

### C) La spermatogénèse

Elle a lieu dans les testicules adultes à partir de la puberté.

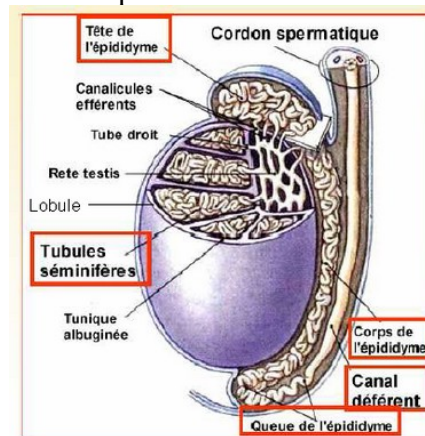
#### 1. Anatomie du testicule

Le testicule a 2 fonctions :

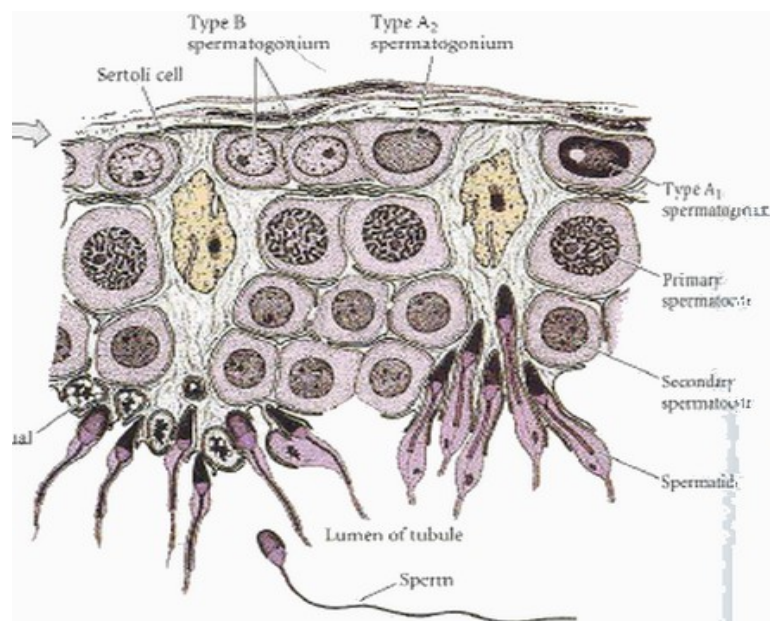
- production de spermatozoïdes : spermatogénèse
- production d'hormones stéroïdes sexuelles mâles : testostérone

Cette double fonction correspond à une organisation anatomique en deux compartiments fonctionnels :

- les tubes séminifères dans lesquels s'effectue la spermatogénèse et dans la lumière desquels sont libérés les spermatozoïdes.
- autour des tubes séminifères, on trouve le tissu interstitiel dans lequel sont localisés les cellules de Leydig qui assurent la production de testostérone.



Le testicule est constitué de lobules où se trouvent les tubes séminifères qui se rassemblent dans un réseau appelé rete testis dans lequel débouchent tous les spermatozoïdes. Le rete testis débouche lui même via les canaux éfferents dans l'épididyme qui s'étend sur toute la longueur du testicule. L'épididyme joue un rôle très important dans le transport et la maturation des spermatozoïdes. En coupe histologique, on s'aperçoit que les tubes séminifères contiennent un nombre considérable de types cellulaires différents. On distingue des cellules somatiques, comme les cellules bordant le tube séminifère, les cellules péritubulaires, les cellules de Sertoli, et plusieurs type de cellules germinales à différents stades de différenciation cellulaire.



Les cellules de Sertoli sont les premières cellules qui se mettent en place dans le testicule et qui constituent les cordons. Ces cellules possèdent un très grand nombre de rôles : architectural, car elles s'étalent sur toute l'épaisseur de l'épithélium séminifère, un rôle dans la barrière hématotesticulaire qui sépare l'épithélium séminifère en un compartiment basal contenant les cellules non différenciées et un compartiment ad luminal, compartiment de différenciation des cellules germinales. Elles ont aussi un rôle de nutrition des cellules germinales et permettent de créer un micro environnement permettant la spermatogénèse. Elles sécrètent également l' AMH (hormone).

## 2. les cellules germinales et leur différenciation

Les cellules germinales les moins différenciées sont les spermatogonies de type A, ces cellules peuvent se diviser de très nombreuses fois et donnent des spermatogonies de type B, cellule qui entrent dans un processus de différenciation.

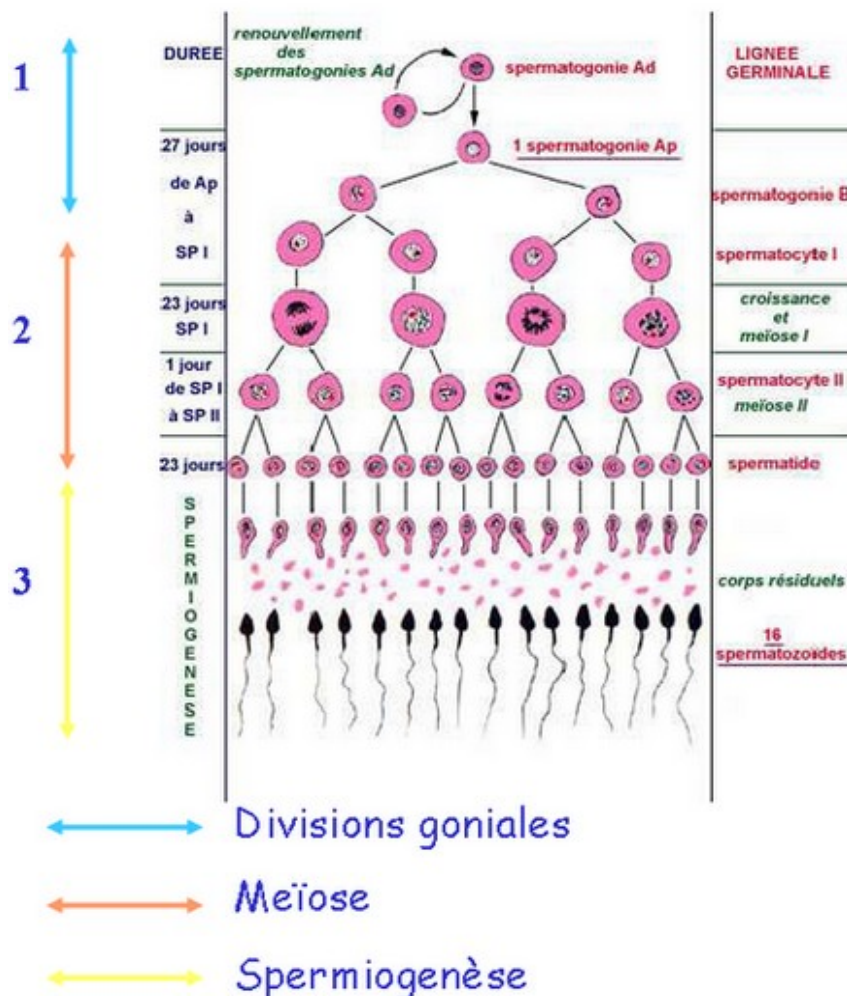
Les spermatocytes de type I sont les cellules obtenues après une première phase de différenciation. Ces cellules subissent la première division de méiose.

Les spermatocytes II résultent de la première division de méiose et d'une phase de croissance. Ils subissent la deuxième division de méiose et donnent les spermatozoïdes.

Les spermatozoïdes sont les cellules obtenues à la fin de la méiose. Elles vont subir une phase de différenciation très poussée qui aboutit à la formation de spermatozoïdes.

Cette différenciation est appelée la spermiogénèse. Les spermatozoïdes sont ensuite libérés dans la lumière du tube séminifère.

## LES ETAPES DE LA SPERMATOGENESE



On distingue 3 grandes étapes dans la spermatogénèse :

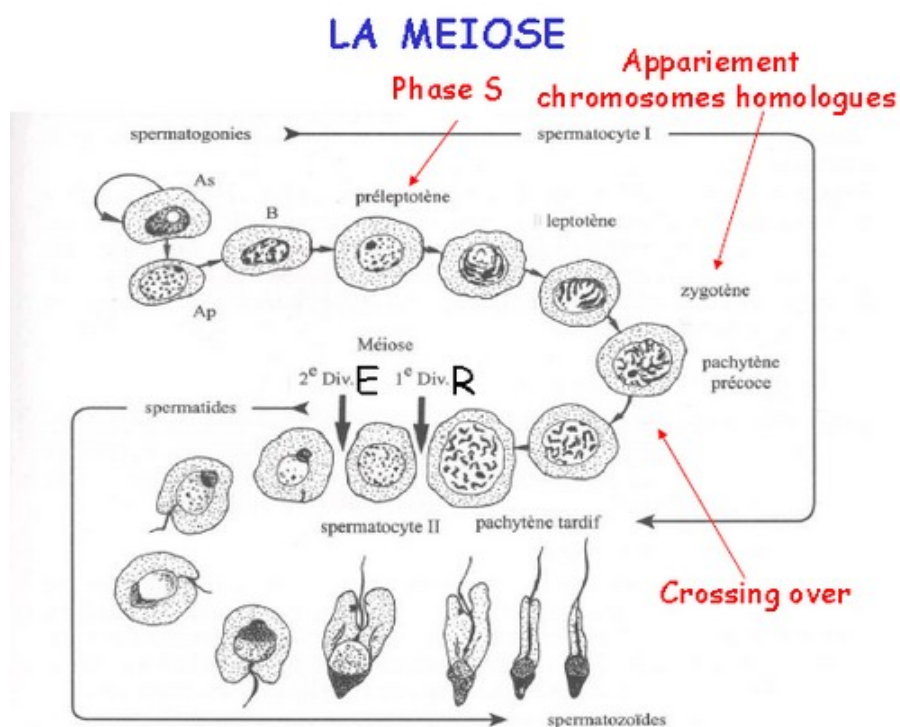
1ère étape : c'est l'étape de division goniale qui permet de conserver un capital de cellules souches ; les spermatogonies A se divisent afin de renouveler le stock de cellules souches, ces cellules sont capables de s' autorenouveler. Ces étapes ne démarrent qu' à partir de la puberté. Les divisions goniales permettent également de multiplier le nombre de cellules germinales formées et de conserver un capital de cellules germinales souches. La production de spermatozoïdes est de 200 millions par jour chez l'adulte.

2ème étape : c'est l'entrée en méiose, qui est fondamentale pour le brassage génétique et l'obtention de cellules haploïdes. Avec la phase de division des spermatogonies A, on obtient à partir d'une spermatogonie A, 16 spermatides à la fin de la méiose.

3ème étape : c'est l'étape de transformation des spermatides en spermatozoïdes, appelée spermiogénèse.

– le déroulement de la méiose :

Les spermatogonies A vont pour certaines se différencier et donner de spermatogonies B après division. Ces spermatogonies se divisent puis se différencient en spermatocytes I qui entrent ensuite dans une phase de croissance puis subissent la première division de méiose. On obtient alors des spermatocytes II à n chromosomes à 2 chromatides. La deuxième division de méiose suit rapidement, ce qui donne des spermatides (n chromosomes à 1 chromatide). Puis la spermiogénèse a lieu : c'est une étape de métamorphose des cellules. Ces cellules au départ rondes vont être transformées en cellules hautement spécialisées que ce sont les spermatozoïdes.



Pour cela, ces cellules subissent beaucoup de remaniements au cours de la spermiogénèse :

# réorganisation du noyau

# mise en place d'une vésicule spécifique à partir de l'appareil de Golgi, qui se forme par

regroupement des saccules golgiens. Elle est appelée la vésicule acrosomiale, ébauche du futur acrosome, qui est une formation allongée recouvrant le noyau du spermatozoïde et remplie d'enzymes protéolytiques qui jouent un rôle très important dans le franchissement de la zone pellucide de l'ovocyte (lyse de la ZP de l'ovocyte lors de la fécondation). L'acrosome contient notamment de l'acrosine, protéine très importante pour le passage du spermatozoïde.

# mise en place des structures formant le flagelle (microtubules) : dans la mise en place de cette structure, le centriole distal va jouer le rôle d'organisateur, il va former l'axonème du flagelle ; le centriole proximal, lui, reste près du noyau. Cette formation s'accompagne d'une migration des mitochondries. Le flagelle se met en place grâce au centriole distal.

# migration des mitochondries : elle s'effectue vers le pôle opposé à l'acrosome, ce qui permet la mise en place d'un manchon mitochondrial dans la partie intermédiaire qui pourra fournir l'énergie nécessaire aux mouvements du flagelle.

# élimination des corps résiduels, ce qui permet la diminution du contenu en cytoplasme du spermatozoïde. Les corps résiduels sont ensuite phagocytés par les cellules de Sertoli. Les organites inutiles sont ainsi éliminés du spermatozoïde.

– la spermiogénèse :

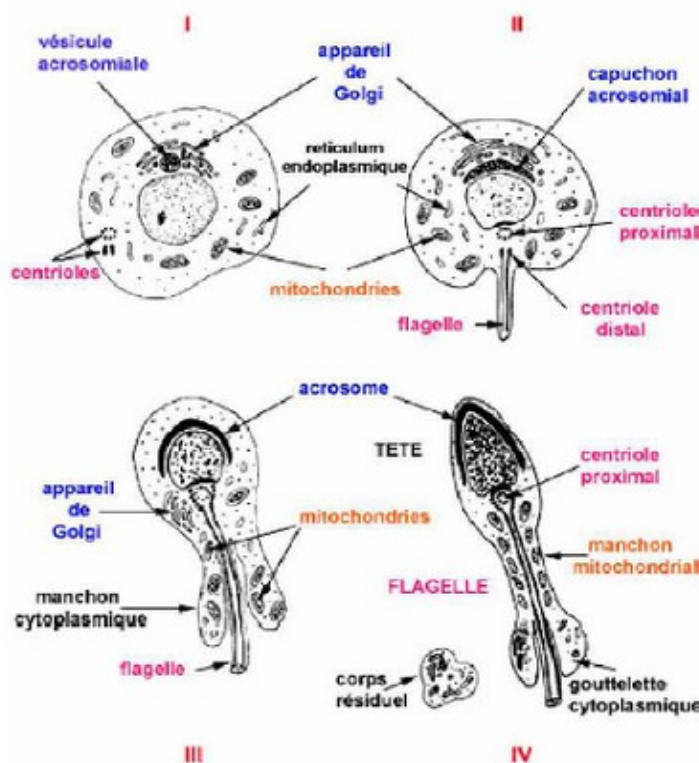
Elle s'effectue en 4 étapes :

# mise en place de la vésicule acrosomiale

# début de la formation du flagelle

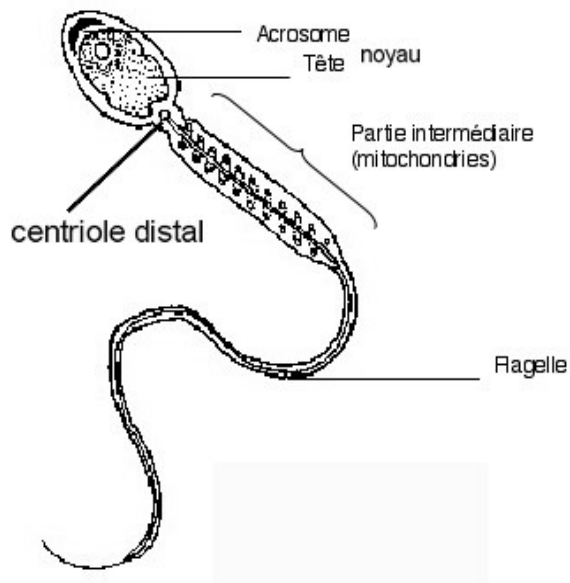
# migration des mitochondries, fin de formation du flagelle et de l'acrosome, début de réorganisation du noyau.

# fin de la réorganisation nucléaire et élimination des corps résiduels sous forme de gouttelettes cytoplasmiques (éliminées au niveau de la portion distale de la pièce intermédiaire).



La dernière étape de la spermatogénèse est la libération des spermatozoïdes dans la lumière du tube séminifère : c'est la spermiation.

– structure d'un spermatozoïde :



Caractéristiques : acrosome près du noyau, très nombreuses mitochondries à la base du flagelle  
->visibles en MET. Tête 5µm

### 3. les tubes séminifères au cours de la spermatogénèse-aspect histologique.

En plus de ces transformations, les cellules germinales présentent, au cours de leur différenciation, un certain nombre de caractéristiques qui déterminent l'aspect histologique des tubes. La durée totale de la spermatogénèse est une constante pour une espèce donnée. Chez l'homme sa durée est de 74 jours, chez le rat de 48 jours. La spermatogénèse est une constante parce que la durée de chaque étape de méiose et de différenciation est une constante. L'entrée en spermatogénèse est aussi une constante, il y a une entrée en spermatogénèse de spermatogonies tous les 16 jours chez l'homme sur une même portion de l'épithélium tubaire ; chez le rat l'entrée en spermatogénèse se fait tous les 12 jours. Cette entrée en spermatogénèse se fait en groupe, car les cellules d'un même groupe sont toutes liées par des ponts cytoplasmiques qui permettent des échanges d'informations afin d'assurer le synchronisme de l'évolution d'un même groupe. Ainsi, en un point du tube séminifère, on va se retrouver avec 4 à 5 générations de cellules germinales superposées qui donnent l'aspect caractéristique du tube séminifère. On parle de cycle de l'épithélium séminifère chez l'homme ; en un point donné du tube séminifère, on aura différentes générations de cellules germinales superposées, des moins différenciées aux plus différenciées au contact de la lumière, et qui sont donc entrées en différenciation à différents stades. L'organisation du tube séminifère est donc centripète.

La différenciation des cellules permet d'identifier et de caractériser un stade particulier de l'épithélium séminifère formé par la superposition des différents types de cellules germinales. On distingue chez l'homme 6 stades différents correspondant à des associations cellulaires différentes : le stade 1 (spermatogonies A et B, spermatocytes I) sert de référence pour définir les autres stades, chacun correspondant à une association histologique donnée.

### 4. les spermatozoïdes après la spermatogénèse

Les spermatozoïdes formés se retrouvent dans la lumière des tubes séminifères, mais ils ne sont pas féconds à leur sortie. Pour qu'ils deviennent féconds, 3 étapes sont nécessaires :

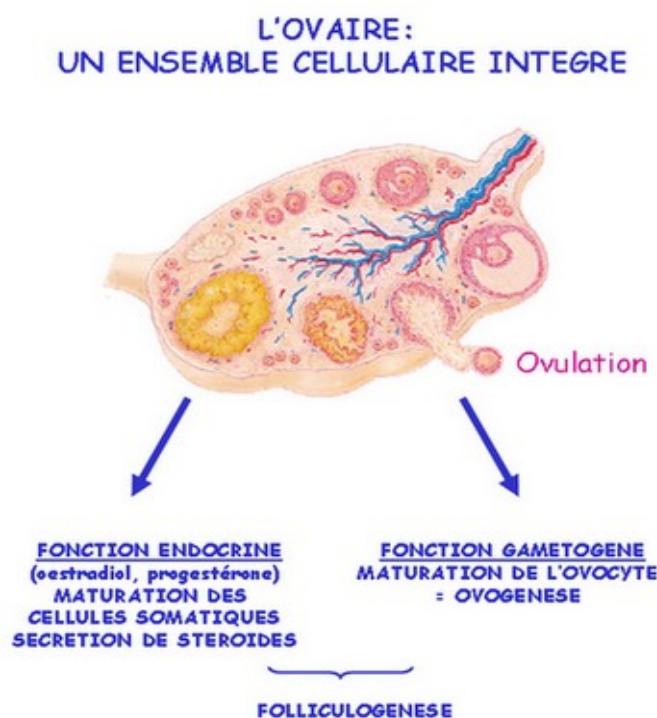
- un passage au niveau de l'épididyme, ce qui permet la maturation des spermatozoïdes, avec des remaniements membranaires au niveau protéique, lipidique et glycoprotéique, avec l'apparition de récepteurs membranaires susceptibles de reconnaître la zone pellucide de l'ovocyte, structures protéiques qui sont ensuite protégés. Les spermatozoïdes acquièrent également un début de mobilité qu'ils n'avaient pas dans les tubes séminifères ; cette acquisition n'est pas leur capacité de mobilité définitive. Des structures de protection sont également mises en place, notamment afin de protéger les récepteurs de l'ovocyte pour qu'ils ne soient pas altérés pendant le voyage. La majeure partie des transformations va lieu dans l'épididyme.
- Le passage par les voies génitales mâles, pendant lequel les sécrétions riches en sucres des glandes annexes (vésicules séminales, prostate et glandes bulbo-urétrales), composées de différentes substances à la base du liquide séminal du sperme, permettent la mise en place des protections, notamment grâce à des replis membranaires dans l'épididyme ; ces sécrétions permettent aussi la nutrition des spermatozoïdes.
- L'étape de capacitation des spermatozoïdes, qui se passe dans les voies génitales femelles. L'acquisition du pouvoir fécondant ne se fera que dans les voies génitales femelles.

#### D) L'ovogénèse

L'ovogénèse se déroule dans l'ovaire à partir de la puberté.

##### 1. **anatomie de l'ovaire.**

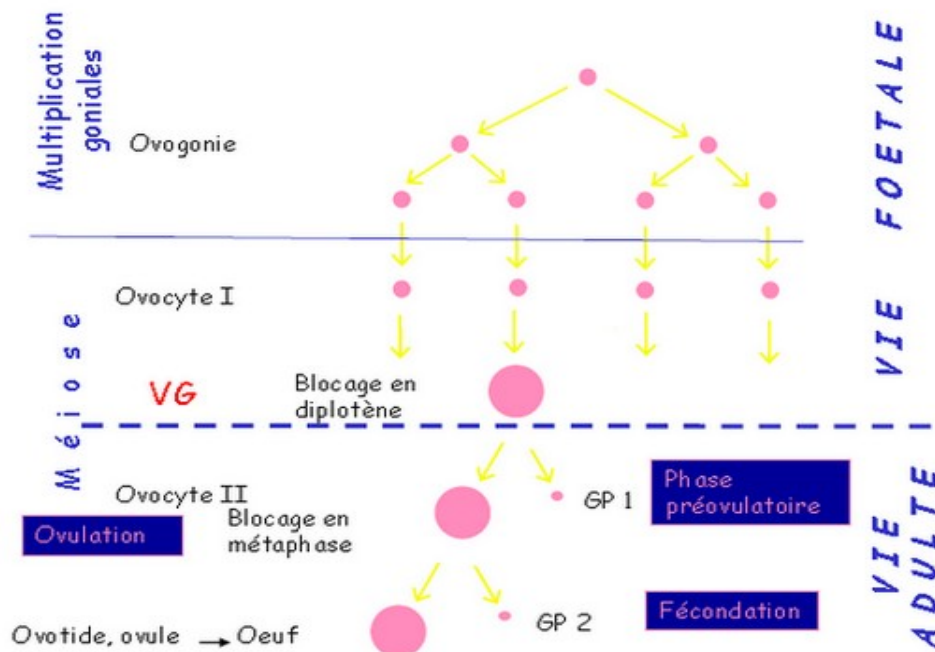
L'ovaire est constitué d'un certain nombre de structures appelées follicules ovariens, à des degrés variables de développement. Toute la partie corticale de l'ovaire (le cortex ovarien) est la zone de localisation de presque tous les follicules ; la partie centrale (médulla) en est totalement dépourvue. Ces follicules ovariens sont l'unité fonctionnelle de l'ovaire. Ils sont constitués d'un ovocyte (cellule germinale) et de cellules somatiques qui entourent l'ovocyte et sont de différents types.



L'ovaire assure une double fonction :

- Endocrine de production des deux hormones stéroïdes sexuelles femelles principales que sont les œstrogènes, dont l'œstradiol, et la progestérone. Cette fonction est assurée par les cellules somatiques du follicule, et résulte de la maturation des cellules de celui-ci.
- Gamétogène, de production d'un ovocyte mature au moment de l'ovulation. Chez la femelle, il n'y a qu'une seule cellule sexuelle formée par cycle, exceptionnellement deux.. Durant la croissance du follicule, cet ovocyte va subir une phase de maturation, une évolution cytologique et moléculaire appelée l'ovogénèse, afin d'obtenir lors de l'ovulation un ovocyte mature, capable de reconnaître le spermatozoïde, de fusionner avec lui pour réaliser la fécondation et d'assurer les toutes premières étapes du développement de l'œuf. Les cellules somatiques vont, elles, se multiplier et se différencier pour aboutir à la formation d'un follicule de de Graaf, mature et capable d'expulser un ovocyte fécondable. La maturation des cellules somatiques et de l'ovocyte constitue la folliculogénèse, ces 2 étapes sont indissociables. Dans les follicules, on ne peut pas dissocier l'ovocyte des cellules folliculaires car ils sont étroitement liés. De plus, l'ovaire va par ses sécrétions hormonales, préparer l'utérus à une éventuelle gestation.

## 2. Les grandes lignes de l'ovogénèse



La mise en place des cellules germinales femelles se fait durant la vie fœtale. Au stade fœtal, les ovogonies se multiplient énormément, puis à un moment donné entrent en méiose. Ces cellules vont entamer la méiose et se retrouver bloquées au stade diplotène de 1ère division de méiose jusqu'à la puberté et même bien après. Il n'y a plus après ce stade de cellules souches ovariennes, mais uniquement des cellules bloquées en prophase I de méiose et ayant donc entamer leur différenciation. Cette entrée en méiose est caractéristique de la femelle. Chez le mâle, le MIS empêche l'entrée en méiose. Après cette étape, les cellules germinales sont entourées de cellules somatiques pour former des follicules primordiaux, toujours pendant la vie fœtale. Avant la puberté, un grand nombre de follicules primordiaux vont dégénérer, un grand nombre va également entamer la folliculogénèse mais tous ces follicules vont dégénérer. A partir de la puberté, certains follicules vont entrer en phase de croissance, de façon périodique. C'est un phénomène continu mais qui n'aboutira pas dans la plupart des cas, seuls un petit nombre arrive au bout de cette maturation, qui

permettra la reprise de la méiose pendant la phase préovulatoire et le passage à un ovocyte II, parallèlement à l'expulsion du premier globule polaire, avec la séparation des chromosomes homologues. L'ovocyte II va alors poursuivre la méiose mais restera bloqué en métaphase de 2ème division de méiose. La méiose ne s'achèvera que s'il y a fécondation, avec l'expulsion du deuxième globule polaire. L'ovocyte I bloqué au stade diplotène est aussi appelé vésicule germinative. Attention, chez la femme, la méiose ne permet donc pas l'obtention de 4 gamètes fonctionnels, mais d'un seul.

### **3. caractéristique de l'ovogénèse : l'atrésie folliculaire**

Pendant la vie fœtale et l'enfance, certains follicules vont croître mais aucun n'arrivera à maturité avant la puberté, et même par la suite, un certain nombre de follicules grandiront à chaque cycle et tous sauf un dégénéreront sans donner d'ovocyte. Cette dégénérescence des follicules au cours de la maturation est appelée l'atrésie folliculaire, qui est la destruction des follicules et des ovocytes de ces follicules par apoptose. Il y a ainsi une diminution importante du nombre de cellules germinales. C'est un phénomène qui fait intervenir l'apoptose et qui touche toutes les espèces. Dans l'espèce humaine, plus de 99% des follicules vont dégénérer par atrésie ; à tous les stades d'évolution des follicules, l'atrésie est possible.

### **4. l'évolution des follicules**

Les follicules au niveau du cortex ovarien vont entrer en croissance, il y a une augmentation importante du nombre de couches de cellules folliculaires. La maturation concerne autant l'ovocyte lui-même que les cellules folliculaires. Elle conduit à la formation d'un follicule préovulatoire. Lors de l'ovulation, seules quelques cellules sont expulsées (l'ovocyte II plus quelques cellules somatiques l'entourant).

On obtient différents types de follicules au cours de la maturation :

#### *a) le follicule primordial*

Il est composé d'un ovocyte I bloqué en prophase 1 au stade diplotène et d'une couche de cellules somatiques appelées cellules de la granulosa. Dès ce stade, une lame basale est fabriquée par les cellules somatiques autour du follicule ; cette lame basale péricellulaire est composée de collagène et de laminine, c'est la membrane basale de Slavjansky qui entourent les cellules de la granulosa et l'ovocyte. Ce follicule a une taille de 40  $\mu\text{m}$  chez la femme. Le follicule primordial est le premier follicule formé et il est présent dans l'ovaire du stade fœtal à la ménopause.

#### *b) le follicule primaire*

C'est le premier stade de maturation du follicule, caractérisé par une augmentation de volume de l'ovocyte I et le changement de forme des cellules entourant l'ovocyte qui deviennent cubiques. Ces cellules sont appelées cellules de la corona radiata. Les cellules de la granulosa se multiplient également et l'ovocyte se retrouve entouré par 2 ou 3 couches de cellules folliculaires. A ce stade, l'ovocyte I a subi la croissance ovocytaire. Le follicule a une taille de 50 à 100  $\mu\text{m}$  chez la femme.

#### *c) le follicule secondaire (0,1 à 0,3 mm)*

Dès la fin du stade follicule primaire et le début de la formation du follicule secondaire apparaît une formation particulière : la zone pellucide, qui est la structure qui permet la reconnaissance avec

les spermatozoïdes. Elle est fabriquée à la fois par les cellules de la granulosa et l'ovocyte (collaboration des 2 types cellulaires). Pendant ce temps, les cellules de la granulosa se multiplient activement, jusqu'à former une vingtaine de couches cellulaires, on parle alors de follicule pré-antral. A ce stade apparaissent les premières cellules de la thèque, elles vont se multiplier jusqu'à entourer toute la membrane de Slavjansky. Ces follicules sont pleins, ils ne contiennent pas de cavités. Entre les stades follicules primaires et pré-antraux s'écoulent 120 jours.

#### *d) les follicules à antrum*

A partir d'un certain nombre de couches folliculaires, une cavité se forme dans la granulosa ; cette cavité est appelée l'antrum, elle est remplie par le liquide folliculaire sécrété par les cellules de la granulosa. A ce stade, les cellules de la thèque se multiplient activement et forment deux enveloppes concentriques autour du follicule : la thèque interne, vascularisée et à cellules granuleuses, et la thèque externe, composée de fibres de collagène, de cellules fibro-élastiques et de cellules musculaires lisses. Les cellules de la thèque interne se multiplient intensément, puis perdent peu à peu leur capacité à proliférer pour acquérir de nouvelles fonctions sécrétoires de fabrication des stéroïdes ovariens. Les cellules de la granulosa vont subir la même maturation et ces 2 types cellulaires vont collaborer pour former les hormones stéroïdes sexuelles féminines, car ils possèdent des enzymes différentes. Cette nouvelle fonction marque un grand changement avec les stades antérieurs : jusque là, la folliculogénèse était basale, c'est à dire que la croissance des follicules était indépendante des gonadotropines (hormones FSH et LH), elle devient terminale, c'est à dire qu'elle devient dépendante des gonadotropines. Les cellules somatiques vont acquérir des récepteurs aux hormones gonadotropes, afin d'être capables de répondre au pic préovulatoire de LH.

La production des stéroïdes ovariens varie en fonction du cycle. Si on considère un cycle de 28 jours avec ovulation au 14<sup>e</sup> jour, du jour 0 au 14<sup>e</sup> jour, on a une forte production d'œstrogènes et peu de progestérone. Du 14<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour, on a une forte production de progestérone, qui permet la préparation de l'endomètre utérin à la nidation éventuelle (conditionnée à l'action des œstrogènes à la phase précédente).

La production de stéroïdes est indispensable à l'ovulation, c'est à dire à l'expulsion de l'ovocyte II de l'ovaire, car il faut pour cela un pic d'hormones gonadotropes (LH, un peu FSH) et pour qu'il y ait ce pic, il y a besoin d'une sécrétion massive d'œstrogènes qui sont produits par les cellules de la granulosa et de la thèque lorsque le follicule est dit mûr, ou de de Graaf. Le follicule antral a une taille de 0,3 à 1 mm.

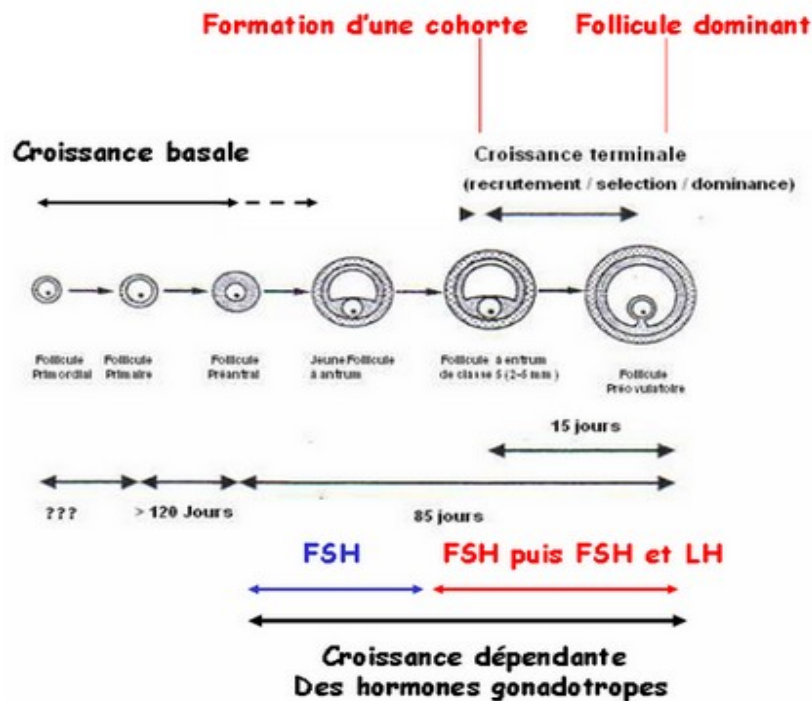
#### *e) le follicule dominant - follicule mûr*

Les cellules de la granulosa vont participer avec celles de la thèque, à la croissance finale du follicule, en acquérant des récepteurs à la LH et à la FSH. Le follicule a considérablement grossi, il est au stade follicule à antrum de classe 5, juste avant la croissance terminale. Entre le stade pré-antral et le stade follicule à antrum de classe 5, il s'est écoulé 70 jours.

Le follicule arrivé à maturité (on parle de follicule de de Graaf) est une structure très importante, jusqu'à 30mm, On y trouve un ovocyte qui a encore grossi, un follicule très grand avec un grand antrum rempli de liquide folliculaire. Alors que les cellules de la granulosa et de la thèque sécrètent de plus en plus d'hormones, l'ovocyte achève la formation de sa zone pellucide, qui le sépare des cellules granulosaires de la corona radiata qui entourent l'ovocyte (cellules périovocytaires).

D'autres cellules de la granulosa sont contre la membrane de Slavjansky et les cellules granulosaires du cumulus oophorus relie les cellules périovocytaires aux autres cellules. Le reste du follicule est en fait l'antrum, rempli de liquide folliculaire. De l'autre côté de la lame basale de Slavjansky se trouvent les théques internes et externes du follicule. Ce follicule est prêt à expulser l'ovocyte.

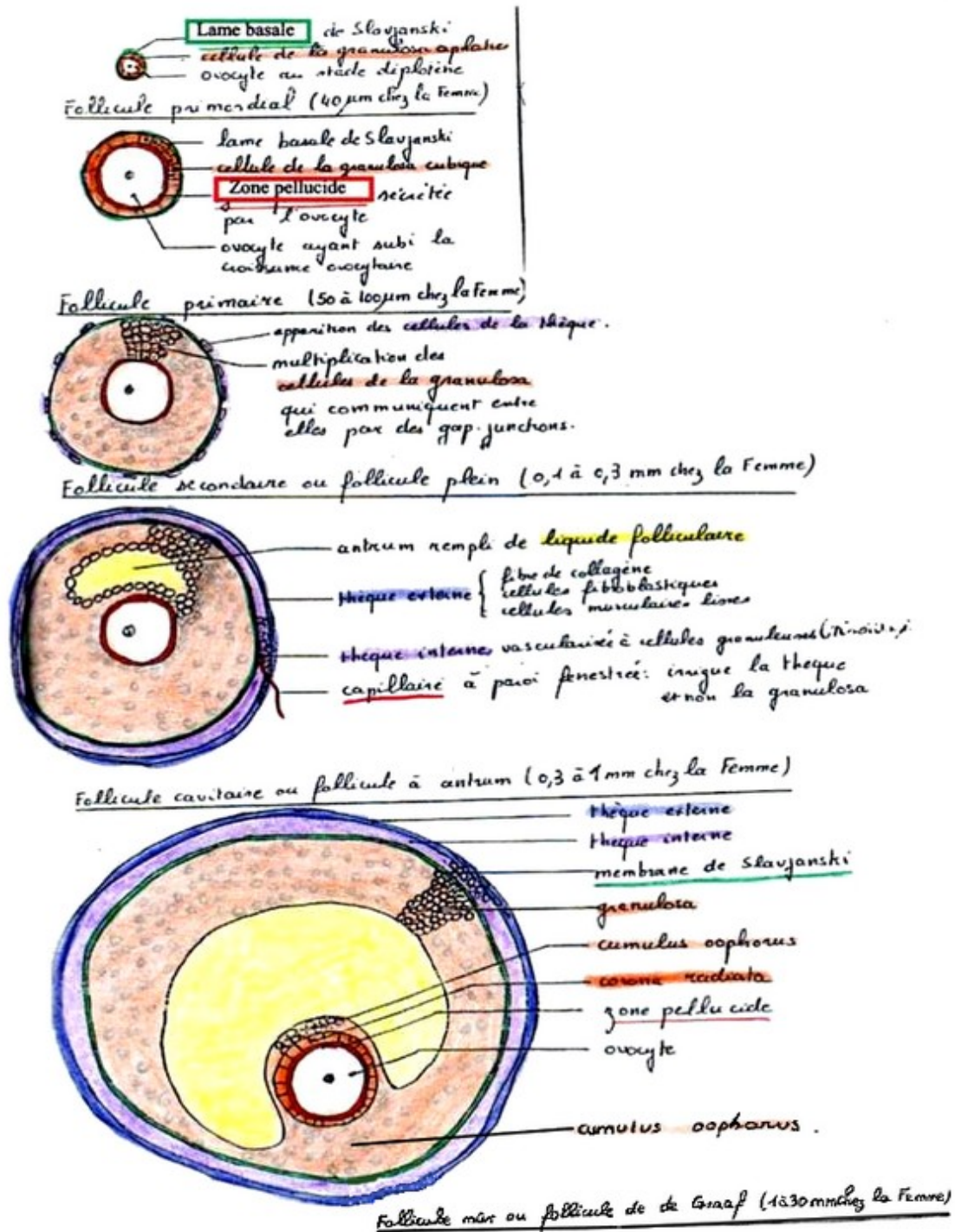
## Régulation de la croissance folliculaire



Ainsi, beaucoup de transformations s'exercent au cours de la folliculogénèse. Toutes les étapes de croissance et de maturation du follicule sont régulées. On distingue 2 phases :

- une phase de croissance folliculaire basale, indépendante des hormones gonadotropes. Cette phase s'étend du stade follicule primordial au stade follicule secondaire pour la souris. Selon les espèces, elle peut aller jusqu'au stade début d'antrum elle est donc plus ou moins longue selon les espèces. En cas de mutation inactivatrice du récepteur à FSH ou à LH, la maturation des follicules ne dépassera pas le stade jeune follicule à antrum (pré-antral chez la souris). Cette phase de croissance dépend de facteurs de croissance produits localement, soit par les cellules de la granulosa, soit par l'ovocyte lui-même, qui ont une action paracrine et autocrine. Notamment, le GdF9 produit par l'ovocyte, stimule la croissance et la multiplication des cellules granulosaires. La régulation de la croissance folliculaire basale est donc intra ovarienne et même intra folliculaire, paracrine et autocrine.
- une phase de croissance folliculaire dépendante de facteurs de croissance à action autocrine et paracrine comme IGF1 pour l'ovocyte notamment, et également dépendante de FSH (hormone de croissance du follicule : folliculo stimulating hormon) et de LH. La phase de croissance soumise aux gonadotropes du follicule est courte, elle ne représente qu'une faible durée comparée au temps de croissance total du follicule et ne correspond pas non plus aux 15 premiers jours du cycle menstruel. En effet, la durée de la croissance du follicule entre le stade secondaire et le stade follicule mûr est de 85 jours et il faut plus de 300 jours pour former un follicule mature. La croissance terminale, uniquement dépendante des hormones gonadotropes a lieu dans les 15 premiers jours du cycle et concerne uniquement les follicules antraux de classe 5, qui sont dits sélectionnables. Ceux-ci forment la cohorte, c'est à dire le groupe de follicules qui va subir la croissance terminale, mais un seul de ces follicules sera sélectionné et aboutira : c'est le follicule dominant. Les follicules possèdent des récepteurs à la FSH, ce qui leur permet de subir la croissance terminale. Juste à la fin de la croissance terminale, dans les

4 derniers jours, les cellules de la granulosa vont acquérir des récepteurs à la LH afin de pouvoir répondre au pic préovulatoire de LH. Ces cellules sont responsables, en collaboration avec les cellules de la thèque, de la production très importante d'œstrogènes qui déclenchent le pic de LH. Seul le follicule dominant répondra au pic de LH en expulsant son ovocyte II, les autres follicules de la cohorte dégènerent.



**Représentation schématique des follicules à différents stades de développement**

Un nombre considérable de follicules primordiaux entrent en croissance pour chaque cycle, mais un seul arrivera jusqu'à l'ovulation de fait de l'atresie folliculaire.

## 5. la synchronisation de la maturation entre le follicule et l'ovocyte.

### *a) le dialogue entre follicule et ovocyte*

Lors de toute la folliculogénèse, et de part la structure même du follicule, il existe un dialogue permanent entre l'ovocyte et les cellules qui l'entourent, mais aussi entre toutes les cellules folliculaires, du fait de l'existence de desmosomes permettant la cohésion des cellules, et de jonctions gap permettant leur communication, tout ceci concourant à une croissance harmonieuse de l'ovocyte et de son follicule. Ce dialogue permanent entre l'ovocyte et le follicule permet la synchronisation entre la croissance folliculaire et la maturation de l'ovocyte. Ce dialogue est permis pas les prolongements cytoplasmiques qu'émettent les cellules péri-ovocytaires qui s'ancrent sur l'ovocyte grâce à des jonctions de type gap. Les cellules granulosaires présentent également ce type de jonctions entre elles. Les jonctions gap sont perméables et permettent un couplage métabolique et des échanges permanent entre toutes les cellules.

### *b) les modifications dans la phase de croissance folliculaire.*

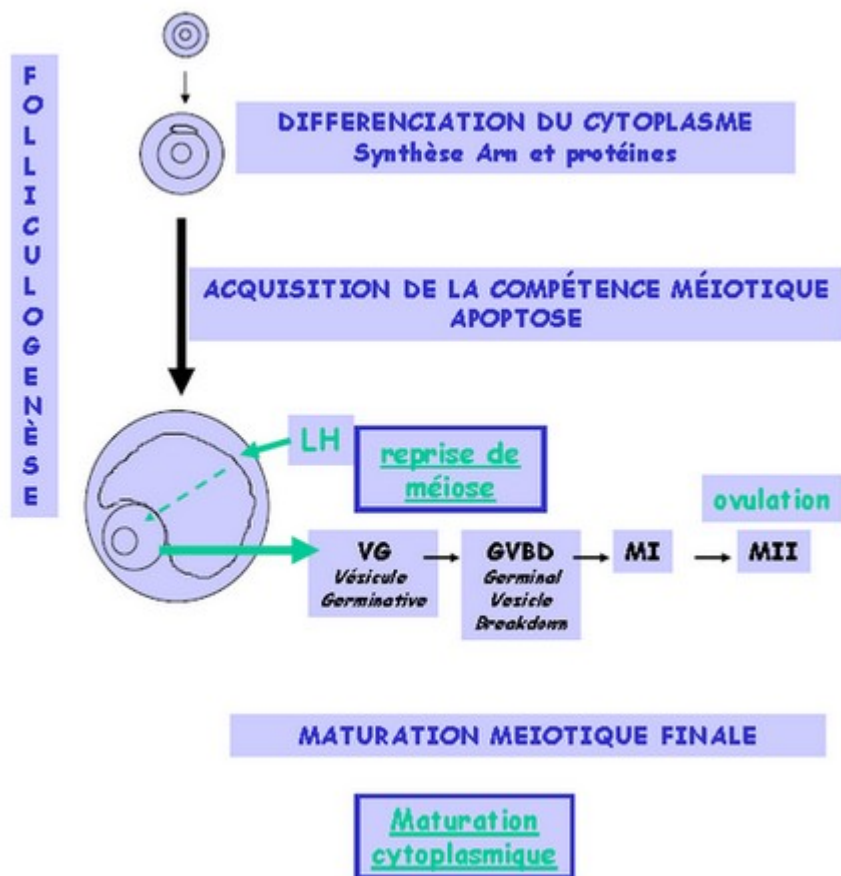
Pendant la croissance folliculaire et en parallèle de celle-ci, on a une croissance ovocytaire elle-même très importante. Celle-ci est telle que lorsqu'on arrive au stade follicule à antrum, l'ovocyte a atteint 80% de sa taille définitive. Ensuite, pendant que le follicule continue de croître et que l'antrum gagne en volume, l'ovocyte récupère peu à peu sa capacité à effectuer la méiose et acquiert sa compétence à être fécondé et à assurer les premières étapes du développement. Il y a une différenciation du cytoplasme qui se traduit par une augmentation de la formation d'organites, un développement important de l'appareil de Golgi, la multiplication du nombre de mitochondries, une synthèse très importante d'ARNm et de protéines qui sont ensuite mis en réserve, la fabrication de la zone pellucide (en partie, action aussi des cellules granulosaires)...L'appareil de Golgi a un rôle particulier, il contribue à la formation des granules corticaux, petites vésicules remplies d'enzymes inactivées qui vont jouer un rôle important lors de la fécondation en empêchant la polyspermie (pénétration de plusieurs spermatozoïdes). Les ovocytes de souris comptent environ 5000 granules corticaux. Pendant toute la croissance, on a une accumulation d'ARNm et de protéines, et ce jusqu'à la reprise de la méiose. Le contenu en ARN va augmenter 300 fois, les ARN une fois produits sont le plus souvent complexés à des protéines pour empêcher leur dégradation.

Ensuite a lieu l'acquisition de la compétence méiotique lors de la phase de maturation méiotique finale, qui concerne l'ensemble des changements nucléaires et cytoplasmiques qui interviennent dans l'ovocyte suite à une décharge ovulatoire de LH. En effet à ce stade, les ovocytes sont toujours bloqués au stade diplotène de première division de méiose. Juste avant l'ovulation a lieu la reprise de la méiose. Jusqu'ici, l'ovocyte était bloqué sous l'effet de l'OMI. On parle de maturation pré-ovulatoire.

### *c) la maturation préovulatoire*

Cette maturation ovocytaire finale va se traduire par une reprise de la méiose, caractérisée par le passage du stade du stade vésicule germinative au stade GVBD (germinal vesicle breakdown) caractérisé par la rupture de la membrane nucléaire et la reprise de la méiose jusqu'au stade métaphase II. L'ovulation se produit 35 à 36h après le pic préovulatoire de LH chez la femme. Elle va se produire sous l'effet d'une dissociation des jonctions intercellulaires notamment au niveau des cellules du cumulus oophorus, c'est à dire au niveau du bloc de cellules qui relie les cellules de la corona radiata aux autres cellules de la granulosa. Le cumulus oophorus se rompt et l'ovocyte et la corona radiata sont libérés dans l'antrum. Ceci provoque la levée de l'inhibition exercée par l'OMI produit par les cellules de la granulosa. La nature de l'OMI (ovocyte meiotic inhibitor) n'est pas

connue (peut être une follistatine, un TGF $\beta$ ). L'ovocyte n'est plus bloqué en prophase I de méiose à ce stade et peut donc reprendre la méiose. Il y a en parallèle une activation du MPF qui va contribuer à la reprise de la méiose. Le mpf est un complexe constitué de deux sous-unités : une cycline B régulatrice et une Cdc2 (= CDK1 : cyclin dépendante kinase1), sous-unité catalytique. Ce complexe est responsable de redéclenchement de la méiose, mais également dans tout déclenchement de mitose dans les cellules somatiques (passage G2/M). Sous l'effet de l'association cyclineB/CDK1 et de phosphorylations et de déphosphorylations, il y a une activation du complexe qui va réaliser un certain nombre de phosphorylations notamment des protéines du cytosquelette et des protéines impliquées dans la reprise de la méiose.



#### d) l'ovulation

La méiose reprend donc, avec la formation du premier globule polaire comportant un lot de chromosomes à 2 chromatides (division réductionnelle). La méiose se poursuit mais est de nouveau bloquée au stade métaphase II. Le facteur responsable de ce blocage est le CSF (cytostatic factor) ; on ne connaît pas sa nature ni son origine. En parallèle, la paroi se fragilise sous l'effet de protéolyse et de contraction musculaires de l'ovaire ; la paroi se rompt et l'ovocyte bloqué au stade métaphase II, le 1er globule polaire et la corona radiata sont expulsés. La méiose ne s'achèvera que s'il y a fécondation ; s'il n'y a pas fécondation, l'ovocyte dégénère.

# Méiose ovocytaire

## Ovocyte Meiotic Inhibitor

**OMI**

ovocyte bloqué en prophase de méiose dans son follicule pendant des mois ou années

**MPF**

in vivo montée de LH  
in vitro sortie du follicule  
→ reprise de la méiose

**stade vésicule germinale ( VG )**

vésicule germinale

rupture de la vésicule germinale

"germinal vesicle breakdown" ( stade GVBD )

**stade métaphase I**

zone pellucide

émission du premier globule polaire

**Cytostatic Factor**

**CSF**

puis nouveau blocage jusqu'à la fécondation

**stade métaphase II**

**fécondation**

émission du deuxième globule polaire  
achèvement de la méiose

**stade 2 pronoyaux**

