

L'ovogenèse

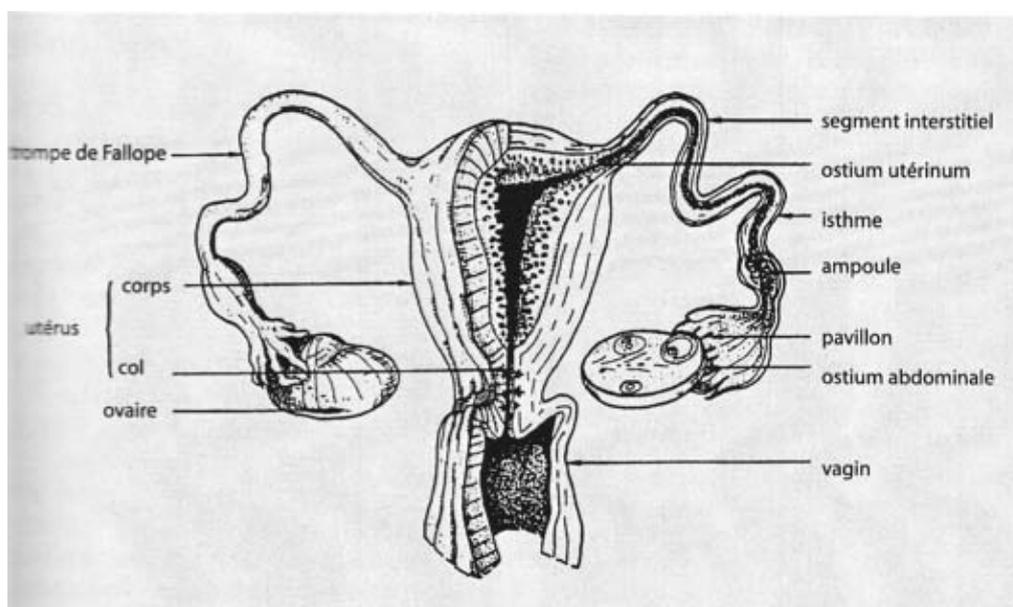
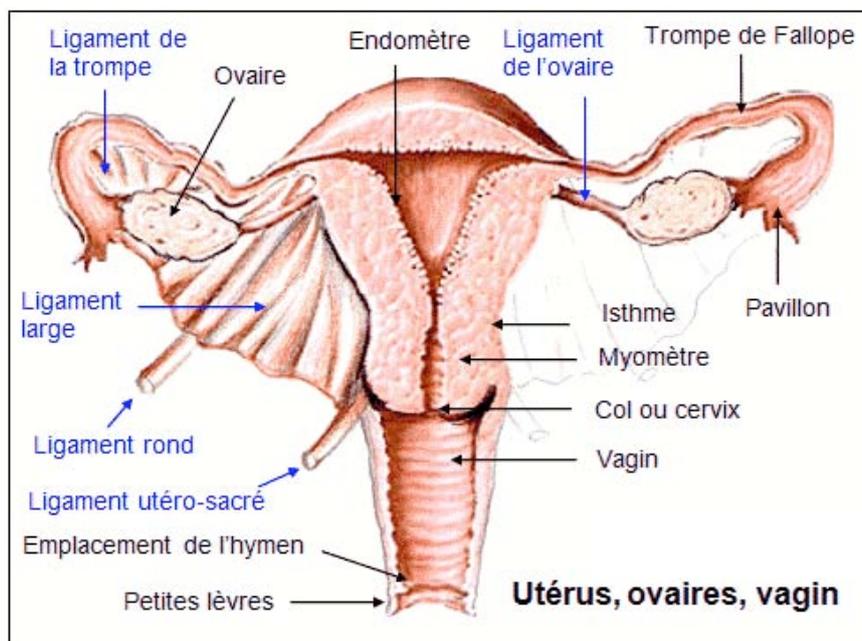
L'ovogenèse est le processus permettant la production des gamètes femelles, les ovocytes, ainsi que leur maturation en ovules.

I) Rappels sur l'appareil génital féminin

Il exerce deux fonctions complémentaires :

- **exocrine**, par la production de gamètes, les **ovocytes** qui contrairement aux spermatozoïdes ne sont pas émis hors de l'organisme (fécondation dans le tractus génital féminin);
- **endocrine**, par la production d'**œstrogène** et de **progestérone**.

1) Aspect général

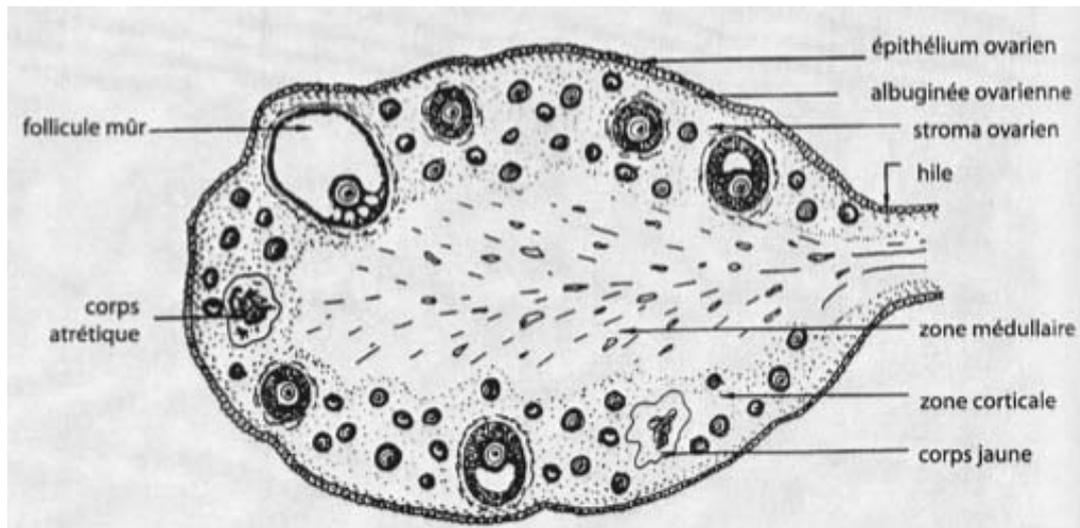


Du point de vue anatomique, l'appareil génital féminin interne comporte :

- 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, des corps jaunes et du stroma;
- une trompe, dite **trompe 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.

2) L'ovaire

C'est un organe ovale qui montre en coupe sagittale une zone corticale et une zone médullaire.



La région corticale

Elle comprend, de l'extérieur vers l'intérieur:

- un épithélium cubique simple, l'**épithélium ovarien** (tissu de revêtement);
- l'**albuginée ovarienne**, tissu conjonctif pauvre en cellules et riche en substance fondamentale;
- un **stroma cortical**, avec des cellules d'aspect fibroblastique et très peu de fibres, qui renferme les structures suivantes : des **follicules**, qui sont des associations d'un ovocyte et de cellules satellites à fonction glandulaire endocrine (les plus petits sont les plus nombreux, environ 300 000 et il n'y en a que quelques uns de plus de 10 mm) ; des **corps jaunes**, qui sont les produits d'évolution des follicules après l'ovulation, également à fonction endocrine; des corps atrétiques, qui sont les produits de dégénérescence des follicules ou des corps jaunes.

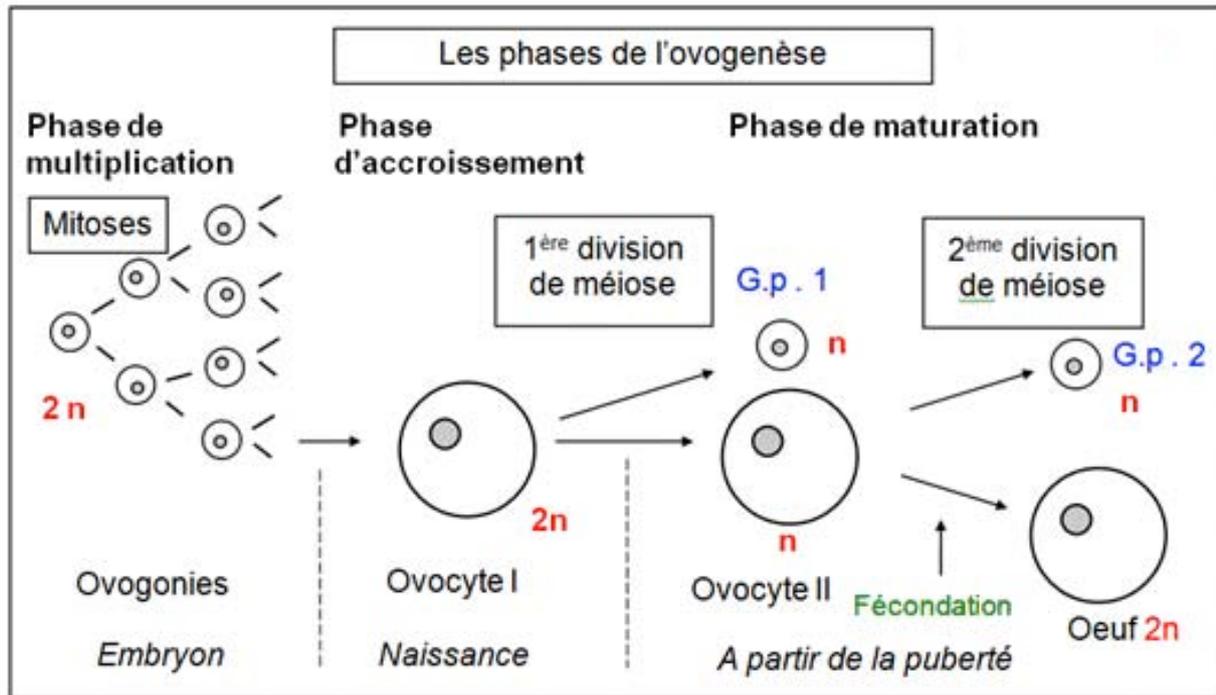
La région médullaire

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

II) Les étapes de l'ovogenèse

L'évolution des cellules de la lignée germinale qui s'effectue à l'intérieur des follicules ovariens comporte **trois phases** : une phase de multiplication, une phase de maturation nucléaire (incomplète*) et une phase de maturation cytoplasmique.

* : le gamète féminin est un ovocyte secondaire.



1) La phase de multiplication

Elle concerne les **ovogonies**, cellules souches diploïdes, et est caractérisée par une succession de mitoses, qui aboutissent à la production d'ovocytes primaires, diploïdes eux aussi.

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 foetal. Ce sont des cellules de petite taille (15 µm) 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. Les ovocytes produits par la femme sont donc en nombre "limité".

2) La phase de maturation nucléaire

Elle concerne les **ovocytes**, situés dans la partie externe de la zone corticale, et elle comporte théoriquement les **deux divisions méiotiques** : la 1ère division, réductionnelle, devrait en principe fournir à partir des ovocytes primaires diploïdes des ovocytes secondaires haploïdes; la 2ème, équationnelle, devrait fournir des ovotides, haploïdes également.

Mais cette méiose d'ovogenèse présente 3 particularités.

Blocage en prophase I

L'ovocyte primaire entame sa 1ère division, dès qu'il apparaît pendant la vie foetale, mais il reste **bloqué en prophase**, plus précisément au stade **diplotène**, donc avec un noyau typique appelé noyau **dictyé** ou encore **vésicule germinative**; cette phase de blocage dure pendant une très longue période, puisque cette 1ère division ne reprendra et **ne se terminera qu'à l'ovulation**.

Arrêt en métaphase II

La 2ème division, qui **ne débute qu'à l'ovulation**, reste à son tour **bloquée en métaphase**, dans l'ovocyte secondaire, qui sera émis tel quel hors de l'ovaire, et elle **ne reprendra qu'avec la fécondation**.

Inégalité des divisions

Lors de la division de l'ovocyte primaire, **si la répartition des chromosomes est équitable, celle du cytoplasme ne l'est pas** ; l'une des cellules filles, qui sera l'**ovocyte secondaire**, conserve la quasi-totalité du cytoplasme, tandis que l'autre cellule fille, appelée **1er globule polaire**, en est pratiquement dépourvue et sera une cellule abortive. La 2ème division, affectant l'ovocyte secondaire lors de la fécondation, se déroulera de la même façon, en fournissant un **2ème globule polaire**.

Au terme de cette phase de maturation nucléaire **un ovocyte primaire a donc fourni un seul gamète**, qui est un ovocyte secondaire.

3) Phase de maturation cytoplasmique

Elle comporte un stade de synthèse d'ARN et un stade de traduction de ces ARN en protéines.

Importance de la synthèse d'ARN

La synthèse des 3 types d'ARN dans l'ovocyte primaire est bien **plus importante quantitativement** que dans le spermatocyte primaire, puisque le diamètre de l'ovocyte passe de 15 à 100 micromètres (phase de croissance). Cette transcription s'effectue pendant la **prophase de la 1ère division bloquée au stade diplotène**.

Traduction de l'ARN dans l'ovocyte

C'est dans l'**ovocyte primaire** essentiellement, et un peu dans l'ovocyte secondaire, que s'opère la traduction des ARN et non pas dans un stade ovotidie qui serait parallèle au stade spermatide. L'ovocyte reste sphérique et ne connaît pas de modifications morphologiques spectaculaires.

La maturation ovocytaire 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.

Absence de vitellus

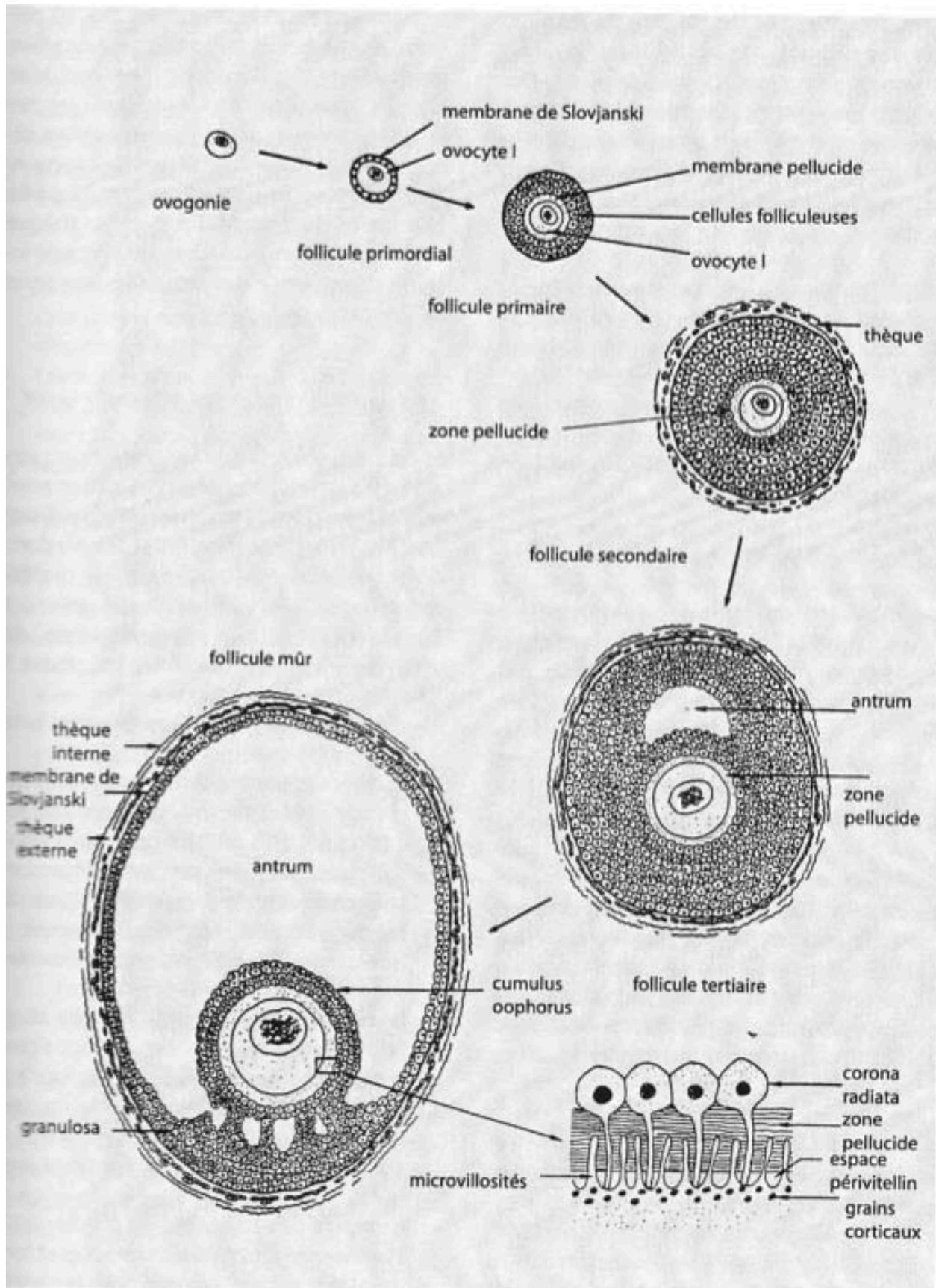
Chez les espèces non mammaliennes, l'ovocyte stocke, outre les ARN, des réserves vitellines, glyco- et lipoprotéiques, qui assurent l'autonomie des stades embryonnaires.

Ce vitellus est inutile et n'existe pas chez les mammifères puisque le développement se fait en **parasite** sur l'organisme maternel. L'ovocyte de mammifère est donc **alécithe** (sans vitellus) et de petite taille, ce qui retentit sur le mode de segmentation et de gastrulation (plus rapide).

4) La folliculogénèse

Au cours de cette phase de maturation, **l'ovocyte est étroitement associé à des cellules satellites venant du stroma ovarien**, qui s'organisent progressivement en une **structure complexe appelée follicule**. Ces cellules exercent des fonctions à la fois trophiques et endocrines intervenant dans la maturation ovocytaire et l'ovulation. On ne peut pas dissocier maturation et folliculogénèse.

Le follicule passe par **5 stades successifs**, qui recouvre en fait 2 périodes de signification distincte: une **période pré-antrale** d'abord, dite de croissance basale et une **période antrale** ensuite, où le follicule devient sensible au contrôle neuro-endocrinien. Pendant ce temps l'ovocyte primaire est toujours bloqué en prophase I.



Stades pré-antraux

Le follicule primordial : il a un diamètre de 50 μm et il est formé par l'association de l'**ovocyte primaire en prophase**, 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**.

Le follicule primaire : son diamètre passe de 50 à 100 μm (croissance ovocytaire + augmentation du nombre de cellules folliculeuses, qui forment alors **4 ou 5 strates autour de l'ovocyte**). Elles sont désormais grossièrement sphériques et de petite taille (10 μm).

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

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 réalisé (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.

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 sinusoides; ces cellules sont **stéroïdogènes** :
- la **membrane de Slavjanski** sépare la thèque interne des cellules folliculeuses;
- quelques strates de **cellules folliculeuses** entourent la cavité folliculaire;
- 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 appelé **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 particuliers des gap jonctions;
- la zone pellucide est séparée de l'ovocyte par un **espace périvitellin**, de 5 μm d'épaisseur environ;
- l'**ovocyte primaire**, qui a maintenant 110 μm de diamètre environ, est toujours bloqué en prophase de la 1ère division méiotique.

III) Emission des gamètes

Les gamètes ne sont pas émis directement par l'ovaire dans le tractus génital, mais il y a rupture de la paroi ovarienne et libération des gamètes à la surface de l'ovaire, où ils seront ensuite récupérés par le pavillon de la trompe.

Le trajet des gamètes est très court et ils ne seront pas expulsés hors de l'organisme, car ils rencontreront les spermatozoïdes dans la trompe, au niveau de l'ampoule.

1) L'ovulation

Elle consiste en une rupture des parois ovarienne et folliculaire, pendant que l'ovocyte subit d'ultimes modifications le rendant apte à la fécondation. Aussitôt après, le follicule déhiscent se transforme en corps jaune.

La rupture folliculaire

En se détachant de la granulosa, le cumulus subit une mucification, qui conduit à une augmentation de volume, ou expansion : les espaces intercellulaires s'élargissent et sont comblés par des glycoprotéines et de l'acide hyaluronique sécrétés par ces cellules ; ceci sous l'influence, entre autres, de facteurs de croissance comme EGF (Epidermal Growth Factor) ou IGF 1 (Insulin like Growth Factor) contenus dans le liquide folliculaire. Les liens entre l'ovocyte et la corona radiata sont rompus (disparition sur la membrane ovocytaire de la connexine 43, caractéristique des gap junctions) et les prolongements des cellules péri-ovocytaires se rétractent hors de la zone pellucide. Le complexe cumulus-ovocyte flotte alors dans la cavité folliculaire.

La rupture folliculaire et ovarienne est très localisée : le follicule déforme la surface de l'ovaire amincie par la distension d'un œdème ; ces couches tissulaires se perforent en un point, un stigma, par où s'écoule le liquide folliculaire, entraînant le complexe cumulus-ovocyte à la surface de l'ovaire. Cette rupture est due pour une faible part à une hyperpression folliculaire, mais surtout à une autodestruction localisée des parois folliculaire et ovarienne. Les cellules de la granulosa et de l'épithélium ovarien se disjoignent, tandis que la matrice intercellulaire des thèques et la membrane de Slavjanski se désintègrent. Ces destructions sont le fait d'enzymes protéolytiques sécrétées par l'albuginée ou présentes dans le liquide folliculaire ; ces activités lysosomiales sont stimulées par des médiateurs ou les prostaglandines présentes à ce moment-là dans le liquide folliculaire ; des interleukines, comme l'IL 1, seraient aussi impliquées dans cette rupture.

Les modifications de l'ovocyte

Maturation cytoplasmique : Elle se termine : les grains corticaux formés dans le cytoplasme, avec le concours du réticulum endoplasmique et des dictyosomes, migrent sous la membrane plasmique, s'associant au réseau d'actine sous-membranaire ; les dernières synthèses s'effectuent, celles des facteurs de reprise et d'arrêt de la méiose, celle des facteurs de décondensation spermatique, comme le glutathion; la membrane plasmique subit d'ultimes modifications.

Maturation nucléaire : La 1ère division méiotique bloquée jusque là en prophase se termine, avec la disparition de l'enveloppe nucléaire et la formation d'un appareil achromatique (rupture de la vésicule germinative). Elle produit le 1er globule polaire, qui reste sous la zone pellucide dans l'espace périvitellin, et un ovocyte secondaire. La reprise de la méiose serait due à une levée d'inhibition : la 1ère division serait bloquée sous l'influence de substances appelées OMI (Oocyte Meiotic Inhibitor) encore mal identifiées, peut-être sécrétées par la thèque interne et atteignant l'ovocyte par l'intermédiaire des cellules de la corona radiata. La rupture des liens entre celles-ci et l'ovocyte lèverait alors cette inhibition.

L'ovocyte secondaire entame alors sa 2ème division méiotique, mais elle se bloque à son tour en métaphase.

Evolution du follicule déhiscent : il se transforme en un corps jaune, à fonction endocrine:

- la surface du follicule se plisse, tandis que le liquide folliculaire est remplacé par un coagulum central séro-fibrineux;
- pendant que la thèque externe s'épaissit, les cellules de la thèque interne s'hypertrophient et migrent vers le centre par des interruptions de la membrane de Slavjanski ;
- les cellules de la granulosa s'hypertrophient également et se vacuolisent, en se chargeant de lipides et d'un pigment jaune, la lutéine;
- les cellules de la thèque interne et de la granulosa acquièrent les caractères de cellules stéroïdogènes et deviennent des cellules lutéales, thécales et granuleuses, disposés en cordons autour de capillaires (le corps jaune a en réalité une couleur rosée due à cette vascularisation). Ces cellules sécrètent de la progestérone.

2) Le trajet de l'ovocyte dans la trompe

Récupération par le pavillon

Le complexe cumulus-ovocyte émis à la surface de l'ovaire est aussitôt récupéré par le pavillon de la trompe, qui vient alors s'appliquer sur l'ovaire; une bonne partie du liquide folliculaire est d'ailleurs aspirée en même temps, le reste s'écoulant dans la cavité péritonéale. L'intervention active du pavillon est démontrée : il vient coiffer l'ovaire, créant une continuité entre liquide folliculaire et liquide tubaire, grâce aux mouvements des franges qui le bordent.

Transit jusqu'à l'ampoule tubaire

En quelques minutes le complexe cumulus- ovocyte est amené dans l'ampoule tubaire; cet amas visqueux de plusieurs millimètres de diamètre, du fait de son expansion préalable, obture pratiquement l'ampoule dans laquelle il s'immobilise, pris au piège des villosités de la paroi tubaire.

Le déplacement de l'ovocyte est passif et la présence des cellules péri-ovocytaires est utile. Deux facteurs au moins interviennent en synergie : un courant liquidien allant du pavillon vers l'ampoule, et un entraînement direct par les parois tubaires du complexe cumulus-ovocyte. Ceci sous les influences conjuguées des contractions de la musculature des trompes et des mouvements orientés des cils vibratiles qui tapissent la muqueuse tubaire. Ce transit serait aussi facilité par une différence de pression négative entre le pavillon et l'ampoule, exerçant une sorte d'effet de succion.

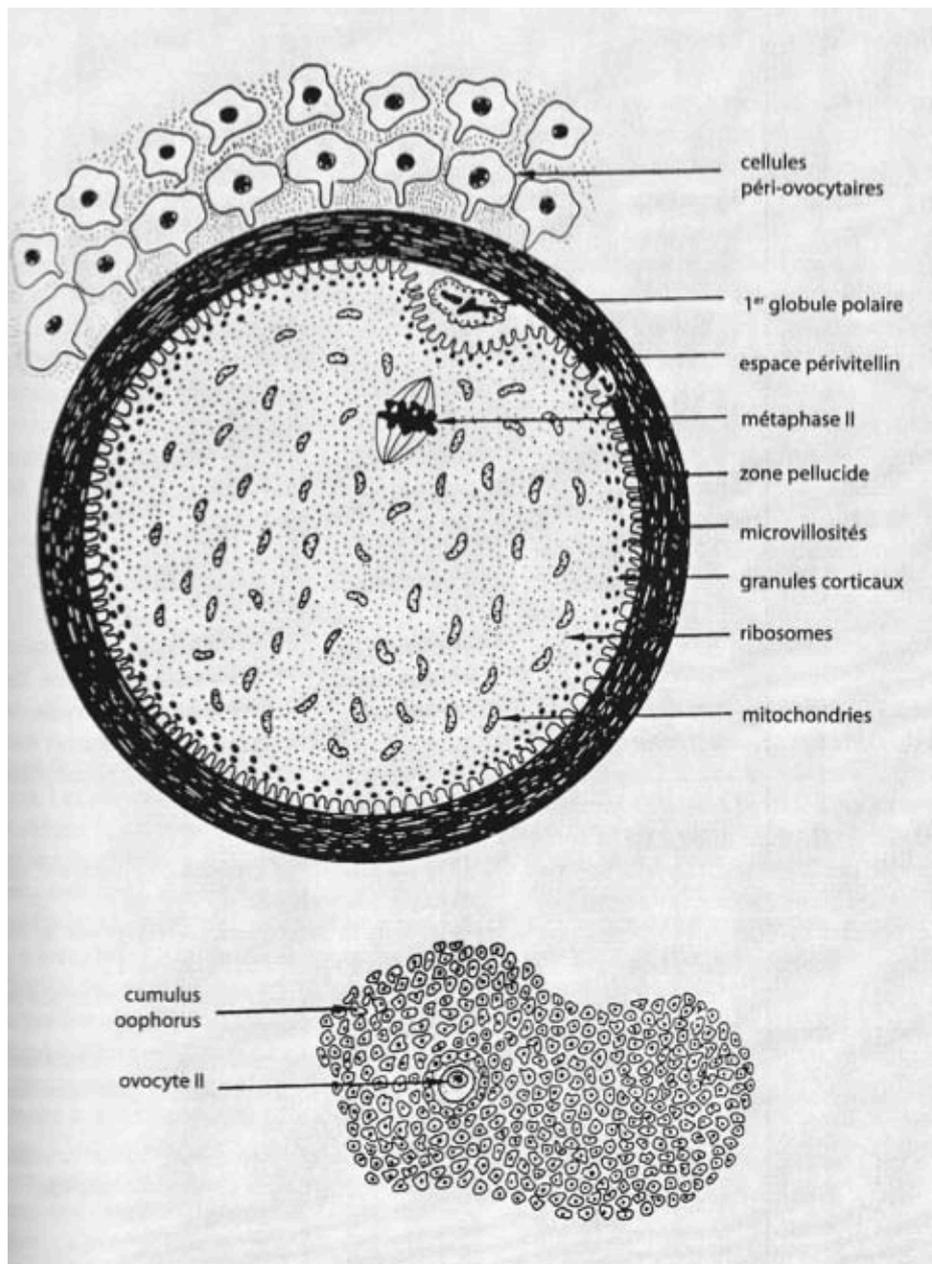
Ces facteurs agissent en synergie, car pris isolément ils ne sont pas indispensables. En effet l'inversion chez la brebis d'un court segment tubaire ne supprime pas le transit mais le ralentit ; les femmes atteintes du syndrome de Kartagener, caractérisé par une immobilité ciliaire, ne sont pas stériles mais hypofertiles ; la suppression de l'activité musculaire ralentit seulement le transit tubaire.

L'ovocyte peut rester là environ pendant 72 heures, du fait de l'expansion du cumulus mais aussi d'un certain nombre de phénomènes qui caractérisent la période post-ovulatoire : formation d'un œdème de la paroi de l'isthme qui rétrécit sa lumière, faiblesse des ondes de contraction et augmentation de la viscosité du liquide tubaire.

IV) L'ovocyte

1) Morphologie

C'est une cellule très différente du gamète masculin, qui n'a pas terminé sa maturation nucléaire et qui reste entourée de ses enveloppes, l'ensemble ayant un diamètre de 2 ou 3 mm, dont 110 µm pour l'ovocyte lui-même.



L'ovocyte

Le cytoplasme

Il contient les organites classiques, mais il présente cependant plusieurs particularités :

- les ribosomes sont extrêmement nombreux et pour la plupart à l'état de monoribosomes;
- sous la membrane plasmique, des grains corticaux, de 0,5 μm de diamètre, sont disposés en 2 ou 3 couches irrégulières;
- un réseau de microfilaments d'actine est visible sous la membrane;
- les mitochondries sont pauvres en crêtes;
- la membrane plasmique montre des microvillosités réparties sur tout le pourtour de l'ovocyte;
- de nombreuses vésicules d'endocytose sont visibles au niveau de la membrane plasmique et dans l'intérieur du cytoplasme.

Le matériel nucléaire

Il est représenté par la métaphase de la 2^{ème} division méiotique :

- l'appareil achromatique très excentré (10 μm de longueur) est perpendiculaire à la surface de l'ovocyte et il est dépourvu de centrioles, qui sont remplacés par des amas plus ou moins organisés de microtubules (COMT ou centre organisateurs de microtubules) ;

- les chromosomes disposés à plat sur le plan équatorial sont en nombre haploïde et clivés chacun en 2 chromatides.

Les enveloppes de l'ovocyte

L'espace périvitellin

C'est un espace clair et étroit (5 µm) qui sépare l'ovocyte de la zone pellucide. Il est élargi dans la zone qui contient le 1er globule polaire, face à la figure métaphasique ; ce globule polaire possède des microvillosités, comme l'ovocyte dont il provient par bourgeonnement, et il contient aussi un lot haploïde de chromosomes.

La zone pellucide

Elle mesure 10 à 20 µm d'épaisseur et a une structure fibrillaire très fine, avec 2 zones concentriques de densité légèrement différente. Les lacunes transversales qui la parcourent parfois sont les emplacements des prolongements rétractés des cellules de la corona radiata.

Les cellules péri-ovocytaires

Les cellules du cumulus sont disposées en plusieurs dizaines de couches. Celles de la corona radiata sont jointives et forment une couche régulière autour de la zone pellucide. Les autres sont réparties de manière irrégulière et sont séparées par des espaces très élargis remplis d'une substance glycoprotéique visqueuse.

2) Caractéristiques physiologiques

Activité métabolique

L'ovocyte est une cellule en attente, relativement inerte, avec une faible activité de synthèse, comme en témoignent la rareté des polysomes et la morphologie des mitochondries. Il faut mettre aussi dans ce cadre le blocage de la 2ème division méiotique.

Vitalité

L'ovocyte n'a qu'une faible espérance de vie après son ovulation, en l'absence de fécondation. On estime qu'il peut survivre environ 72 heures dans le tractus génital féminin, mais il est douteux qu'il conserve sa fécondabilité au-delà de 48 heures. En milieu artificiel sa durée de survie est encore plus réduite.

Fécondabilité (ou compétence)

Ce terme, symétrique de la fécondance spermatique, désigne l'aptitude de l'ovocyte à fusionner avec un spermatozoïde et à produire un œuf normal, capable de se transformer en un embryon viable. La fécondabilité est étroitement corrélée au degré de maturation nucléaire (métaphase II) et cytoplasmique : présence des grains corticaux et des protéines cytoplasmiques ou membranaires intervenant dans la fécondation.

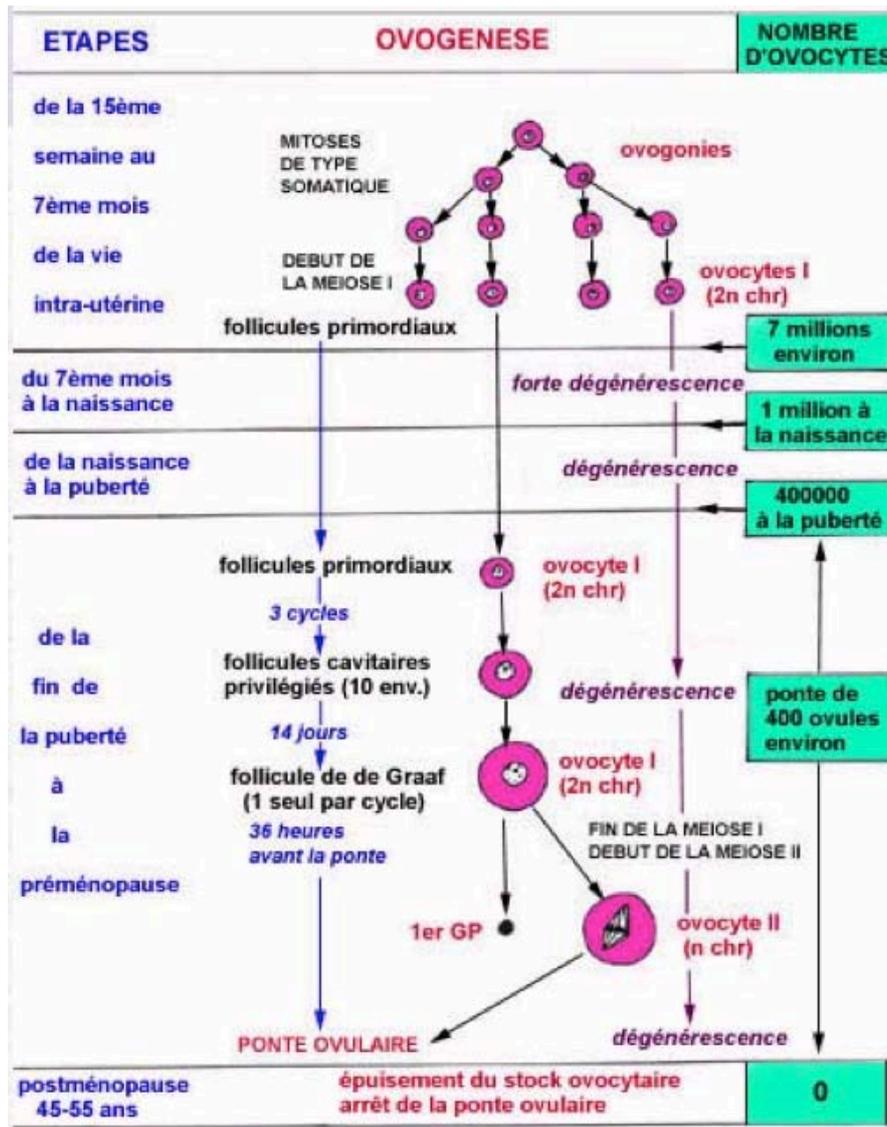
Homogamétie ou monogamétie

Tous les ovocytes ont le même équipement en chromosomes sexuels. Le génome féminin étant caractérisé par la formule 44 autosomes + 2 X, la méiose ne fournit évidemment que des gamètes à 22 autosomes + x.

En conclusion, le gamète féminin est un ovocyte secondaire:

- cellule à n chromosomes (mais à 2n ADN) bloquée en métaphase;
- immobile et relativement inerte sur le plan métabolique;
- surchargée de réserves d'ARN destinées à assurer l'autonomie des premiers stades embryonnaires;
- pourvues d'enveloppes conditionnant sa rencontre avec un spermatozoïde.

V) Aspects cinétiques



1) Place de l'ovogenèse

Il n'y a production de gamètes que pendant une période limitée, dite d'activité génitale, à partir de la puberté (12 ans) jusqu'à la ménopause (50 ans), qui ne coïncide pas avec la période d'activité sexuelle, plus longue. Les premières ovogonies apparaissent pendant la vie foetale à la fin du 3ème mois. La phase de multiplication commence alors et sera terminée avant la naissance, aboutissant à la production d'ovocytes primaires. C'est seulement à partir de la puberté que la maturation ovocytaire et la folliculogenèse sont complètes et aboutissent à l'ovulation. La production de gamètes durera ensuite plusieurs décennies pour s'arrêter à la ménopause, par épuisement de la réserve ovocytaire.

2) Durée de l'ovogenèse

Contrairement à la spermatogenèse, elle est très longue car elle dure plusieurs décennies. L'évolution de la ligne germinale, depuis une ovogonie jusqu'à l'ovulation, commence pendant la vie foetale et se termine 12 à 50 ans plus tard (longue période de blocage en prophase de l'ovocyte primaire).

La phase de multiplication se déroule entre les 3ème et 6ème mois de la vie foetale. Les ovocytes primaires qui en dérivent commencent leur phase de maturation aussitôt et se bloquent au stade diplotène de la prophase I, pour ne reprendre leur activité qu'au moment de l'ovulation. Ils sont pendant ce temps à

l'intérieur des follicules primordiaux. A partir de cette reprise, le temps nécessaire pour passer d'un follicule primordial à un follicule mûr est incertain : il faut environ 3 mois pour qu'un follicule atteigne 100 µm (follicule secondaire) et 85 jours de plus sont nécessaires pour atteindre le stade de follicule pré-ovulatoire. La 1ère division méiotique se termine à l'ovulation, et la seconde qui la suit immédiatement se retrouvera bloquée en métaphase, ceci en 24 heures environ.

3) Rendement de l'ovogenèse

Il est bien plus faible que celui de la spermatogenèse, pour 3 raisons : l'inégalité des divisions méiotiques, l'absence de pool d'ovogonies souches et surtout le phénomène d'atrésie.

Inégalité des divisions méiotiques

A partir d'un ovocyte primaire il y a production d'un seul gamète et non de 4.

Absence de pool d'ovogonies souches

La lignée germinale n'est pas alimentée en permanence. La phase de multiplication épuise pendant la vie fœtale tout le stock d'ovogonies et elle produit un capital définitif d'ovocytes primaires, qui est estimé à 7 millions, et qui constitue la réserve ovarienne.

Atrésie

Ce capital est continuellement et inexorablement amputé du fait de l'atrésie, ou dégénérescence, qui va toucher l'immense majorité des follicules contenant ces ovocytes :

- pendant la vie fœtale de nombreux follicules entrent en atrésie à divers stades ne dépassant pas celui de follicule à antrum, si bien qu'à la naissance il ne reste qu'un million d'ovocytes primaires ;
- le même processus se déroule pendant l'enfance et il ne reste à la puberté que 300 000 ovocytes ;
- il dure encore pendant toute la période d'activité génitale : des follicules primordiaux sont recrutés continuellement à partir de la réserve ovarienne (15 par jour à la puberté et 4 par jour à 40 ans), mais la plupart seront frappés d'atrésie et seuls 400 à 500 d'entre eux arriveront au stade pré-ovulatoire, donc au rythme de 12 par an. Il ne reste à 40 ans que quelques milliers de follicules primordiaux et une centaine à la ménopause.

L'atrésie est un phénomène apoptotique: les corps atrétiques sont des formations plus ou moins complexes (en fonction de la taille des follicules) contenant des cellules en dégénérescence. Ils sont résorbés en quelques jours ou quelques semaines sans avoir exercé de fonction.

4) Activité cyclique de l'ovaire

Pendant la période d'activité génitale la production de gamètes, aussi bien que celle des hormones qui la conditionne, est cyclique. 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.

Phase pré-ovulatoire

Encore appelée phase folliculaire, elle correspond à la croissance folliculaire finale. Elle s'étend du 1er au 14ème jour du cycle (le 1er jour est le 1er jour des règles) et voit se succéder 3 phénomènes: recrutement, sélection et dominance. Au début du cycle 5 à 10 follicules à antrum entament la dernière phase de leur évolution, c'est le recrutement, qui a en fait commencé auparavant ; mais rapidement, en 5 à 8 jours, tous entrent en atrésie, 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.

Ovulation

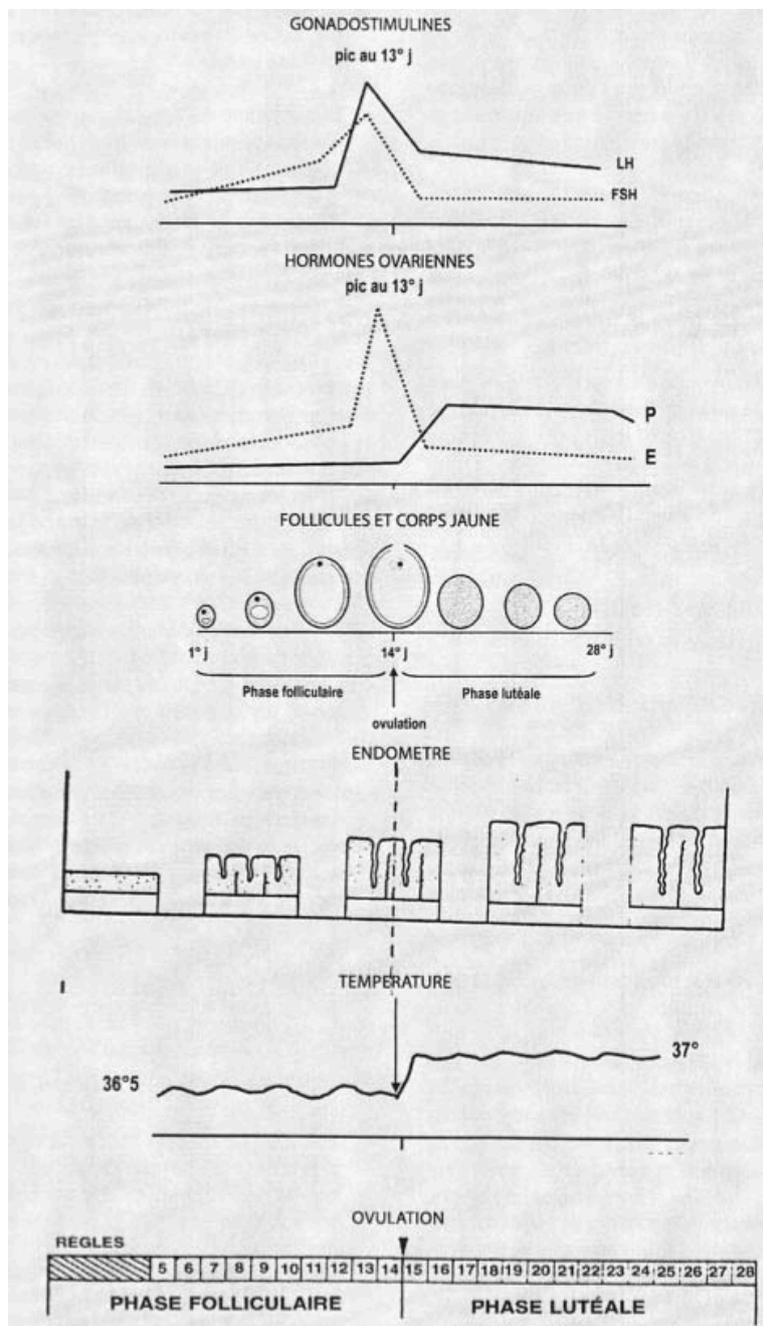
Elle survient le 14^{ème} jour.

Phase post-ovulatoire

Encore appelée phase lutéale, elle s'étend du 14^{ème} au 28^{ème} 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 atreétique.

S'il y a fécondation l'activité cyclique l'ovaire et donc la production d'ovocytes toute la durée de la grossesse et de la lactation. Le corps jaune reste alors fonctionnel pendant toute 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 12^{ème} et 16^{ème} jours.



VI) Contrôle neuro-endocrinien

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 la pré-hypophyse.

2) Niveau hypophysaire

En réponse à la réception de GnRH, la pré-hypophyse 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 13ème 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 13ème jour; puis elle retombe pour rester constante pendant la phase lutéale, sur un niveau relativement élevé.

3) Niveau ovarien

Les 3 compartiments histologiques de l'ovaire répondent 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 des androgènes;
- elle provoque en fin de phase folliculaire la mucification du cumulus et donc la rupture des liaisons entre corona radiata et ovocyte;
- 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 en œstrogènes des androgènes 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 sécrétées 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^{ème} 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.

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 différant 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).

4) Systèmes de rétro-contrôle

Rétro-contrôle 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 positif sur la sécrétion de FSH ;
- L'inhibine a un effet négatif sur la sécrétion de FSH.

Rétro-contrôle gonado-hypothalamique

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

5) Modulation par le cortex

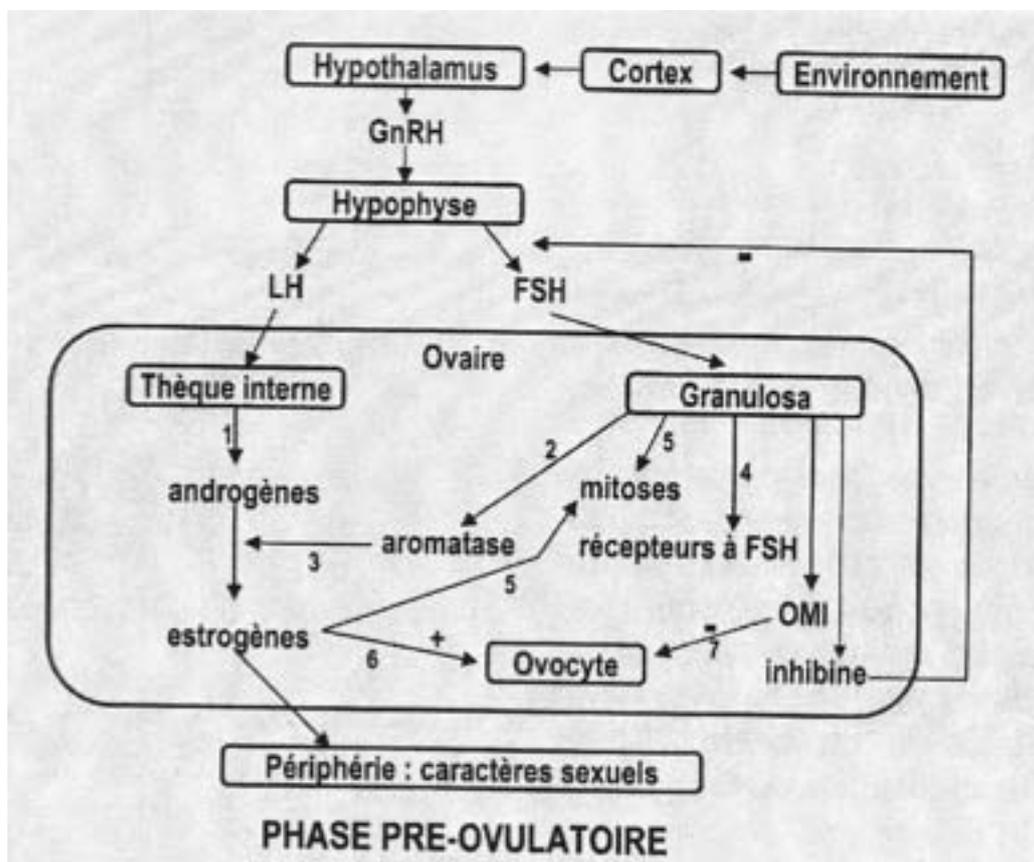
Les structures nerveuses supérieures exercent un contrôle sur l'activité hypothalamique et donc sur tout l'axe neuro-hypophyso-gonadique, par l'intermédiaire de neuro-modulateurs : dopamine, noradrénaline, sérotonine, neuropeptides morphiniques (endorphines, enképhalines), etc. Ce qui sous-entend une influence de l'activité corticale et donc de l'environnement sur la maturation ovocytaire et l'ovulation (influence bien connue du stress).

6) Contrôle du cycle ovarien

Phase folliculaire

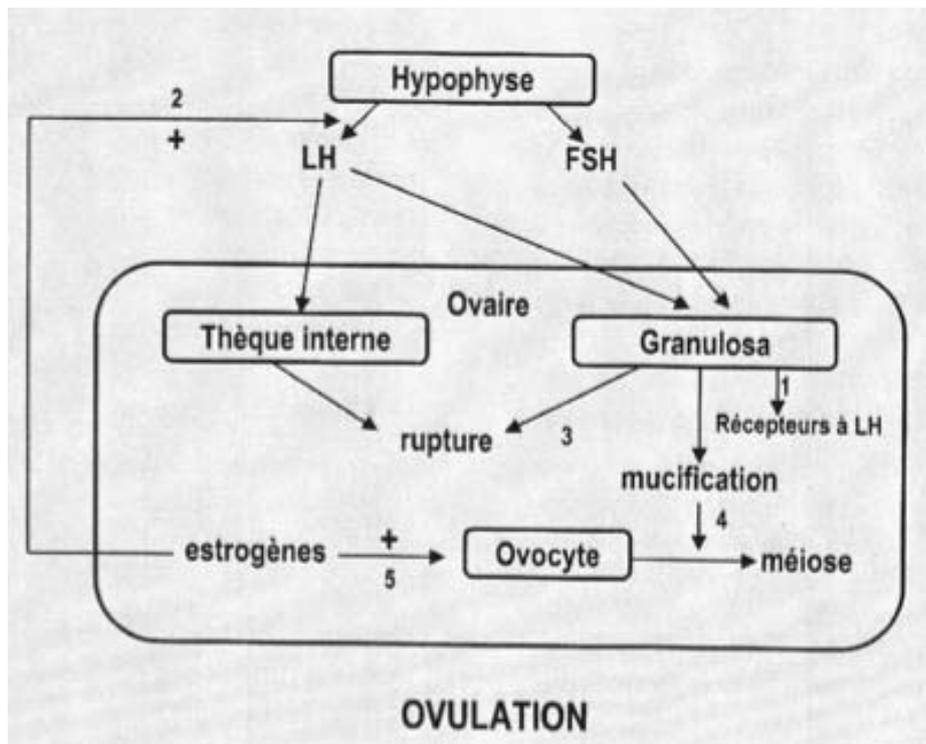
FSH et LH agissent en synergie sur la croissance folliculaire et sur la production concomitante d'œstrogènes, qui subissent une sorte d'emballage.

- LH induit la synthèse d'androgènes par la thèque interne (1 sur le schéma);
- FSH induit la synthèse d'aromatase par la granulosa (2), ce qui permet la transformation des androgènes en œstrogènes (3);
- FSH induit chez les cellules de la granulosa la synthèse de ses propres récepteurs, ce qui potentialise ses effets (4) ;
- FSH et les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules de la granulosa (5), ce qui accélère la croissance folliculaire et la production d'œstrogènes;
- Les œstrogènes stimulent la maturation ovocytaire (6);
- La méiose est bloquée par les OMI atteignant l'ovocyte par l'intermédiaire corona radiata (7).



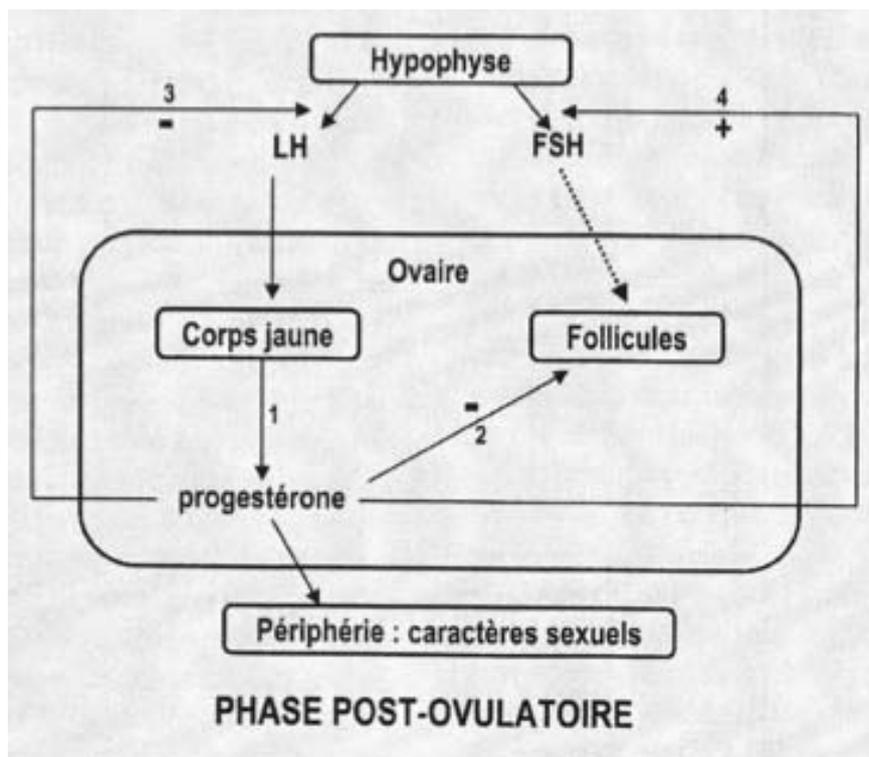
Ovulation

- En fin de phase folliculaire, FSH induit la synthèse de récepteurs à LH sur la granulosa (1);
- Le pic d'œstrogènes du 13ème jour a un effet stimulant sur la sécrétion de LH (2) ;
- Le pic de LH, qui a maintenant des récepteurs sur la granulosa, provoque la mucification du cumulus et la rupture des liens entre corona radiata et ovocyte (3);
- La levée d'inhibition des OMI permet la reprise de la méiose (4);
- Les œstrogènes du liquide folliculaire parachèvent la maturation cytoplasmique de l'ovocyte (5);
- L'ovulation survient 36 heures après le début du pic de LH.



Phase lutéale

- Les cellules de la granulosa ne produisent plus d'œstrogènes ;
- LH provoque et entretient la sécrétion de progestérone par le corps jaune (1) ;
- la progestérone a un effet inhibiteur sur la croissance d'autres follicules (2) ;
- La progestérone a un effet inhibiteur sur la sécrétion de LH, ce qui entraîne une réduction de sa propre sécrétion (3) ;
- La progestérone a un effet stimulant sur la sécrétion de FSH, ce qui relance le prochain cycle (4).



Les choses sont en fait bien plus complexes tout au long du cycle, du fait des régulations autocrines et paracrines exercées par de nombreux facteurs dont les fonctions sont encore mal connues (familles des IGF, des cytokines, les EGF ou les TGF, inhibines, activine, follistatine, etc.).

VII) Contrôle génétique

Comme dans la spermatogenèse, les différents stades de l'ovogenèse sont sous contrôle génétique, par l'intermédiaire des très nombreuses protéines intervenant à tous les stades. Et de la même manière il n'est pas encore possible d'en donner un aperçu cohérent. On ne peut citer là aussi que quelques exemples, que l'on retrouvera dans la recherche des causes de stérilité ou dans les dysgenèses sexuelles.

- Le gène ZFX, situé en Xp22.3, indispensable à la production des ovogonies.
- Le gène FMRI, situé en Xq26 -28, intervenant aussi dans la production des ovogonies.
- Le gène LHRH, situé en 8p21, codant le GnRH dans les cellules de l'hypothalamus.
- Les gènes KAL 1 et KAL2, situés respectivement en 1q44 et 7q22, permettant le transport du GnRH.
- Le gène LHB, situé en 19q13.3, codant l'hormone lutéinisante.
- Le gène FHSB, situé en 1 1p13, codant la FSH.
- Les gènes des récepteurs du GnRH et des hormones gonadotropes.
- Les gènes codant les enzymes permettant la synthèse des hormones stéroïdes et leurs récepteurs.