones stéroïdes ont enfin des effets sur le cortex cérébral et donc sur la libido et le comportement (caractères sexuels tertiaires).

5-5) Systèmes de rétrocontrôle

Rétrocontrôle gonado-hypophysaire

- Les œstrogènes ont un effet positif sur la sécrétion de LH;
- La progestérone a un effet négatif sur la production de LH et de FSH ;
- L'inhibine a un effet négatif sur la sécrétion de FSH.

Rétrocontrôle gonado-hypothalamique

Les œstrogènes et la progestérone ont un effet positif ou négatif, en fonction du stade du cycle et de la dose, sur la sécrétion de GnRH.