

UE 7 : Gynécologie-Endocrinologie  
Pr Catherine Patrat  
Le 14/10/2016 à 8h30  
Ronéotypeur : Sarah SBAITI  
Ronéoficheur : Alexandra FERNANDES

## Cours n°5 -UE7

# Embryologie de l'appareil génital féminin

*Le professeur n'a pas souhaité relire la ronéo par «manque de temps» et elle n'a pas indiqué de points essentiels sachant que tout est important pour comprendre la logique de l'embryogénèse.  
Par ailleurs, elle a enchaîné sur le cours de folliculogénèse qui sera poursuivi le 17/10.*

## Plan

### Introduction

#### I) Rappel sur l'évolution du mésoblaste

#### II) Formation des gonades

- 1) Stade indifférencié
- 2) Différenciation dans le sens féminin
- 3) Ovaire adulte

#### III) Les conduits génitaux

- 1) Stade indifférencié
  - a) Le canal de Wolff
  - b) Le canal de Müller
  - c) Rappel sur le sinus uro génital primitif
- 2) Différenciation dans le sens féminin
  - a) Différenciation du canal de Wolff
  - b) Différenciation du canal de Müller

#### III) Migration ovarienne et formation du ligament large de l'utérus

#### IV) Description des organes génitaux externes

- 1) Stade indifférencié
- 2) Développement dans le sens féminin

#### V) Anomalies

#### VI) Facteurs génétiques de détermination et différenciation du sexe

- 1) Contrôle du développement de la lignée germinale chez l'homme
- 2) Déterminisme
- 3) Différenciation des sexes

## Folliculogénèse et ovogénèse

### I) Introduction

#### II) Description morphologique des follicules

- 1) les différents types de follicules
  - a) le follicule primordial
  - b) le follicule primaires
  - c) le follicule secondaire
  - d) le follicule tertiaire (ou antral)
  - e) le follicule pré-ovulatoire ( de De Graff)

## Introduction

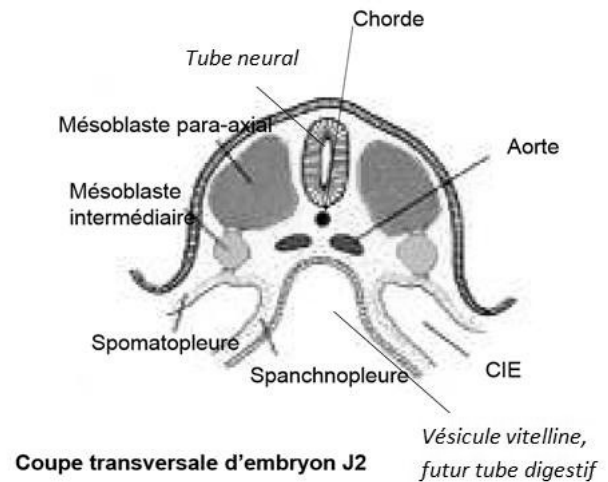
Les systèmes urogénitaux féminin et masculin ont pour origine le **mésoblaste intermédiaire**. Chez l'homme comme chez la femme, son développement passe par deux stades successifs : un **stade indifférencié** (on ne distingue pas les organes génitaux des filles et des garçons) qui va évoluer sous l'influence de différents facteurs notamment le sexe génétique (46 chromosomes XY ou 46 chromosomes XX) en un **stade différencié** (féminin ou masculin). Ce développement en deux stades successifs concerne les gonades, les voies génitales et les organes génitaux externes.

### I) Rappel sur l'évolution du mésoblaste

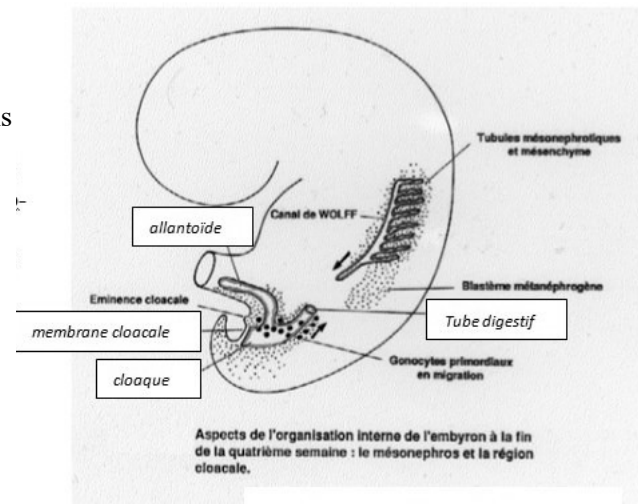
L'embryon est tridermique (ectoblaste, endoblaste, mésoblaste). On observe un développement actif du mésoblaste de J 19 à J 21.

Le mésoblaste est formé de 3 bandes longitudinales de chaque côté de la corde dorsale. Le mésoblaste para-axial, le mésoblaste intermédiaire et la lame latérale composée de la somatopleure et de la splanchnopleure (qui entourent le coelome intra-embryonnaire).

Le système urogénital se développe à partir de l'évolution du **cordon néphrogène**, qui vient lui-même du mésoblaste intermédiaire.

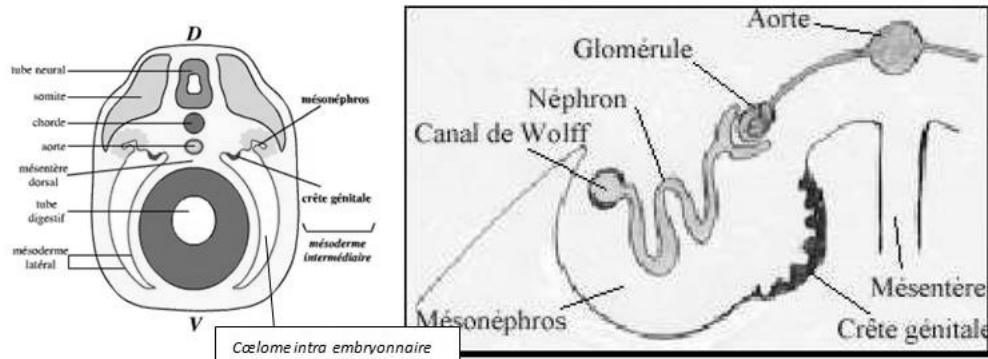


Le mésoblaste intermédiaire se différencie dans le sens **cranio-caudal**. Il donne dans la partie haute de l'embryon le pronéphros, puis dans la partie dorsale et lombaire le **mésonephros**. Le pro et le mésonephros constitue des reins intermédiaires/transitoires. Le mésonephros se segmente en **tubules mésonephrotiques** qui vont se relier latéralement pour donner le **canal mésonephrotique=canal de Wolff**. Ce canal subit aussi une différenciation cranio-caudale en direction de la membrane cloacale et formera les voies génitales indifférenciées. En partie caudale, le mésoblaste intermédiaire donne le métanéphros, rein définitif.

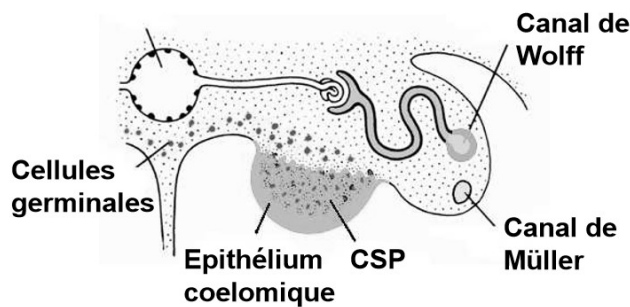


## II ) Formation des gonades

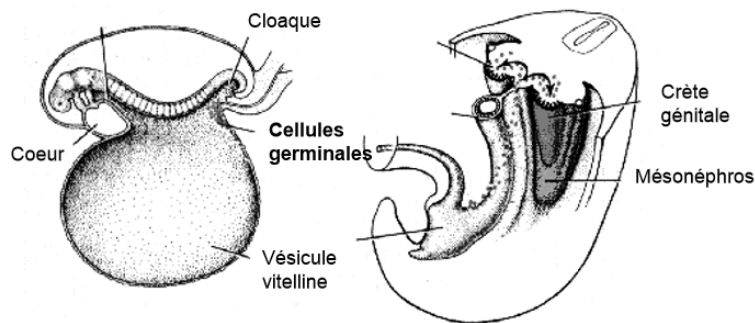
### 1) Stade indifférencié



Les **crêtes génitales** (zone des gonades indifférenciées) se forment à partir de la 4ème-5ème semaine. Elles viennent de la prolifération de l'épithélium coelomique et du mésonephros à la face ventrale du mésonephros ( région du mésoblaste intermédiaire), en regard de la 10ème vertèbre dorsale.



Le mésenchyme sous jacent va se condenser vers la 4ème-5ème semaine de développement puis on observe à la 6ème semaine, une pénétration de l'épithélium coelomique et du mésonephros dans le mésenchyme sous jacent ce qui forme **des cordons sexuels primitifs** (CSP) qui seront reliés entre eux en profondeur de la gonade, en un réseau de canalicules, le **rete gonadique** (à prononcer rété).

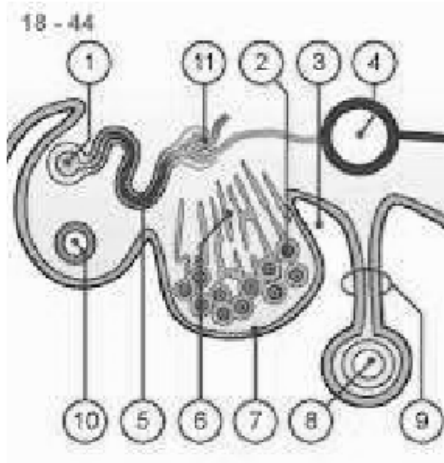


En parallèle, apparaissent les **cellules germinales primordiales** (CGP) à la 3ème semaine de développement. On les identifie par la présence du gène vasa et de la phosphatase alcaline. Ces cellules apparaissent à la paroi postérieure de la vésicule vitelline à la fin de la gastrulation au niveau du mésenchyme extra embryonnaire. Elles ont une origine **EPIBLASTIQUE** (ectoderme primaire).

On observe leur **migration** active vers les **crêtes génitales** accompagnée de **multiplications** par mitoses à partir de la 5ème semaine. Une fois qu'elles ont colonisé les crêtes génitales, elles

perdent leur mobilité mais conservent leur activité de division. Elles donneront les ovogonies ou les spermatogonies (puisque l'on est au stade indifférencié).

++ Si la migration est absente, il n'y a pas de gonades. Si elle est anormale, on observe des tératomes (= type de tumeur formé par des cellules germinales). On ne sait pas si ces cellules sont totipotentes.



L'ébauche gonadique (crête génitale mésenchymateuse) au stade indifférencié est donc constituée de :

- l'épithélium coelomique devenu germinatif (7) et ses cordons sexuels primitifs (6) qui s'anastomosent en un réseau de canalicules, le rété gonadique.
- des CGP à partir de S6 (2)
- du mésenchyme

Cette crête génitale est séparée en deux régions, une périphérique, la région **corticale** et une centrale, la région **médullaire**. Enfin, le rété gonadique s'abouche aux tubules mésonéphrotiques (5) de la partie moyenne du mésonéphros en regard de la 10ème vertèbre dorsale.

Autres légendes utiles pour se situer : 1= canal de Wolf, 10 = canal de Muller, 4=aorte, 8=intestin, 9=mésentère dorsal

## 2) Différenciation dans le sens féminin

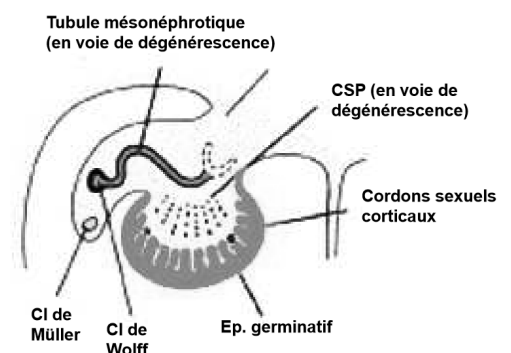
La différenciation dans le sens féminin est plus tardive que dans le sens masculin. Elle se fait par défaut, c'est à dire en l'absence du gène **SRY** (normalement présent sur le bras court du chromosome Y) qui, permet l'apparition des cellules de Sertoli et donc l'induction de la différenciation sexuelle dans le sens masculin.

Ex : Il y a des femmes (au sens phénotypique), avec un caryotype 46XY chez qui le gène SRY a été délété, d'où l'absence de masculinisation de l'appareil indifférencié et l'expression d'un phénotype féminin. A l'inverse, l'expression d'un phénotype masculin chez un individu 46XX est rendu possible par un « accolement » du gène SRY sur un des chromosomes X.

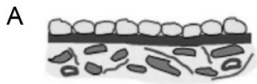
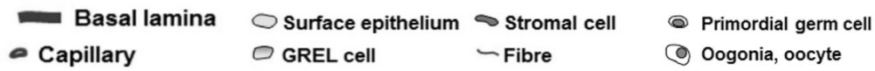
Cette différenciation se fait en deux phases :

1- **Les cordons sexuels primitifs dégénèrent** (se fragmentent) au centre de la future gonade au niveau du rété ovarien, future **région médullaire**

2- **Une Seconde vague de cordons sexuels** que l'on appelle les **cordons sexuels corticaux**, sont formés à partir du mésothélium de la crête génitale (on a de nouveau cette prolifération de l'épithélium germinatif en périphérie, future **zone corticale**). Cette centaine de cordons sexuels corticaux sont plus courts et plus massifs. Ils entourent les ovogonies (issues des CGP). Ils vont ensuite se fragmenter pour former les futurs **follicules primordiaux**. Enfin, on a une condensation du mésenchyme à l'origine du stroma ovarien (le tissu conjonctif qui entoure les follicules)



## Un nouveau modèle récent...



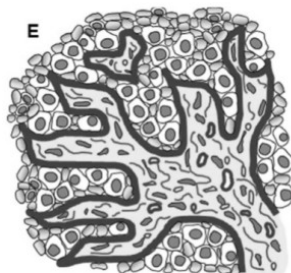
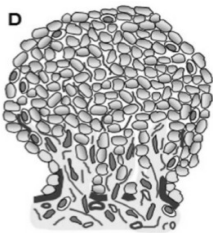
La formation de l'ovaire débute à la surface épithéliale du mésothélium dans la région de la future gonade.



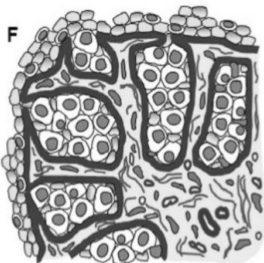
Certaines cellules épithéliales changent de **phénotype**, ce sont les **GREL** (Gonade Ridge Epithelial Like-cells), elles prolifèrent



La lame basale va se rompre par endroits et on va avoir un **envahissement des cellules stromales** au niveau de ces nouvelles cellules GREL.



Les GREL prolifèrent. En même temps, les cellules germinales primitives (CGP) s'insèrent entre les GREL et le stroma mésonephrotique envahit l'ovaire sous forme de cordons. Les CGP prolifèrent et deviennent des **ovogonies**.



(couche granuleuse



Une compartimentation se crée entre cortex (périphérique) et médullaire (centrale). Les GREL s'alignent à la surface et se différencient formation de l'épithélium ovarien. Les cordons (image G) entourés de lame basale se fragmentent d'où la formation de follicules qui s'isolent du stroma et de l'épithélium : formation des follicules primordiaux. A partir des GREL, les cellules de la **granulosa** du follicule secondaire) se différencient.



Reconstitution de la surface épithéliale ovarienne et de la lame basale. Formation de l'albuginée (enveloppe de mésenchyme, tissu conjonctif) Evolution de certains follicules primordiaux en follicules primaires et présence de follicules à différents stades de développement.

**Les follicules ont donc une origine épiblastique.**

### 3) Ovaire adulte

L'ovaire est entouré d'un **épithélium germinatif**, en dessous on a une couche de mésenchyme appelée **albuginée**. L'ovaire possède une zone centrale, la zone **médullaire** avec du tissu conjonctif lâche contenant vaisseaux sanguins (artère spiralées), vaisseaux lymphatiques et nerfs. Autour, le **cortex** (région corticale) contient : tous les follicules ovariens à différents stades de croissance, follicules primordiaux et primaire (folliculogénèse) ainsi que des follicule atrétiques ( ayant dégénéré au cours de leur développement et n'arrivant pas au stade de follicule mature), un corps jaune (en phase lutéale), du tissu conjonctif (cellules conjonctives fusiformes).

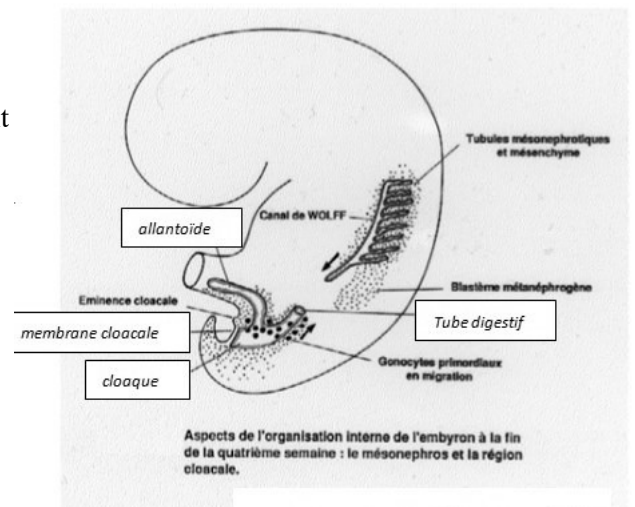
La femme a un stock défini de follicules à la naissance qui s'épuise jusqu'à la ménopause.

## III) Les conduits génitaux

### 1) Stade indifférencié

#### a) Le canal de Wolff

Le canal de Wolff ou canal mésonéphrotique réunit latéralement les tubules mésonéphrotiques. Il subit une **extension cranio-caudale** jusqu'au sinus urogénital primitif (SUGP) au niveau du cloaque où il va s'aboucher et participer à la formation des voies génitales indifférenciées.

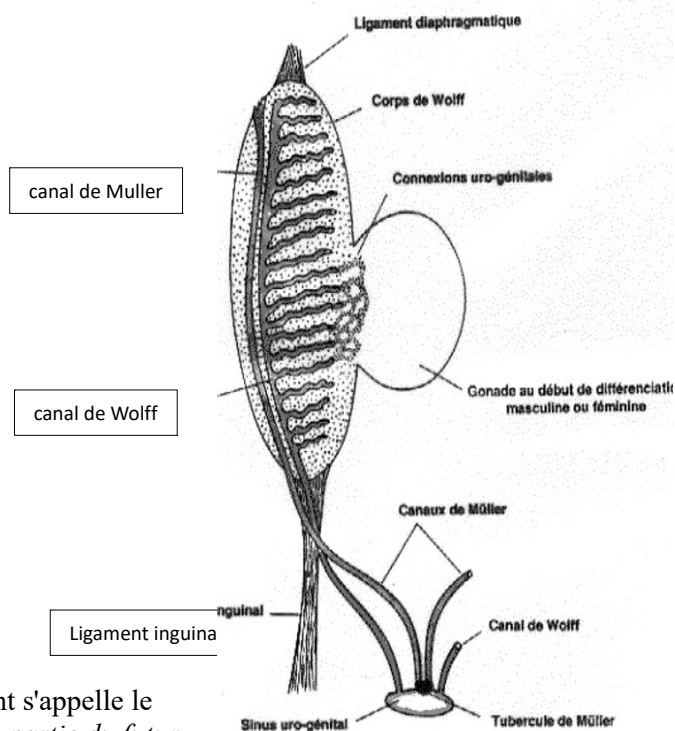


## b) Le canal de Müller

Le canal de Müller apparaît à la fin de la 4ème semaine, début de la cinquième semaine de développement. Il résulte d'un **épaississement de l'épithélium cœlomique** pénétrant le mésonéphros à son extrémité craniale. *C'est une colonne pleine et descendante.*

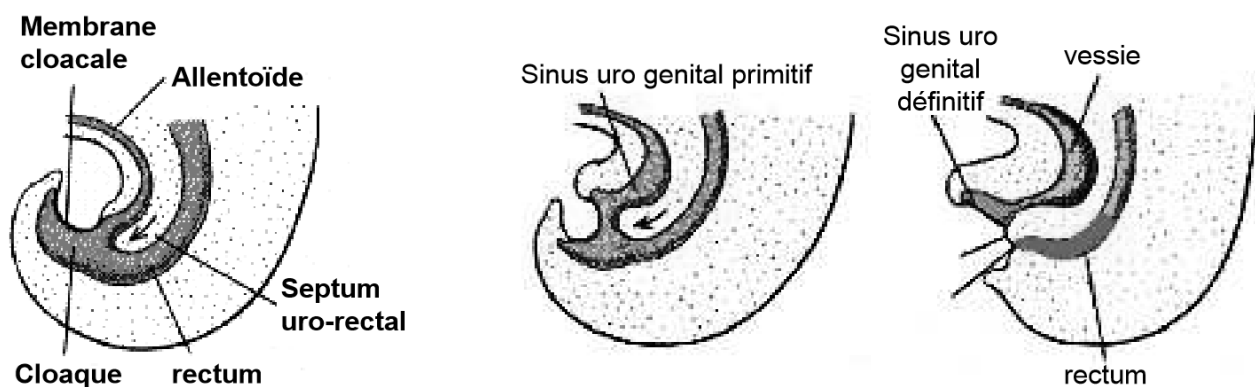
Il est composé de 3 zones :

- Une zone verticale supérieure, parallèle au canal de Wolff ( en dehors)
- Une zone horizontale médiane, qui croise le canal de Wolff en avant
- Une zone verticale (*attention, erreur dans la diapo 23*) inférieure, fusionnée avec l'autre canal de Müller controlatéral (*erreur diapo 25*) pour former le futur **canal utéro vaginal**. Les deux canaux de Müller réunis en partie, s'abouchent au niveau du sinus uro-génital. Cette zone d'abouchement s'appelle le **tubercule de Müller** (*on peut considérer que c'est la partie du futur canal utéro-vaginal qui est en contact avec la paroi postérieure du sinus urogénital*).



Sur ce schéma, on voit que le rété ovarique s'abouche à certains tubules mésonéphrotiques en regard de la 10ème vertèbres dorsales (phénomène décrit page 5).

## c) Rappel sur le sinus uro génital primitif



Le septum uro-rectal va progresser en direction du cloaque ce qui va le cloisonner (formation du périnée) et individualiser progressivement le futur rectum (en dorsal) du sinus uro-génital primitif SUGP (en avant). La membrane cloacale va devenir **membrane ano-rectale** en arrière et **membrane uro-génitale** en avant.

La disparition de la membrane uro-génitale va permettre la communication entre le sinus uro-génital et la cavité amniotique.

Enfin, la mise en place du sphincter vésical entraîne la séparation du sinus uro-génital primitif en 2 parties : la **partie vésicale** en crânial et la **partie pelvienne** en caudal (**sinus uro-génital définitif**).



## 2) Développement dans le sens féminin

### a) Devenir du canal de Wolff

Le canal de Wolff **dégénère** à partir de la 8ème semaine de développement par manque de testostérone. Il se forme alors le trigone vésical.

### b) Devenir du canal de Müller

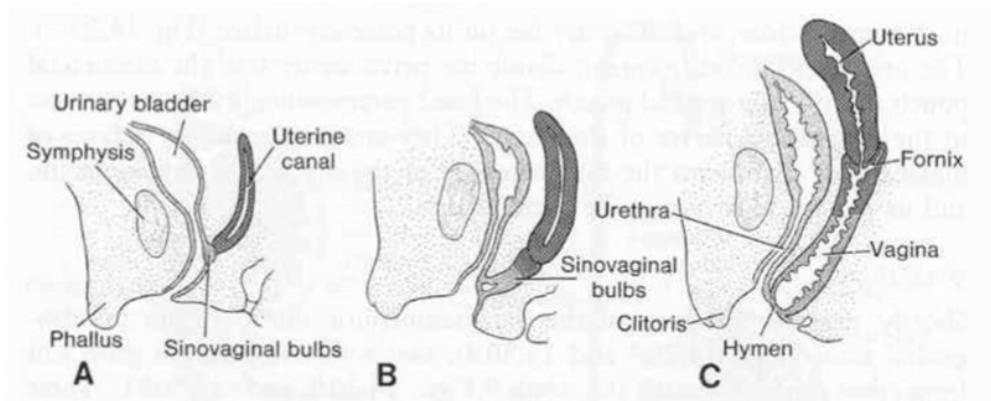
Le canal de Müller persiste par absence d'**AMH** (hormone anti müllerienne sécrétée par les cellules de Sertoli). Il va être à l'origine des voies génitales féminines :

La partie craniale reste ouverte dans la cavité coelomique et donne le pavillon de la trompe.

La partie moyenne forme la trompe et va former un repli péritonéal qui va donner le ligament large.

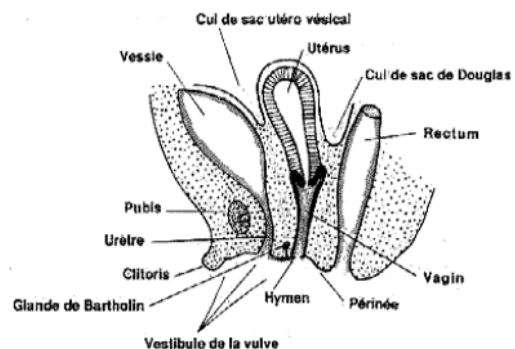
La partie distale forme le **canal utéro-vaginal** (on observe une résorption des septums intra-utérins et ainsi la formation d'une cavité) qui va donner l'utérus et la partie supérieure du vagin (le reste du vagin provient d'une prolifération du sinus uro-génital définitif en regard du tubercule de Müller, voir c)).

### c) Evolution de la partie caudale du sinus uro-génital



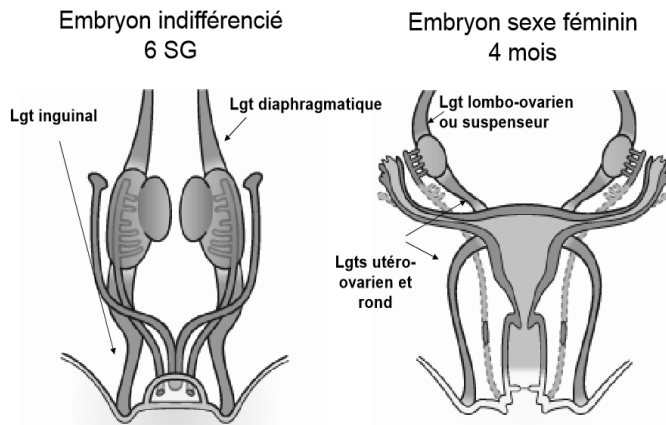
La partie caudale du sinus uro-génital va former les 2/3 inférieurs du vagin :

Tout d'abord il y a une **prolifération du tissu endodermique** de la partie postérieure du sinus uro-génital, en regard du tubercule müllerien, formant au départ deux évaginations accolées sur la ligne médiane, **les bulbes sino-vaginaux**. Ces bulbes vont s'unir à l'extrémité inférieure du canal utéro-vaginal et forment une **plaque vaginale**. Les bulbes vont se tunneliser pour donner le vagin (vers le 5<sup>e</sup> mois). Il y a alors une augmentation de la distance entre l'utérus et le sinus uro-génital (voir le schéma), cela va repousser le péritoine et former les culs de sac vaginaux. Il persiste une membrane, **l'hymen**, au niveau la partie la plus caudale du sinus uro-génital définitif, qui va constituer le **vestibule** (glande vestibulaire, vulve). Un étirement va permettre de donner l'urètre et le méat urinaire.



L'appareil génital féminin au moment de la naissance.

### III) Migration ovarienne et formation du ligament large de l'utérus

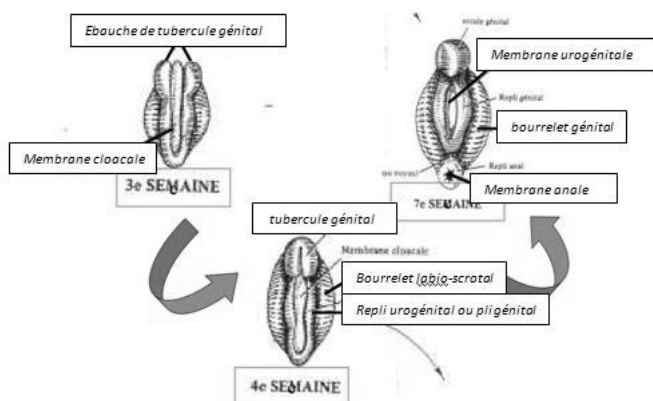


Le **mésonephros disparaît** (6° S=> 4° M) ce qui a pour conséquence l'insertion de ses ligaments sur l'ovaire : le ligament diaphragmatique (cranial) devient **ligament suspenseur** de l'ovaire ou lombo-ovarien. Le ligament inguinal (inférieur) formé à partir du gubernaculum, ne va pas se raccourcir. Il va former le **ligament rond de l'utérus** entre le fascia des grandes lèvres et l'utérus ainsi que le **ligament utéro-ovarien** de l'ovaire entre l'utérus et l'ovaire.

On observe un mouvement de bascule latérale des trompes utérines à partir du 3ème mois qui va permettre la formation, à partir du méso-mésonephrotique, du **ligament large** de l'utérus, qui relie les trompes utérines à la paroi pelvienne dorsale (replis du péritoine). Cette bascule va aussi permettre la formation du ligament lombo-ovarien (ou suspenseur de l'ovaire, formé à partir du ligament diaphragmatique).

### IV) Description des organes génitaux externes

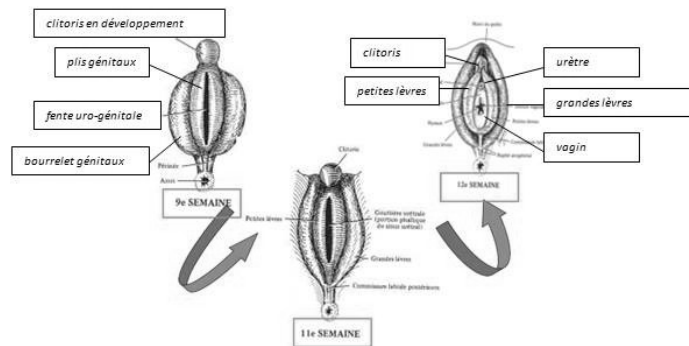
#### 1) Stade indifférencié



A la troisième semaine de développement, avant le cloisonnement du cloaque (II,1,c), la membrane cloacale est entourée de **plis cloacaux**, et de **bourrelets labio-scrotaux** (plus externes que les plis). Les plis cloacaux sont plus épais **en avant** ce qui forme l'éminence cloacale ou le **tubercule génital**, ils vont beaucoup proliférer et finir par recouvrir complètement la membrane cloacale. Les bourrelets labio-scrotaux viennent d'un soulèvement de l'épiblaste et de la prolifération du mésenchyme sous-jacent.

Après le cloisonnement du cloaque, à la cinquième semaine de développement, (avec la séparation de la membrane cloacale en deux zones, en arrière membrane anale et en avant membrane uro-génitale) les plis cloacaux deviennent en avant **plis uro-génitaux** et en arrière **plis anaux** (plis ou replis comme écrit sur le schéma). Les bourrelets labio-scrotaux autour, formeront les futurs **bourrelets génitaux**.

## 2) Développement dans le sens féminin



A partir de la 9<sup>ème</sup> semaine de développement se forment les organes génitaux externes, ils ne sont visibles correctement qu'à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation. Cette différenciation dans le sens féminin se fait par absence d'androgène (pas de testostérone) et présence d'**estrogènes**.

Il y a une augmentation minime du tubercule génital qui va former le **clitoris**. De plus, la partie pelvienne du sinus uro-génital définitif diminue, ramenant en surface le méat urinaire et l'hymen formant ainsi le **vestibule**, au fond duquel s'ouvrent en avant l'urètre et en arrière le vagin.

Le vestibule est bordé latéralement par les **petites lèvres** (formé à partir des plis génitaux). Les bourrelets génitaux vont donner les **grandes lèvres**.

## V) Anomalies

### Anomalies des organes génitaux externes :

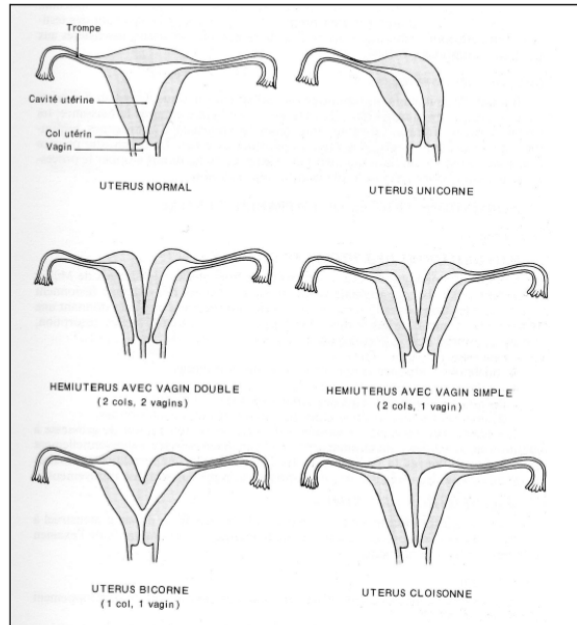
- accolement des petites lèvres
- imperforation de l'hymen
- abouchement anormal de l'anus ou des uretères

**Hernie inguinale congénitale** : défaut d'oblitération du canal péritonéo-vaginal

### Anomalies du vagin :

- aplasie vaginale totale ou partielle
- cloison transversale, perméable ou pas, au tiers supérieur ou moyen
- cloison longitudinale totale ou partielle

**Anomalies de l'utérus ++ (les plus détaillées en cours)** : elles entraînent des difficultés à être enceinte, infertilités, des fausses couches à répétition et concernent 1 à 2 % des femmes.



Aplasia utérine uni ou bi-latérale, complète ou pas. Par exemple, sur la 1ère image à droite, un seul canal de Müller s'est développé ce qui entraîne une absence d'utérus uni-latérale (utérus unicorne).

Hémi utérus : On observe un double utérus car il y a eu deux évolutions parallèle des canaux de Müller. Si les canaux de Müller s'abouche à deux endroit distinct du sinus uro-génital, il y aura deux vagins (2ème image de gauche), si il s'abouche au même endroit, il n'y aura qu'un vagin (2ème image de droite).

Utérus cloisonné : il y a une persistance de la cloison des 2 canaux de Müller qui se sont accolés. Ce cloisonnement peut être total (3ème image de droite) ou sub-totale, corpéral (au niveau du corps) ou cervical (au niveau de col)

Utérus bicorné : les canaux de Müller ne se sont réunis qu'à la fin, partie de la plus distale sur la ligne médiane (3ème image à gauche).

Utérus communicant

Hypoplasie utérine

**Anomalies des ovaires :**

-aplasie ovarienne plus ou moins complète : syndrome de Turner (45 X0, femmes infertiles, souvent de petite taille, on n'arrive pas à discerner l'ovaire, on ne voit que des « bandelettes ovariennes », c'est un syndrome associé à des malformations cardiovasculaires, souvent de l'aorte).

-aplasie unilatérale

-ovaire surnuméraire

-anomalies topographiques/ localisations ectopiques : ovaire lombaire, iliaque ou inguinal

-anomalie d'architecture (ex. ovotestis)

**Anomalies des trompes :**

-absence bi ou uni latérale

-anomalies par excès

**Anomalies après exposition in utero au DES (diéthylstilbestrol => distilbène) entre 1951 et 1977**

**Hermaphrodismes :**

	CHROMOSOMES	GONADES	VOIES GÉNITALES	OGE	
DSD 46,XX Pseudo-hermaphrodisme ♀	XX	ovaires	féminines	ambigus	-Hyperplasie congénitale des glandes surrénales (androgènes+++): 90% -Prise de composés virilisants -Tumeur ovarienne maternelle
DSD 46,XY Pseudo-hermaphrodisme ♂	XY ou mosaïque (XY/XO)	testicules	ambiguës	ambigus	-Déficit en 5 α réductase (T → DHT) -Déficit en T -Récepteurs aux androgènes anormaux: syndrome du testicule féminisant
Hermaphrodisme vrai	XY ou XY mosaïque (XX/XY XY/XO)	ovaires et testicules (ovotestis)	ambiguës	ambigus	-Cellules 46 XX avec un fragment du bras court du chromosome Y...

Remarques :

- la tumeur ovarienne maternelle mentionnée est également productrice de testostérone
- DHT= dihydrotestostérone, c'est la forme active de la testostérone.
- Face à ces anomalies, on peut être amené à faire un « sexe génétique » afin de déterminer dans quel sens on va orienter la différenciation sexuelle.

Dans l'hermaphrodisme vrai, sur une coupe histologique d'ovotestis, on retrouve des composants ressemblant à des tubes séminifères, des spermatogonies, des ovocytes..

## VI) Facteurs génétiques de détermination et différenciation du sexe

### 1) Contrôle du développement de la lignée germinale chez l'homme

Le développement est sous le contrôle d'une cascade régulatrice complexe de mécanismes moléculaires. Il existe des séquences d'activation des gènes qui dirigent l'induction initiale et le développement, la prolifération, la survie, la migration et la différenciation de cellules germinales primitives.

La **différenciation** des cellules germinales primordiales se fait à partir de **l'épiblaste proximal** sous l'influence de signaux : des dérivés de l'ectoderme extra-embryonnaire (BMP-4 et BMP-8B) ou de l'endoderme extra-embryonnaire (BMP-2). (*Il faut retenir **BMP**, pas forcément les numéros*)

Les cellules germinales primordiales **acquièrent leur compétences** grâce à l'expression d'une protéine transmembranaire appelée **fragilis**. Cette dernière induit l'expression d'un gène, **Stella**, uniquement dans les cellules issues de cellules germinales primordiales qui restent **pluripotentes** jusqu'à leur migration dans la gonade. Cela permet la différenciation des cellules germinales primordiales en **ovogonies**.

## **2) Déterminisme**

Un des marqueurs du déterminisme est le gène **SRY**, sur le bras court du chromosome Y. Il est exprimé dans les cellules somatiques des crêtes génitales **masculines** et entraîne une cascade d'activation génétique induisant la formation du testicule et autres structures génitales masculines via la sécrétion de testostérone.

Il existe d'autres facteurs du déterminisme :

- **WT1**: (dans crêtes urogénitales, mésonéphros, cellules de Sertoli et granulosa) Régulateur de la transcription de **SRY**.
  - **SF1**: activation des gènes de la synthèse des stéroïdes
  - **SOX9**: dans crêtes génitales et cellules de Sertoli –Rôle dans activation du gène de l'AMH.
  - **AMH**: dans cellules de Sertoli –responsable de la régression des canaux de Müller.
- Quand il n'y a pas tout ces marqueurs, il n'y a pas de différenciation dans le sens masculin et donc il y a différenciation dans le sens féminin.

## **3) Différenciation du sexe**

Les cellules germinales sont essentielles pour la formation des ovaires. Si elles sont absentes, il n'y a pas de follicules ni d'ovaire++.

La région des crêtes génitales, constituant l'ébauche gonadique primitive, est dotée d'une bipotentialité.. Selon les facteurs exprimés, elles peuvent devenir des testicules ou des ovaires.

La différenciation dans le sens féminin implique au minimum deux voies de signalisation :

- **la voie Foxl2** qui a une action promotrice sur la formation de l'ovaire
- **la voie R-spondin1/Wnt4/β-catenin** qui a une action répressive sur la formation testiculaire et promotrice sur la formation de l'ovaire.

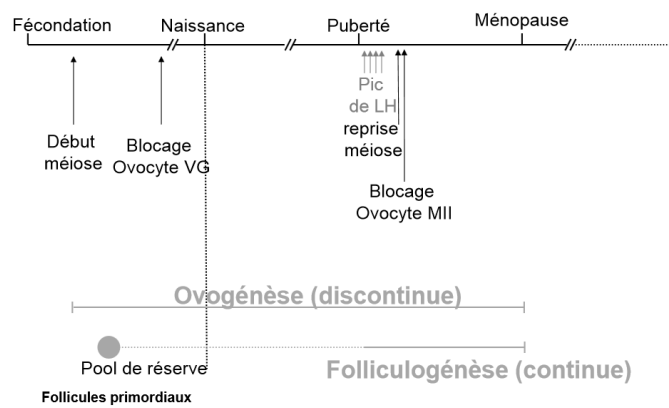
# Folliculogénèse et ovogénèse

## I) Introduction

La folliculogénèse se définit comme la succession des différentes étapes du développement du follicule primordial depuis le moment où il sort de sa réserve jusqu'à sa rupture (ovulation 0,1%) ou son involution (atrésie 99,9%) .

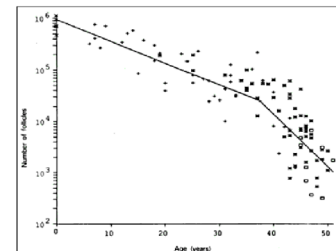
La folliculogénèse est un phénomène **continu** qui a lieu dans le **cortex ovarien**.

Elle a une double fonction : elle constitue de support de **croissance**, de **maturation** et **d'expulsion de l'ovocyte** et elle a un rôle de **production de stéroïdes** (estrogène, testostérone).



Diminution du nombre de follicules en fonction de l'âge

On a, à la naissance, 260 000 à 475 000 follicules qui constituent un stock qui va diminuer avec l'âge. A la ménopause, il en reste moins de 1000.

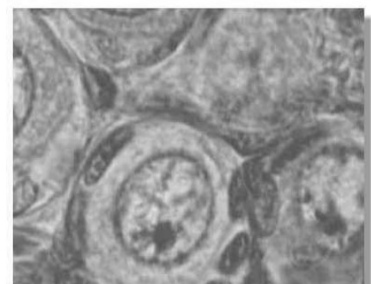


## II ) Description morphologique des follicules

### 1) Les différents types de follicules

#### a) Le follicule primordial

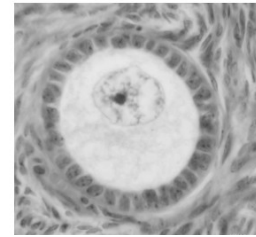
Le follicule primordial a un diamètre de 60microns. Il est constitué d'un **ovocyte de type 1** (25-40 microns) entouré de **2 à 3 cellules folliculeuse aplaties** et le tout entouré d'une membrane de **Slavjansky**. L'ovocyte possède un nucléole visible, un cytoplasme finement granuleux, et une polarisation des organites (Noyau vitellin de Balbani).



Ce follicule se situe dans la **zone corticale de l'ovaire** (en périphérie) et constitue un stock qui diminue jusqu'à la ménopause.

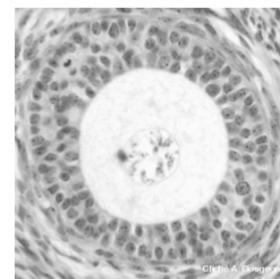
### **b) Le follicule primaire**

Le follicule primaire a un diamètre entre 60 et 70 microns. L'ovocyte est entouré d'une **zone pellucide** (membrane hyaline visible à la coloration PAS). En périphérie on observe une couche de cellules de la **granulosa** cubique et autour la membrane de Slavjansky.



### **c) Le follicule secondaire**

Le follicule secondaire a un diamètre de 0,2mm. L'ovocyte est central et entre en croissance et il y a toujours de la zone pellucide. Les cellules de la **granulosa se multiplient** par mitose, ce qui aboutit à la formation de plusieurs couches concentriques de cellules folliculaires. Elles forment des **jonctions communicantes** entre elles et avec l'ovocyte. Il y a des récepteurs à la **FSH** sur la granulosa, capable de répondre à une stimulation.



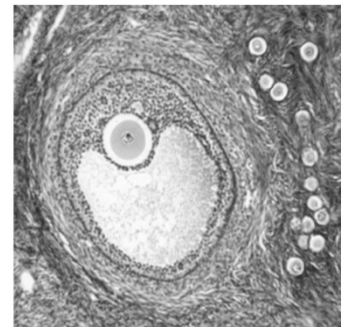
La **thèque interne** commence à se former, c'est un **tissu conjonctif de voisinage vascularisé**. Ce sont des cellules épithélioïdes différenciées à partir des fibroblastes du stroma. Il y a des récepteurs à la **LH** dans la thèque interne.

On parle de **follicule pré-antral** lorsque la thèque interne apparaît.

### **d) Follicule tertiaire (antral)**

Le follicule tertiaire a un diamètre entre 0,2 et 0,5mm. La granulosa est épaisse. On observe une **grande cavité appelé antrum** dans laquelle se trouve l'ovocyte, rattaché à la granulosa par le **cumulus oophorus**. Il y a toujours une **thèque interne** entourée par un tissu conjonctif fibreux appelé **thèque externe**.

La thèque et la granulosa communiquent par des **jonctions GAP**.



### **e) Follicule pré ovulatoire (de De Graff)**

Le follicule pré ovulatoire a un diamètre de 16 à 20 mm. L'ovocyte fait 120 microns de diamètre et est riche en organites intracellulaires (mitochondries) et il y a des granules corticaux (Golgi). La cavité antrale est devenue énorme. Lorsque le récepteur à la **FSH** des cellules de la granulosa est stimulé, on obtient comme second messager l'AMPc puis l'aromatase, ce qui aboutit à la synthèse **d'estradiol (E2)**. Dans la thèque, la stimulation des récepteurs à la **LH** aboutit à la réaction **androgènes => aromatasé** par les cellules de la granulosa. Le rapport E2/And et E2/P4 (P4=progestérone) est alors élevé.

