

# La Physiologie ovarienne

## Introduction :

Production d'œstradiol E2 et progestérone, de façon endocrine assurée par les cellules somatiques qu'on appelle le follicule qui est l'unité fonctionnelle de l'ovaire, outre cette fonction endocrine, l'ovaire produit au moment de l'ovulation, un ovocyte mature => fonction gamétogénèse. L'ovocyte lorsqu'il est produit est une grosse cellule (150 µm) qui devra être capable

- de fusionner avec un seul spermatozoïde,
- de transformer son noyau,
- d'assurer la première division de l'œuf
- Assurer tout les premières étapes de développement de l'œuf

L'ovocyte doit subir une longue évolution cytologique et cellulaire, cette maturation est appelée l'ovogénèse.

Une autre fonction est la préparation de l'utérus à la gestation.

## **A) Organisation fonction de l'ovaire**

### **1) Anatomie Histologie**

Dans la partie corticale, on a les follicules les moins développées contrairement à celle de la medula. Présence de nombreux vaisseaux sanguins permettant de véhiculer les différentes hormones. Les corps jaunes c'est ce qu'il reste de maturation et ovulation antérieures.

### **2) Les grandes étapes de l'ovogénèse et de la folliculogénèse.**

Elle débute pendant la vie fœtale. Production d'ovogonies qui vont se multiplier activement puis vont rentrer en méiose faire le début et se bloquer en phase diplotène de prophase de la 1<sup>ère</sup> division. Après entrée en méiose, on les appelle les ovocytes qui vont s'entourer de cellules somatiques qu'on appelle le follicule primordial. Seulement à partir de la puberté que les ovocytes vont entamés une croissance et aller jusqu'à l'évolution. Juste avant l'ovulation, la méiose va continuer puis rebloquer en métaphase de la 2<sup>ème</sup> division. La méiose ne reprendra que s'il y a fécondation.

### **3) La croissance du follicule et de l'ovocyte**

A partir du follicule primordial, aboutit à la formation d'un follicule mature capable de répondre à la décharge pré ovulatoire de LH. Et qui contient un ovocyte lui aussi mature capable d'interagir avec le spermatozoïde et assurer le développement de l'œuf. Durant cette folliculogénèse.

Stade de la lame basale (= membrane de slajanski) constitué de cellules de la granulosa

Croissance importante de l'ovocyte, apparition entre les cellules de la granulosa et l'ovocyte de la zone pellucide.

Au stade follicule primaire : multiplication intense des cellules de la granulosa,

Au stade follicule secondaire (ou plein) : va apparaître un deuxième type de cellule somatiques, qui sont les cellules de la thèque (interne : grands nombres de vaisseaux sanguins et externe : beaucoup de collagènes, fibroblastes)

Phase de différenciation de ces cellules : acquisition de leur fonction différenciée. Une fois que le follicule a atteint une taille importante, il y a formation d'une structure de l'antrum qui est rempli de liquide folliculaire. Il va grossir de plus en plus ce qui va créer des tensions au niveau du follicule.

La structure finale mature est la structure de De Graaf, avec l'ovocyte ayant sa taille et maturation définitive et autour, les cellules de la granulosa (= cellules de la corona radiata) Le cumulus oophorus est la partie qui va être expulsé avec l'ovocyte.

Les cellules de la thèque ont acquis la capacité de production hormonale.

La grande majorité des follicules vont dégénérer (99%)

#### **4) L'atresse folliculaire.**

Voir poly

#### **5) La relation ovocyte/granulosa**

Il faut des contacts étroits et des échanges d'informations entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa. Il existe des prolongements cytoplasmiques envoyés les cellules de la granulosa qui vont se coller au niveau de l'ovocyte. Jonctions desmosomes entre les cellules de la granulosa. Ces jonctions assurent un couplage métabolique entre les cellules

#### **6) La régulation folliculaire**

2 régulations fines.

Facteurs de croissance agissant sur l'ovocyte produit par la granula, et inversement. Production du GDF9 qui stimule la multiplication de la granulosa.

Plus dépendance des hormones gonadotropes, facteurs autocrines et paracrines.

Les 15 derniers jours de la croissance folliculaire correspondent aux 15 premiers jours du cycle menstruel chez la femme. Les cellules de la granulosa deviennent dépendantes de la FSH, en parallèle de la thèque deviennent dépendante de la LH, elles se différencient et commencent à produire des hormones qui vont contribuer à la maturation finale du follicule.

Pic pré ovulatoire de la LH qui va activer l'ovulation.

#### **7) La Maturation ovocyte finale**

Pendant toute la croissance folliculaire, l'ovocyte grossit, lorsqu'on arrive au stade follicule antrum, il a atteint la taille de 80% de sa forme finale. Pendant que le follicule continue à grandir, l'ovocyte va acquérir la compétence méiotique. Augmentation des organites intracellulaires et surtout du nombre de mitochondries. (Les mitochondries apportées par le spz dégèreront). La zone pellucide apparaît après le stade follicule primaire, elle est formée par l'ovocyte. On aura aussi formation des granules corticaux, qui sont des petites vésicules qui sont remplies d'enzymes inactivées et qui vont jouer un rôle lors de la fécondation pour éviter la polyspermie (pénétration de plusieurs spermatozoïdes) pendant cette phase de croissance, le contenu en ARN et en protéines augmentent et complexent pour rester stable.

#### **8) Le pic de LH**

Après le Pic de LH, on a levé d'inhibition de la méiose (inhibition du facteur OMI : ovocyte meiotic inhibitor. De plus des brèches vont s'effectuer au niveau de la granulosa, de façon à avoir des ruptures de jonctions cellulaires. Ce qui va permettre à l'ovocyte d'être libre dans l'antrum et perd l'influence de l'OMI, étant produit par les cellules de la granulosa. On a donc reprise de méiose, activation du MPF (M phase promoting factor poly oage 4, fig1) complexe Cdc2/cycline B inactif lorsqu'il est tri-phosphorylé et actif lorsqu'il a qu'une phosphorylation permettant la reprise du cycle méiotique.

## **9) la formation du corps jaune**

35-36h après le début du pic, se produit l'expulsion de l'ovocyte. Les cellules de la granulosa vont secréter l'activateur du plasminogène, permettant la lyse de la matrice protéique qui entoure les fibres de collagènes de la thèque externe. Cela va également lysée la membrane basale. Ce qui va contribuer à fragiliser la paroi du follicule, d'autres parts la FSH va également des collagénases. Qui vont contribuer à défaire les jonctions cellulaires.

## **10) L'ovulation**

Plus contraction des cellules myoïdes et va permettre des ruptures permettant la libération de l'ovocyte, la pression du liquide folliculaire, toutes ces parois se déchirent. Puis formation du corps jaune. Les cellules lutéales sont des cellules qui se développent à partir de la structure ovarienne restante. (Dérivé de la granulosa et de la thèque) La membrane basale va disparaître et les vaisseaux sanguins vont envahir l'intérieur du follicule. Les cellules lutéales vont s'hypertrophier et se charger en lipide, fonction endocrine et produire la progestérone.

En absence de gestation, les cellules lutéales vont régresser, ce qu'on appelle la lutéolyse

## **B) Chronologie de l'activité ovulatoire chez les non primates**

On s'en fout !

## **C) La stéroïdogénèse ovarienne**

### **1) Les profils hormonaux**

On distingue des profils bien caractéristiques, pendant la phase folliculaire (14 premiers jours du cycle) on a essentiellement production d'œstrogène. Alors que la production de progestérone est très faible.

En revanche pendant la phase lutéale, on a un niveau élevé de progestérone, et chez certaines espèces dont la femme, une légère production d'œstrogène.

### **2) La coopération cellulaire**

Les cellules de la granulosa et de la thèque ne possèdent pas le même équipement enzymatique et ces deux types cellulaires vont collaborer.

Les œstrogènes sont produits par la granulosa via E1 et E2 (œstrone et œstradiol)

Les cellules de la thèque permettent la fabrication des androgènes donc testostérone. Mais ne possèdent pas la capacité de fabriquer les œstrogènes. Et inversement pour la granulosa pour les androgènes.

La granulosa possède des récepteurs pour la FSH tandis que la thèque possède les récepteurs à la LH. Pendant la maturation des follicules, la LH stimule les cellules de la thèque et provoque une activité permettant la fabrication des androgènes. Ces androgènes vont être récupérés par les cellules de la granulosa et vont être transformés en œstrogène (œstrone et œstradiol) par l'enzyme aromatasase qui est fortement stimulé par la FSH.

Au bout d'un certain moment, va se produire un phénomène d'amplification qui va permettre la formation du pic d'œstrogène qui est à l'origine du pic pré ovulatoire de la LH et FSH.

### 3) Effet des hormones ovariennes

Différents tissus cible, dont le principal étant l'utérus coordination pour accueillir l'ovocyte.

De J0 à J14 pendant la phase folliculaire, on a action des œstrogènes, rend le myomètre contractile, au niveau de l'endomètre, il y a une croissance cellulaire permettant son épaisseur via les œstrogènes. Et une importante vascularisation des tissus

Pendant la phase lutéale, production majoritaire de la progestérone, qui inhibe la contractilité du myomètre et va augmenter le développement et la ramification des glandes endométriales qui vont se mettre à sécréter un liquide nutritif (phase sécrétoire)

Les œstrogènes stimulent ces propres récepteurs et stimulent l'apparition des récepteurs à la progestérone

Alors que la progestérone stimule la diminution de ses propres récepteurs et de ceux à l'œstrogène

Autre tissus cible : la glaire cervicale au niveau du col utérin

La régulation de l'activité ovarienne est plus complexe que chez le male puisqu'il est évolutif et cyclique, elle dépend du complexe hypothalamo-hypophysaire.

Le contrôle par LH et FSH, elle est pulsative, mais l'amplitude et la fréquence dépend de la phase du cycle.

Elle est aussi conditionnée par un rythme mensuel, il y a donc une cyclicité qu'on ne retrouve pas chez le male.

On distingue 4 phases

Une indépendante des gonadotropes qui dépend plutôt des facteurs locaux (autocrine et paracrine)

Au stade folliculaire secondaire : apparition des récepteurs à la FSH sur les cellules de la granulosa, et la FSH va se mettre à contrôler la croissance folliculaire, en parallèle sur la thèque apparition des récepteurs à la LH

A partir du stade follicule antrum (?), on a un contrôle par la LH (pour thèque) et FSH (pour granulosa) et va jouer sur la prolifération des cellules et sur leur fonctionnement. On en grossissement du follicule et une augmentation de la production d'hormones. La sécrétion d'œstradiol et la croissance folliculaire s'accélère

En fin de phase folliculaire (3-4 jours avant ovulation), la FSH et l'œstradiol vont induire les récepteurs à la LH sur les cellules de la granulosa. L'IGF1 (insuline like factor) produit par la thèque et la granulosa qui va à son tour potentialiser l'effet des gonadotropes stimulants la production d'œstradiol. On a donc une boucle d'auto amplification qui va permettre cette augmentation massive de la production d'œstradiol qu'on appelle le pic d'œstrogène.

Rétrocontrôle négatif :

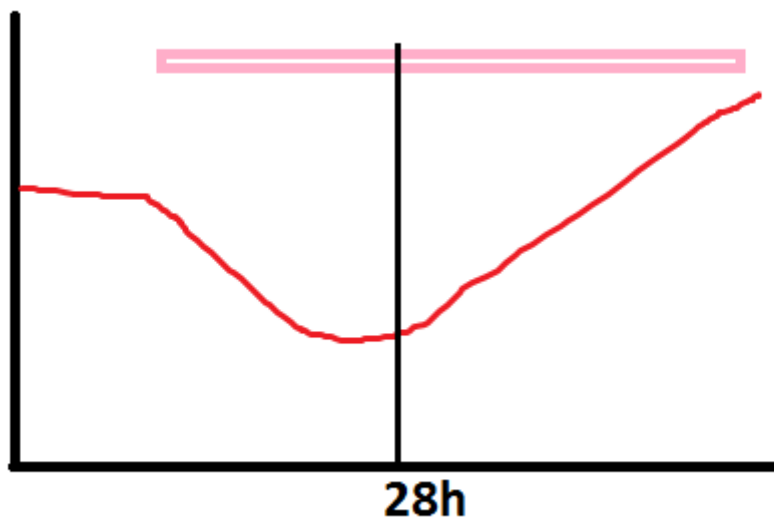
Les œstrogènes & progestérone = exerce un rétrocontrôle négatif sur LH et FSH, en jouant sur le SNC (sécrétion gnRh), hypothalamus (nbr de récepteur gnRh) ou hypophyse (synthèse et sécrétion de LH et FSH).

Il existe une sécrétion d'inibine des cellules de la granulosa, rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH

EN plus que chez le male, chez la femelle ce rétrocontrôle peut être négatif ou positif

#### Rétrocontrôle positif :

Mee : chez la rate, mesure la concentration plasmatique de LH, on a un taux basale de LH plasmatique, puis on réalise une perfusion de d'œstrogène (œstradiol) → baisse de la sécrétion de LH, si on prolonge cette perfusion, tout a coup, augmentation importante de LH



3 conditions pour rétrocontrôle positif :

- Concentration seuil d'œstrogène
- Attendre un temps suffisamment long
- Taux de progestérone pas trop important

→ Mode d'action des pilules oestoprogestérol => pas de rétrocontrôle positive d'œstrogène, pas de LH, pas d'ovulation (effet principal) ! Il y a aussi des effets sur l'endomètre utérin, mais avec progestérone on n'a pas de croissance de l'endomètre utérin, 2° verrou ! 3° verrou est le fait de joué sur la glaire cervicale qui devient compacte grâce à la présence de progestérone on empêche le passage des spz.