

## Résumé – Ovogenèse

### I. Définition

**Ovogenèse : ensemble des phénomènes qui, à partir de cellules souches, (= les cellules germinales primordiales (CGP), puis les ovogonies) aboutissent à la formation des ovocytes (gamètes féminins).**

C'est un phénomène discontinu et cyclique qui débute pendant la vie embryonnaire et se termine seulement avec la fécondation : elle dure ainsi entre **12 et 50 ans** (elle est interrompue par deux blocages).

Elle se fait en 3 étapes (tout comme la spermatogenèse) :

- **Multiplication** par mitose des **CGP** et **constitution du stock non renouvelable des ovogonies pendant la vie intra-utérine uniquement** ;
- **Méiose** avec **2 blocages** :
  - la phase diplotène de la prophase I pendant la vie fœtale puis un blocage de 13 ans minimum (reprise de méiose pour une dizaine d'ovocytes par mois à partir de la puberté) ;
  - en métaphase II à partir de la puberté, puis blocage jusqu'à la fécondation ;
- **Phase d'accroissement et de différenciation** du gamète femelle qui va commencer pendant la vie fœtale et finir à la ménopause.

Chez la femme, les phases de méiose et de différenciation se déroulent en simultané.

Il y a une étape de maturation qui n'a lieu qu'à partir de la puberté car il faut qu'il y ait ovulation pour qu'elle se fasse, elle se termine à la ménopause.

⚠ Piège fréquent : la phase de méiose la plus longue chez l'homme est la phase pachytène de la prophase I alors que chez la femme c'est la phase diplotène de la prophase I.

**La méiose se termine uniquement si l'ovocyte est fécondé, donc tous les ovocytes ne terminent pas leur méiose et certains ne la reprennent pas : la majorité des ovocytes ne terminent pas leur méiose. Ils l'ont cependant tous commencé in utero.**

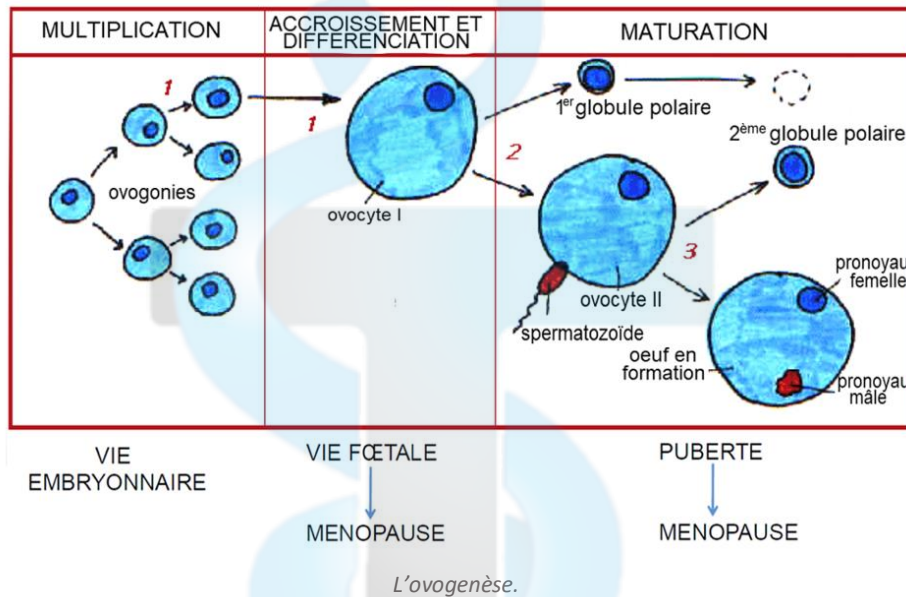
L'**ovogenèse** a lieu dans l'ovaire à sa périphérie, au sein de la **zone corticale**.

L'ovaire a deux fonctions (comme les testicules) :

- Une fonction **exocrine** : ovogenèse avec l'expulsion tous les mois de la puberté à la ménopause d'un ovocyte prêt à être fécondé ;
- Une fonction **endocrine** : production des stéroïdes sexuels, l'œstrogène et la progestérone, qui vont jouer un rôle majeur pour l'ovogenèse et la folliculogénèse.

L'ovocyte évolue au sein d'une unité fonctionnelle qui est le follicule ovarien qui va renfermer cet ovocyte.

## II. Déroulement de l'ovogenèse



### A. Multiplication des ovogonies

La multiplication des ovogonies a lieu uniquement durant la période embryonnaire afin de constituer un **stock non-renouvelable** (un maximum de 7 millions).

Les CGP et les ovogonies sont des cellules diploïdes qui subissent des mitoses somatiques :

- **Avant réplication** : 2N2C = un seul chromatide par chromosome ;
- **Après réplication** : 2N4C = deux chromatides par chromosome.

- Fin S3DE (= J21-S8) : multiplication des CGP au sein des gonades indifférenciées ;
- S8 : les gonades se différencient ; les CGP deviennent ovogonies. On a ensuite une multiplication des ovogonies jusqu'au 5<sup>ème</sup> mois du DE ;
- Au 5<sup>ème</sup> mois du DE : on a un stock non-renouvelable d'ovogonies ;
- M3-M7 = entrée en méiose : ovogonies → ovocytes I entourés de cellules folliculaires (phénomène progressif, elles n'entrent pas toutes en méiose en même temps) ;
- Ce stock va subir une **forte atrophie** (dégénérescence) : ce stock va diminuer jusqu'à la ménopause.

⚠ Les ovogonies entrent en méiose dès le 3<sup>ème</sup> mois de vie embryonnaire (S12), et ce jusqu'au 7<sup>ème</sup> mois → cohabitation mitose/méiose.

### B. La méiose

L'ovocyte entre en méiose seulement s'il est entouré de cellules folliculeuses (= devient l'ovocyte I).

Début de méiose **dès le 3<sup>ème</sup> mois (= 12<sup>ème</sup> SDE)** de la vie fœtale au sein des gonades :

- Les ovogonies subissent une **folliculogenèse** : elles deviennent des ovocytes I et sont entourées d'une couche de cellules folliculaires aplaties et de la membrane de Slavjanski ce qui forme le **follicule primordial**. C'est seulement au sein de ces follicules primordiaux que les ovocytes I peuvent entrer en méiose. Ceux qui ne sont pas inclus dans un follicule ne poursuivront pas leur croissance ;
- Une partie des ovogonies entre en méiose au sein des **follicules primordiaux** (1 follicule primordial = ovocyte I + 1 seule couche de cellules folliculeuses) **après réplication de l'ADN (2N4C)**.

Au **7<sup>ème</sup> mois** : **1<sup>er</sup> blocage de la méiose** de l'ovocyte au stade **diplotène de la prophase I** au sein du follicule primordial (le noyau centré est alors appelé **vésicule germinative**) :

- Il n'y alors **plus d'ovogonies**, mais on a un stock d'**ovocytes 1 non renouvelable maximal** de 5 à 7 millions. La méiose reprend lors de la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire (= puberté) ;
- Tous les ovocytes ne reprennent pas la méiose.

Entre le **7<sup>ème</sup> mois** de la vie fœtale et la naissance, le stock d'ovocytes I subit une **très forte dégénérescence par atrophie** (apoptose). On passe de 5 / 7 millions d'ovocytes I au **7<sup>ème</sup> mois** à **1 million à la naissance** : il y a dégénérescence de **80 % des cellules**.

Entre la naissance et la puberté, la dégénérescence est moins importante : 50 % des follicules dégénèrent.

À la puberté, la réserve ovarienne est ainsi constituée de **400 000 ovocytes I**.

**On dit qu'il y a un chevauchement entre la multiplication des ovogonies et l'entrée en méiose des ovocytes I entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> mois.**

### 1. Blocage en prophase I

Entre le **5<sup>ème</sup>** et le **7<sup>ème</sup>** mois de la vie fœtale, on observe la **formation de jonctions** entre les cellules folliculeuses et l'ovocyte via des extensions des cellules folliculeuses. Ces jonctions jouent un rôle dans **l'inhibition de la méiose au stade diplotène de la prophase I**.

Les cellules folliculeuses sécrètent un **facteur inhibiteur de la méiose**, l'**OMI**, qui agit via les AMPc de l'ovocyte. C'est lié à la jonction entre ces 2 types cellulaires.

Reprise de la méiose et blocage en métaphase II : lors de la puberté, il y a mise en place de l'**activité hypothalamo-hypophysaire** permettant la mise en place des **cycles ovariens**. Ceci entraîne :

- Une croissance folliculaire ;
- La reprise de la méiose 12h avant l'ovulation : émission du **1<sup>er</sup> globule polaire** (N2C) et blocage en métaphase II ;
- L'ovulation d'un ovocyte de type II bloqué en métaphase.

On retrouve au niveau de l'antéhypophyse la sécrétion de FSH et de LH.

La sécrétion de FSH pendant la phase folliculaire va permettre la sélection et l'évolution des follicules au sein du cortex ovarien, les follicules vont grossir et permettre la croissance et la maturation de l'ovocyte à l'intérieur jusqu'à ce qu'il soit ovulé.

L'ovulation est permise par l'effet de la LH dont le pic ovulatoire qui va permettre l'expulsion du complexe cumulo-ovocyttaire au sein de la trompe.

On a 12h avant l'ovulation au moment de ce pic de LH une reprise de la méiose.

**Le pic de LH a lieu 36h avant l'ovulation et provoque la reprise de la méiose 12h avant l'ovulation.**

→ Un seul des follicules primordiaux recrutés au début du cycle va pouvoir devenir un **follicule ovulatoire** et reprendre sa méiose.

**Au cours de la vie d'une femme uniquement 400 ovocytes vont pouvoir être ovulés.**

La **rupture des jonctions** entre les cellules folliculeuses et l'ovocyte entraîne la perte du contact entre les deux types cellulaires et lève l'inhibition de la méiose => maturation ovocytaire et donc la reprise de la méiose jusqu'au **blocage en métaphase II** grâce aux facteurs cytoplasmiques ovocytaires.

À la fin de la 1<sup>ère</sup> division de méiose, on observe l'**émission du 1<sup>er</sup> globule polaire** par l'ovocyte I → formation de l'**ovocyte II bloqué en métaphase II grâce à des facteurs cytoplasmiques**.

Cette première division permet de passer d'une cellule mère diploïde (ovocyte I : 2N4C) à **deux cellules filles haploïdes non identiques** qui correspondent à :

- Un **ovocyte II (N2C)** ;
- Un **premier globule polaire (N2C)**.

## 2. Maturation et croissance ovocytaire

On a une maturation cytoplasmique et nucléaire :

- **Augmentation du diamètre** de l'ovocyte : de 50 µm dans le follicule primordial à 120 µm dans le follicule ovulatoire ;
- **Synthèse massive d'ARNm maternel** : rôle primordial dans les premières divisions de l'embryon ;
- Formation des **granules corticaux** (provenant du Golgi) qui migrent en périphérie de l'ovocyte en métaphase ;
- En fin de première division de méiose : la **vésicule germinative (le noyau) qui était centrée devient excentrée** (dû à l'expulsion du premier globule polaire) ;
- Émission du 1<sup>er</sup> globule polaire et blocage de la méiose en métaphase II par des facteurs cytoplasmiques ovocytaires.

## 3. Achèvement de la méiose

⚠ **La méiose prend fin uniquement si l'ovocyte II est fécondé et si le 2<sup>ème</sup> globule polaire est expulsé.**

La méiose II s'achève seulement en cas de fécondation, avec l'entrée du spermatozoïde dans l'ovocyte = dès la fusion de la membrane de l'ovocyte II (bloqué en métaphase II, N2C) avec celle du spermatozoïde (NC).

Cette 2<sup>ème</sup> division de méiose s'achève par l'expulsion du **2<sup>ème</sup> globule polaire qui est la seule cellule NC**, et la production d'un œuf fécondé à 2 pronoyaux : un pronoyau d'origine maternelle NC, et un d'origine paternelle NC (= 2N2C pour le zygote).

**L'ovocyte est une cellule haploïde mais ne contient jamais NC.**

**L'ovogenèse aboutit à la formation d'un ovocyte II et de 2 globules polaires.**

### III. Dynamique de l'ovogénèse

L'ovogénèse est un processus **discontinu** avec 2 blocages :

- En prophase I (stade diplotène) durant la vie fœtale jusqu'à la puberté ;
- En métaphase II à partir de la puberté jusqu'à la fécondation.

Il y a une **production cyclique** (cycle ovarien = 28 jours) à partir de la puberté d'un ovocyte II.

La méiose ne se termine qu'en cas de fécondation. Ce qui fait que très peu d'ovocytes vont achever leur méiose puisqu'il y a peu d'enfants par femme.

La durée complète de l'**ovogénèse peut être de 12 ans si c'est le premier ovocyte ovulé à la puberté jusqu'à 50 ans si c'est la dernière ovulation avant la ménopause.**

Bilan :

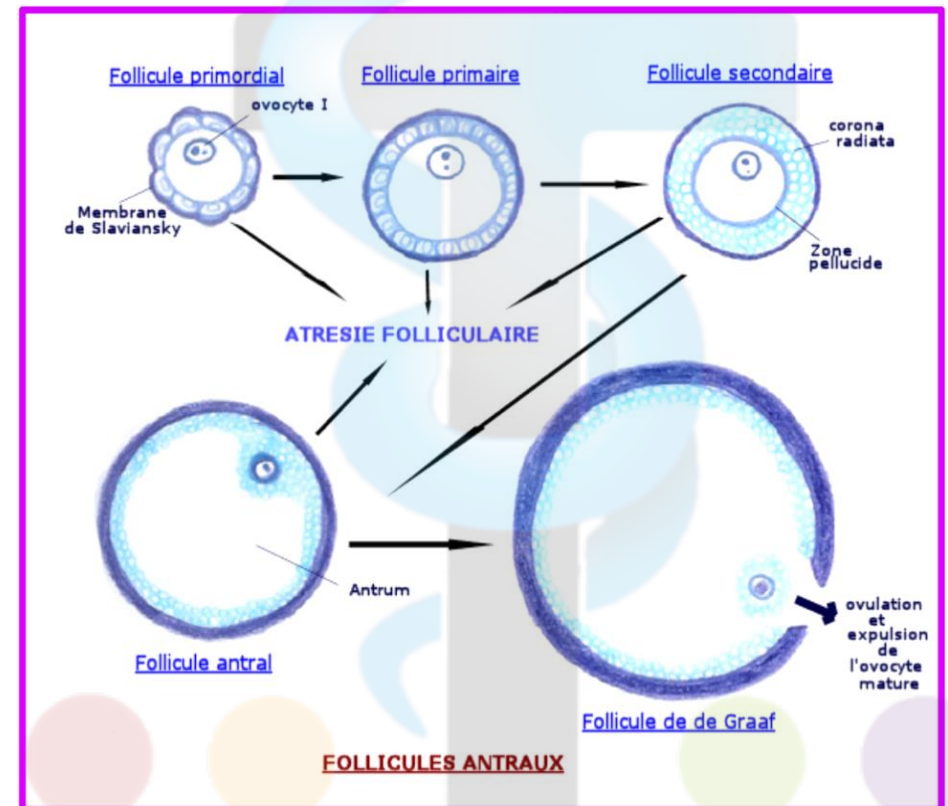
- S3 : multiplication par mitose des cellules germinales primordiales ;
- S8 : différenciation des CGP en ovogonies ;
- S8 – 5<sup>ème</sup> mois : multiplication des ovogonies par mitose ;
- 3<sup>ème</sup> mois : entrée des ovogonies en méiose qui deviennent des ovocytes 1 avec blocage en prophase I ;
- 5<sup>ème</sup> mois : fin des mitoses, stock maximal d'ovogonies = 5-7 M ;
- 7<sup>ème</sup> mois : 7M de follicules primordiaux (ovocyte I + cellules folliculaires), maximum d'ovocytes I bloqué en diplotène (prophase I) ;
- Naissance : 1M de follicules primordiaux ;
- Début de puberté : 400 000 follicules primordiaux ;
- Puberté-ménopause : environ 400 ovulations, donc autant de reprises de la méiose et de blocages en métaphase II.

**L'atrésie est un phénomène majeur : 80 % des follicules sont entrés en atrésie à la naissance. Ceux qui reprennent la méiose et ne sont pas fécondés entrent aussi en apoptose.**

### IV. Folliculogénèse

⚠ **Tous les follicules sauf ceux au stade follicule mur sont concernés par le phénomène d'atrésie.**

L'ovogénèse est indissociable de la folliculogénèse puisque l'ovogénèse a lieu au sien des follicules qui sont l'unité fonctionnelle.



**NB** – Voir cours détaillé pour toutes les particularités de chaque stade.

## V. Ovulation

L'ovulation est la **libération du *Cumulus Oophorus*** et donc de l'ovocyte à J14 du cycle menstruel, sous l'influence d'un **pic de LH** (36h avant) et de FSH. Cet ensemble est libéré dans la cavité péritonéale où il va être capté par le pavillon de la trompe utérine.

L'ovulation est contrôlée par des modifications hormonales :

- Les cellules folliculeuses acquièrent des **récepteurs à la LH**, ce qui va les rendre sensibles à cette hormone et réceptives au pic de LH ;
- **Inversion du rétrocontrôle de l'œstradiol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui devient alors positif** : on observe un Pic de LH 36h avant ovulation ;
- Pendant la première phase du cycle, l'œstrogène va avoir un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et diminuer la fabrication de FSH et LH. Juste avant l'ovulation il y a une inversion du rétrocontrôle qui fait que l'augmentation de la quantité d'œstrogène va augmenter la sécrétion de FSH et surtout de LH permettant ce pic de LH 36h avant l'ovulation ;
- Reprise de la méiose 12h avant ovulation (soit 24h après le pic de LH).

**L'ovocyte expulsé est entouré d'une zone pellucide et de cellules folliculeuses (avec la couche au contact de l'ovocyte appelée *corona radiata*), ce qui forme le *Cumulus Oophorus*.**