Document téléchargeable sur le site
https://www.svt-tanguy-jean.com/

EPLEFPA Dijon Quetigny Plombières-lès-Dijon
Site de Quetigny (21) • LEGTA Olivier de Serres
Classe préparatoire ATS (Adaptation Technicien Supérieur) Biologie
Préparation des Concours agronomiques et vétérinaires (voie C)

ENSEIGNEMENT DE BIOLOGIE • COURS
Partie C. La reproduction : entre conservation et innovation
Sous-partie C.2. La reproduction sexuée chez les Mammifères : conservation des caractères de l'espèce et diversité génétique des individus

Chapitre 23

La reproduction sexuée chez les Mammifères

Objectifs : extraits du programme

2. La reproduction sexuée chez les Mammifères : conservation des caractères de l'espèce et diversité génétique des individus	**La reproduction sexuée assure le maintien des caractères de l'espèce. Elle engendre également une diversité génétique, par recombinaison et réassociation alléliques ainsi que par mutation.**
2.1 Les gamétogenèses et leurs conséquences génétiques	
2.1.1 La formation des gamètes	
° La formation continue des spermatozoïdes et son contrôle	- Les étapes de la spermatogenèse au sein des tubes séminifères à l'origine d'une production continue de gamètes sont décrites. - Les événements génétiques fondamentaux (réplication de l'ADN, mitose, méiose) et la spermiogenèse sont repérés. - On montre que la spermiogenèse permet d'acquérir une différenciation poussée en liaison avec les rôles biologiques des spermatozoïdes. - La participation des cellules de Sertoli dans la spermatogenèse est précisée : transferts nutritionnels, barrière hémo-testiculaire. - L'étude des contrôles neuro-endocriniens ainsi que les rétrocontrôles testiculaires sur l'axe hypothalamo-hypophysaire illustre la notion d'intégration neuro-hormonale. - Le modèle de communication hormonale à récepteur intracellulaire est construit à partir d'une hormone stéroïdienne. **[TP C2]** **Mots-clés** [Lignée germinale spermatique, multiplications mitotique et méiotique, différenciation, rétrocontrôle négatif, testostérone, inhibine, récepteur interne, régulation de l'expression génétique]
° La formation cyclique et contrôlée des ovocytes secondaires et la préparation à la nidation	- Les étapes de l'ovogenèse dans les ovaires sont décrites. - Les événements génétiques fondamentaux (réplication de l'ADN, mitose, méiose asymétrique et discontinue) et la différenciation ovocytaire sont repérés. - L'étude de la folliculogenèse permet de montrer la contribution des cellules folliculaires à la croissance ovocytaire et au cycle menstruel. - L'étude des contrôles neuro-endocriniens ainsi que des rétrocontrôles ovariens sur l'axe hypothalamo-hypophysaire illustre la notion d'intégration neuro-hormonale. - La synchronisation des transformations ovariennes, utérines et vaginales préparant une éventuelle fécondation et nidation est mise en évidence dans l'espèce humaine. **[TP C2]** **Mots-clés** [Lignée germinale femelle, cellules somatiques folliculaires, cycle menstruel, phases folliculaire et lutéale, rétrocontrôles positif et négatif] *Les mécanismes de blocage et de levée de blocage des divisions méiotiques ne sont pas au programme. Les cascades de transduction des médiateurs chimiques hypothalamo-hypophysaires ne sont pas abordées.*
2.1.2 Les aspects chromosomiques et génétiques de la gamétogenèse	
° La multiplication mitotique des cellules germinales et ses conséquences génétiques	- La mitose est située dans le cycle cellulaire. - La répartition équitable des chromatides sœurs dans les cellules filles repose sur la condensation de la chromatine et la dynamique cytosquelettique. - Des mutations ponctuelles peuvent apparaître lors du stockage et/ou de la réplication (par analogie avec le cas des bactéries) : on discute de leur transmission lors de la distribution de l'information génétique. - On montre que des mutations chromosomiques sont à l'origine de garnitures chromosomiques déséquilibrées ; leurs conséquences sont envisagées à partir d'un nombre limité d'exemples. **[TP C3]** **Mots-clés** [Appareil cytosquelettique microtubulaire, phases de la mitose, cytodiérèse, caryotype, délétion, duplication, inversion, translocation, aneuploïdies] *Le contrôle du cycle cellulaire est hors programme. Les mécanismes des mutations chromosomiques ne sont pas détaillés. Les crossing-over mitotiques ne sont pas abordés.*
° La méiose et ses conséquences génétiques	- Le comportement des chromosomes homologues et des chromatides au cours des divisions méiotiques, la distribution des allèles au cours des brassages intrachromosomique et interchromosomique sont présentés. - L'apparition de gènes dupliqués est reliée aux crossing-over inégaux. - L'apparition de mutations chromosomiques est reliée aux répartitions inéquitables de chromosomes homologues ou de chromatides. **[TP C3]** **Mots-clés** [Chiasma, crossing-over, complexe synaptonémal, nodules de recombinaison, recombinaison homologue, points chauds de recombinaison] *Les mécanismes moléculaires du crossing-over (notamment le modèle de Holliday) ne sont pas exigibles. Le contrôle génétique de la méiose est hors programme.*
2.2 La fécondation et ses conséquences génétiques	
	- La maturation, l'acquisition du pouvoir fécondant et la sélection des spermatozoïdes est mise en relation avec le déplacement des gamètes mâles dans les voies génitales mâles et femelles. - Les modalités de la reconnaissance moléculaire entre le spermatozoïde et la zone pellucide sont précisées. - Les conséquences génétiques de la fécondation (déblocage et achèvement de la méiose, migration des pronucléi et restauration de la diploïdie) sont précisées ainsi que les contributions respectives des gamètes mâle et femelle à la formation du zygote. - Les conséquences génétiques de la fécondation sont identifiées : maintien des caractères de l'espèce et formation d'une descendance originale par réassociation allélique. - On signale l'existence du phénomène d'empreinte parentale et de la transmission de ce marquage des génomes aux lignées somatique et germinale. **[TP C2]** **Mots-clés** [Fécondation interne, capacitation, glaire cervicale, réaction acrosomique, épigénétique] *Les modifications moléculaires du spermatozoïde durant sa maturation ne sont pas détaillées. Les conséquences moléculaires de la reconnaissance des deux gamètes (modifications du potentiel membranaire, cascade de transduction, réactivation de l'ovocyte et déblocage méiotique) ne sont pas attendues. L'existence de processus de limitation de la polyspermie est à signaler sans détailler les mécanismes moléculaires.*

Introduction

La **reproduction** désigne ***l'ensemble des processus qui permettent la production de nouveaux individus à partir d'individus pré-existants***. La **reproduction sexuée** est ***caractérisée par la production de gamètes haploïdes et d'une fécondation qui réunit le patrimoine génétique de ces gamètes et assure le retour à la diploïdie***.

Les **Mammifères** sont des Animaux **gonochoriques** – le **gonochorisme** est le ***fait, pour les Animaux, que les deux sexes (mâle et femelle) soient séparés et portés par des individus différents*** (le ***contraire*** est l'~~**hermaphrodisme**~~, non représenté chez les Mammifères). La **reproduction** est **toujours sexuée** chez les Mammifères et, en raison du **gonochorisme**, la **fécondation** est forcément **croisée** (= ***les deux gamètes subissant la fécondation sont forcément issus de deux individus parentaux différents***) – par opposition à l'~~**autofécondation**~~ (où ***des gamètes issus d'un même individu subiraient la fécondation*** – n'existant pas chez les Mammifères).

On appellera **gamétogenèse** la ***production de gamètes mâles (spermatogenèse) ou femelles (ovogenèse)*** ; lors de ce processus, intervient la **méiose** qui est une ***division cellulaire où une cellule-mère diploïde produit des cellules-filles haploïdes*** (typiquement 4, même si c'est en réalité plus compliqué chez les femelles).

La **méiose** assure un **brassage génétique** qui ***produit des combinaisons d'allèles originales*** et la **fécondation** ***réunit aux hasard deux combinaisons*** : la reproduction sexuée permet ainsi une **conservation relative du nombre de gènes** et surtout du ***nombre de chromosomes*** ou **caryotype** (= **caractères de l'espèce**) mais tout de même une **genèse de variabilité**. La reproduction est donc à situer **entre conservation et innovation**.

Comment les Mammifères produisent-ils de nouveaux individus génétiquement originaux ?

À vous de jouer !		
Savoirs à construire		
Savoir-faire sollicités	**Capacité ou attitude visée**	**Évaluation**
	▪ Sélectionner des informations utiles dans un support	
	▪ Analyser, observer et raisonner	
	▪ Communiquer par un dessin, un schéma, un tableau, un graphe… ➢ Schéma	
Pistes de réflexion et d'exploitation des figures incomplètes du chapitre		
En utilisant les informations données dans le texte et les indications données par l'enseignant à l'oral : ▪ ***Complétez*** *les légendes manquantes des figures du chapitre.* ▪ ***Produisez*** *les figures faisant défaut.*		

I. Cycle de vie des Mammifères, cycle cellulaire, divisions cellulaires et aspects génétiques de la reproduction sexuée

- Cette partie, qui peut sembler un peu artificielle par rapport au titre du chapitre, vise à bien planter à la fois le **cadre des processus de la reproduction sexuée** et surtout leur **dimension génétique**, de manière à se concentrer ensuite sur les **processus** en jeu dans la **gamétogenèse** et la **fécondation** dans la seconde partie.

A. Le cycle de vie des Mammifères : un cycle monogénétique diplophasique

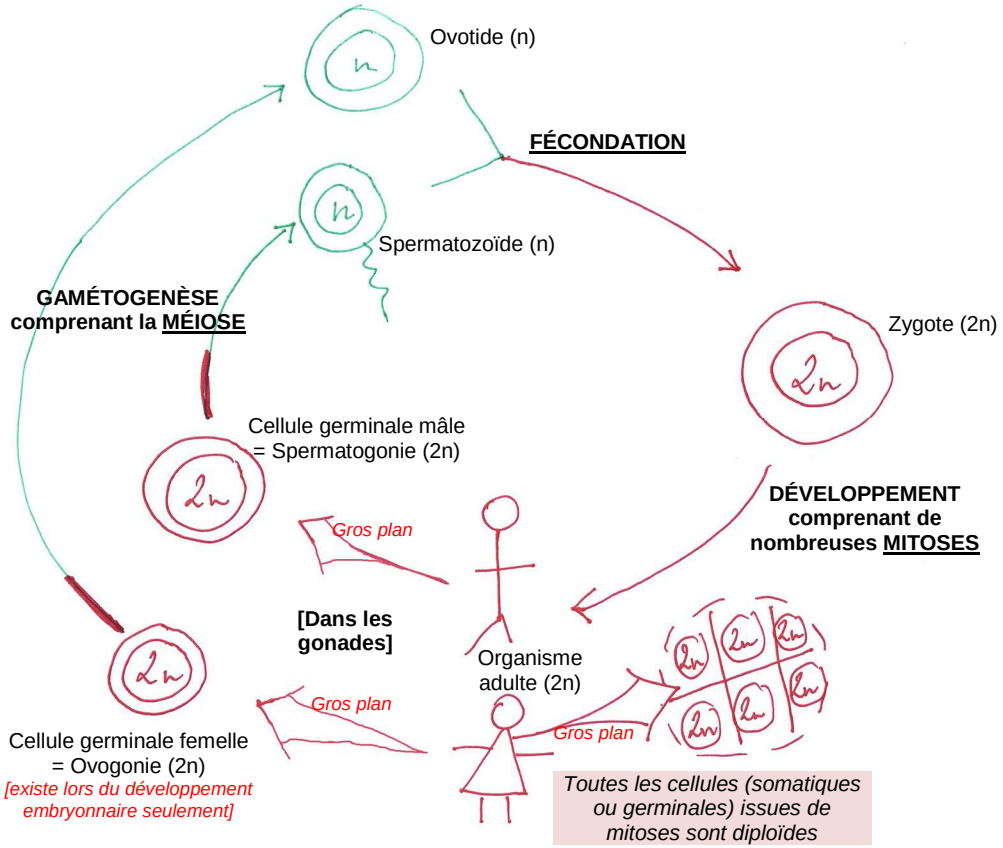


FIGURE 1. Cycle de vie des Mammifères. *Schéma original. À produire par les étudiants.*

La phase diploïde (2n) est en rouge et la phase haploïde (n) est vert, conformément aux conventions.
En gras : les ***grands phénomènes du cycle*** *(avec les* ***processus génétiques*** *soulignés).*

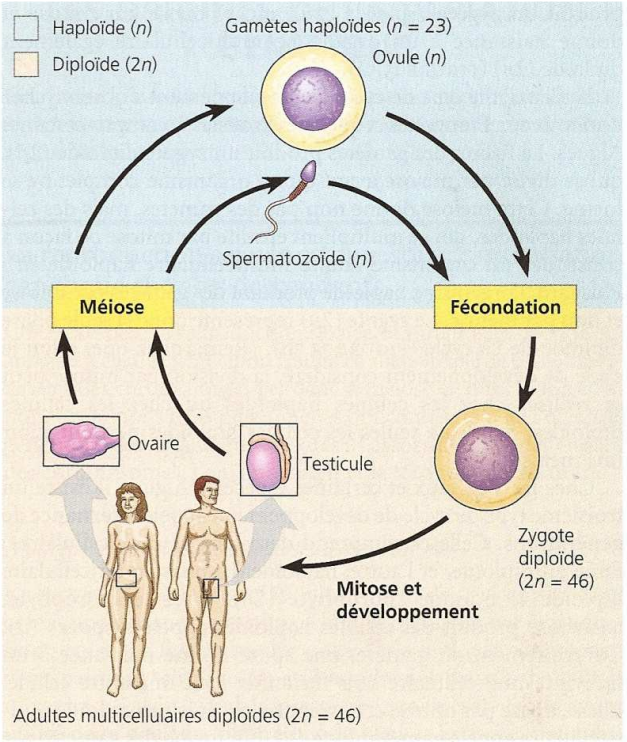


FIGURE 2. Une autre représentation d'un cycle de Mammifères.
*Cas de l'homme. Cellules diploïdes : **2n = 46** chromosomes.*
*Cellules haploïdes : **n = 23** chromosomes.*
Le terme « d'ovule » est discutable chez les Mammifères (voir plus loin).
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Le **cycle de vie** (= **cycle vital** = **cycle biologique** = **cycle de développement** = **cycle de reproduction**…) est la ***représentation cyclique du déroulement de la vie d'une espèce donnée incluant une reproduction sexuée avec méiose et fécondation***.
- Chaque cycle de vie inclut **deux phases** qui sont des ***épisodes chromosomiques associés à un état haploïde (haplophase) ou un état diploïde (diplophase)***.

- On rappelle qu'une **cellule** est **diploïde** lorsqu'elle possède ses ***chromosomes en doubles exemplaires*** ; on note alors **2*n* = nombre de chromosomes** (par exemple, chez l'Homme : 2*n* = 46).
- Une **cellule** est **haploïde** lorsqu'elle possède ses ***chromosomes en simples exemplaires*** ; on note alors ***n* = nombre de chromosomes** (par exemple, chez l'Homme : *n* = 23 pour les gamètes).

- Le **cycle de vie des Mammifères** (figures 1-2) est :
  - **Diphasique** : ***il comprend bien une haplophase*** (représentée par les **gamètes**) ***et une diplophase*** (tout le **reste du cycle**), soit ***deux phases***.
  - **Monogénétique** : ***il ne comprend qu'une seule génération***. On appelle **génération** une ***étape du cycle vital caractérisée par un développement végétatif, c'est-à-dire au moins une mitose*** [Très important].

*Chez les Mammifères, il y a bien **deux phases** (la **phase diploïde** et la **phase haploïde**) mais **une seule génération**, à savoir une **génération diploïde** (figures 1-2). En effet, la **méiose** produit directement des **gamètes** qui ne subissent aucune mitose et subissent immédiatement la fécondation : la **phase haploïde** existe donc bel et bien mais il n'y a **pas de ~~génération haploïde~~**.*

  - **Diplophasique** : ***l'unique génération en présence est ici diploïde (= représentée par la diplophase)***.

Une dernière remarque : la notion de cellules somatiques ou germinales

- Une **cellule somatique** est une ***cellule diploïde qui ne subit pas la méiose***. Cela correspond à **l'essentiel des cellules de l'organisme**.
- Une **cellule germinale** est une ***cellule diploïde qui peut subir la méiose et donner des gamètes***. Ce sont les ***cellules-mères des gamètes***. On appelle **spermatogonies** les ***cellules germinales mâles*** et **ovogonies** les ***cellules germinales femelles***.

*NB Notons que les **mutations conservées** touchant les **cellules germinales** sont **susceptibles de se transmettre à la descendance**, contrairement aux **mutations** touchant les **cellules somatiques** qui **ne peuvent pas être transmises**.*

B. Le cycle cellulaire et ses étapes

1. Notions de cycle cellulaire, mitose, méiose

- On appelle **cycle cellulaire** ***l'ensemble des événements, notamment génétiques, de la vie d'une cellule allant de sa formation à sa division***.
- Il existe **deux types de divisons cellulaires**. On distingue :
  - La **mitose au sens large** ou **phase mitotique** – qui est généralement celle à laquelle on fait référence quand on parle de « division cellulaire » sans plus de précision – qui est la ***division d'une cellule-mère en deux cellules-filles génétiquement identiques entre elles et génétiquement identiques à la cellule-mère (à quelques éventuelles erreurs près)***, du moins en ce qui concerne le **génome nucléaire**. Cette division comprend une ***division du noyau*** ou **caryocinèse** ou encore **caryodiérèse** (ou **mitose au sens strict** des **auteurs anglo-saxons***) et une ***division du cytoplasme*** ou **cytocinèse** ou encore **cytodiérèse**.

Notons bien que **le nombre de chromosomes est maintenu** suite à la **mitose** : si la **cellule-mère** est **diploïde**, les **cellules-filles** obtenues par **mitose** seront **diploïdes** aussi (*et si la cellule était haploïde, les cellules-filles seraient haploïdes – ce qui ne se rencontre pas chez les Mammifères*).

* Attention, ***chez certains auteurs récents, seule la caryocinèse est appelée « mitose » (sens strict)***. Nous gardons toutefois **ici l'usage traditionnel historique** qui est aussi l'acception retenue par le **programme** : quand nous parlons de « mitose », c'est **au sens large**.

  - La **méiose** qui est la ***division d'une cellule-mère diploïde en quatre cellules-filles haploïdes (ou moins lorsque certaines cellules dégénèrent)***. Il s'y déroule un **brassage génétique**. La méiose comprend **deux divisions qui se suivent** : la **division réductionnelle** et la **division équationnelle**.

Notons bien que **le nombre de chromosomes est divisé par deux** lors de la **méiose**.

2. Rappel : la notion de chromosome simple (= à une chromatide) et de chromosome double (= à deux chromatides) [*important*]

Attention, les notions de ce paragraphe ont été vues plusieurs fois dans l'enseignement secondaire et sont absolument majeures. AUCUN CADEAU NE VOUS SERA FAIT, ni à l'écrit, ni à l'oral, sur ces notions. Aucune confusion sur le vocabulaire ne doit subsister !

- Chez les organismes eucaryotes, ***une molécule d'ADN linéaire que l'on trouve dans le noyau*** s'appelle une **chromatide**. L'**ADN** y est **associé avec des protéines variées** comme les **histones**.

> Attention à ne surtout pas confondre le terme « **chromatine** » (avec un N) qui désigne ***l'état décondensé de l'ADN lors de l'interphase***, et le terme « **chromatide** » (avec un D) qui désigne une ***longue molécule d'ADN linéaire (associée à des protéines)*** – ce dont nous parlons ici.

- Un **chromosome** correspond :
  - Soit à ***une seule chromatide*** : on parle alors de **chromosome simple** ou de **chromosome monochromatidien**.
  - Soit à ***deux chromatides*** : on parle alors de **chromosome double** ou **chromosome bichromatidien** (= **chromosome dupliqué**). Dans ce cas, ***les deux chromatides sont identiques et reliées entre elles par une zone nommée centromère***. Ces deux chromatides sont appelées **chromatides sœurs**.

> Dans cette liaison interviennent des ***protéines associant les deux chromatides*** qu'on nomme **cohésines**.

3. Étapes du cycle cellulaire mitotique et évolution de la quantité d'ADN

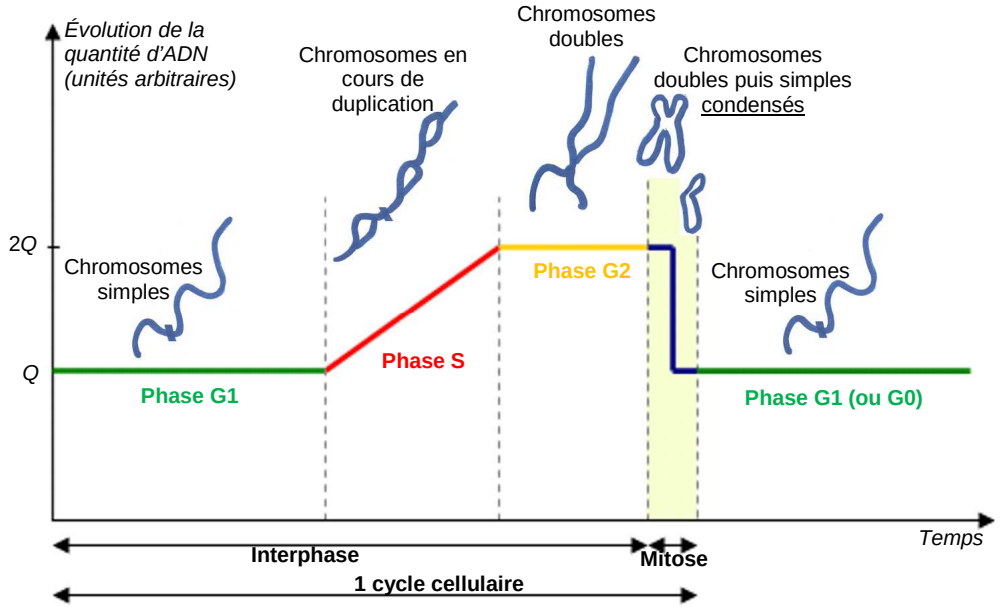


FIGURE 3. Évolution de la quantité d'ADN lors du cycle cellulaire.
Schémas : état et évolution d'un seul chromosome.
http://cancerdesos.ndreze.free.fr/ (consultation janvier 2012, modifié et complété)

- On s'intéresse ici au **cycle cellulaire typique** (figures 3-4) qui permet le développement de l'organisme, la **production de nouvelles cellules** tout au long de la **vie** ou encore la **multiplication des cellules germinales** avant méiose.

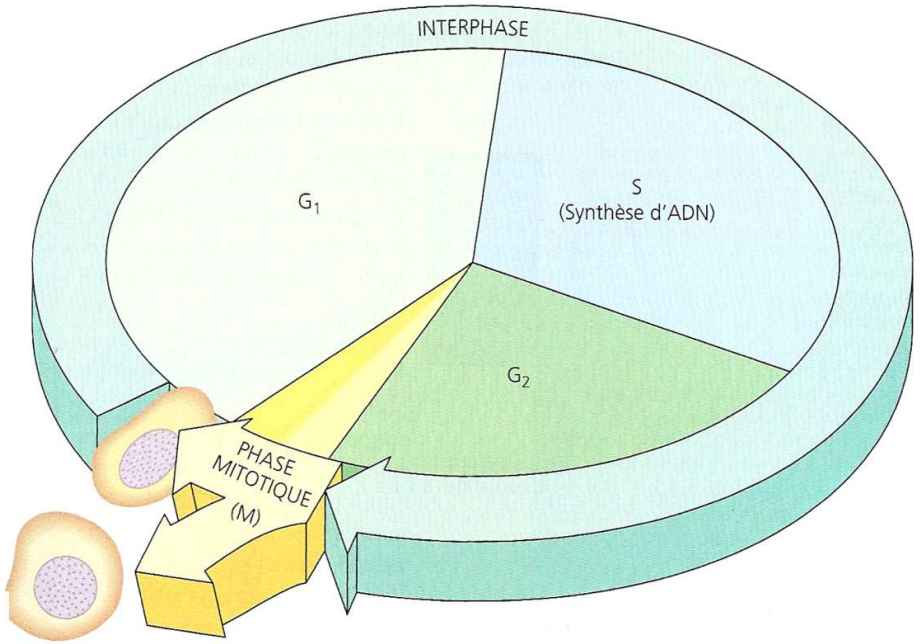


FIGURE 4. Le cycle cellulaire mitotique. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

a. Un cycle divisé en interphase et mitose

- Le **cycle cellulaire** (figures 3-4) peut être divisé en :
  - **Interphase** = ***phase pendant laquelle la cellule croît et duplique son matériel génétique (se préparant ainsi à la mitose)***. ***Les chromosomes sont dans un état décondensé*** et forment la **chromatine**.
  - **Phase M = Division cellulaire = Mitose (sens large)** = ***phase pendant laquelle la cellule se divise en deux cellules filles (génétiquement identiques entre elles et à la cellule mère)***. Les **chromosomes** sont **condensés**. On distingue :
    - La **caryocinèse (= caryodiérèse)** = Mitose au sens strict : ***division du noyau avec répartition équitable du matériel génétique***. ***Les chromosomes passent d'un état double à un état simple***.
    - La **cytocinèse (= cytodiérèse)** : ***division du cytoplasme***.

b. Une interphase divisible en phases G1, S et G2

- L'**interphase** peut être divisée en **trois étapes** en lien avec l'évolution de la **quantité d'ADN dans le noyau** (figures 3-4) :
  - La ***phase G1*** (G pour *growth* [croissance] ou *gap* [lacune] selon les auteurs) ***où les chromosomes sont simples (1 chromatide)***. La cellule **croît** et assure ses **fonctions** grâce à la **synthèse de protéines**.
  - La ***phase S*** (S pour *synthesis*) où ***les chromosomes subissent une duplication***.
  - La ***phase G2*** où ***les chromosomes sont doubles (2 chromatides)***. La cellule **croît**, assure ses **fonctions** et **se prépare à la mitose** grâce à la **synthèse de protéines**.

Notons que ***les cellules différenciées qui ne subiront plus de mitose*** demeurent en une **phase G0** équivalente à une sorte de **phase G1 « définitive »**.

4. Cas du cycle cellulaire des cellules germinales s'engageant dans la méiose

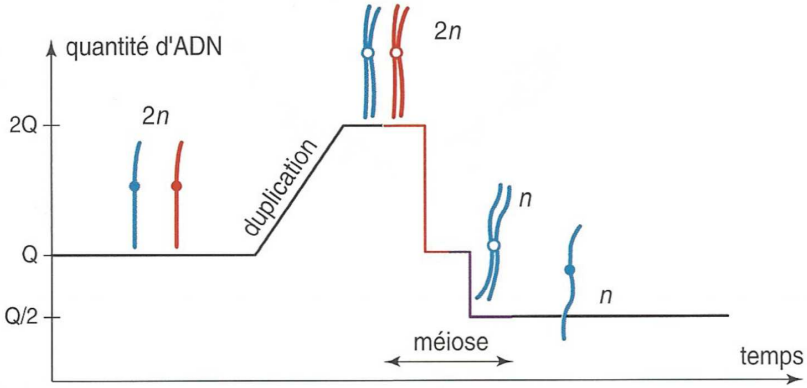


FIGURE 5. Évolution de la quantité d'ADN lors du cycle cellulaire d'une cellule germinale subissant la méiose.
Schémas : état et évolution d'une paire de chromosomes.
D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008)

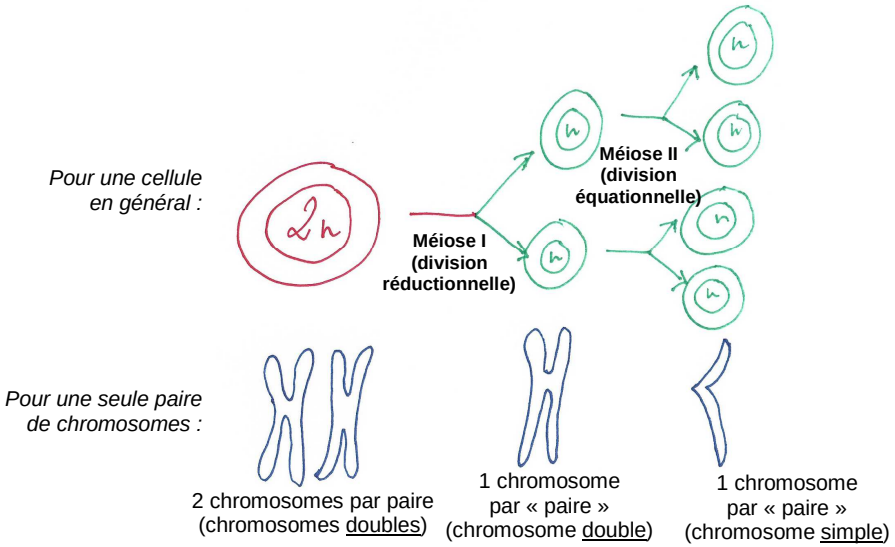


FIGURE 6. Évolution chromosomique lors de la méiose. *Schéma original.*
À produire par les étudiants.

- Avant la méiose, une **cellule germinale** subit une **interphase identique** à celle des **autres cycles cellulaires** (figure 5).
- La **méiose** comprend ensuite ***l'équivalent de deux divisions cellulaires successives non entrecoupées par une interphase***.
- **Chaque division divise la quantité d'ADN par deux, soit une division par 4 au total entre phase G2 et gamète** (figures 5-6).
- Les **deux divisions** sont (figure 6) :
  - La **1e division de méiose** = **division réductionnelle** = **méiose I** : ***la cellule-mère donne deux cellules-filles et les chromosomes de chaque paire sont séparés***. On assiste donc au **passage d'un état diploïde** à un **état haploïde** : il y a **réduction chromosomique** (***le nombre de chromosomes est divisé par deux***). Les **chromosomes** restent **doubles** (= ***à deux chromatides***).
  - La **2e division de méiose** = **division équationnelle** = **méiose II** : ***chaque cellule donne deux cellules-filles et les chromosomes doubles deviennent simples (2 chromatides → une chromatide)***. Il y a donc le **même nombre de chromosomes au début et à la fin de la méiose II** : les cellules sont et restent **haploïdes**. En revanche, il y a ***diminution du nombre de chromatides*** (comme dans une **mitose**).

C. La réplication, un processus semi-conservatif et plutôt conforme de duplication de l'information génétique lors de la phase S

- L'essentiel de ce qui a été vu lors du chapitre C1 sur la reproduction bactérienne reste ici valable quant à la **réplication** et aux **mutations** ; nous préciserons quelques détails propres aux Eucaryotes néanmoins.

a. La réplication, un processus très semblable chez les Eucaryotes à celui qui se déroule chez les Bactéries

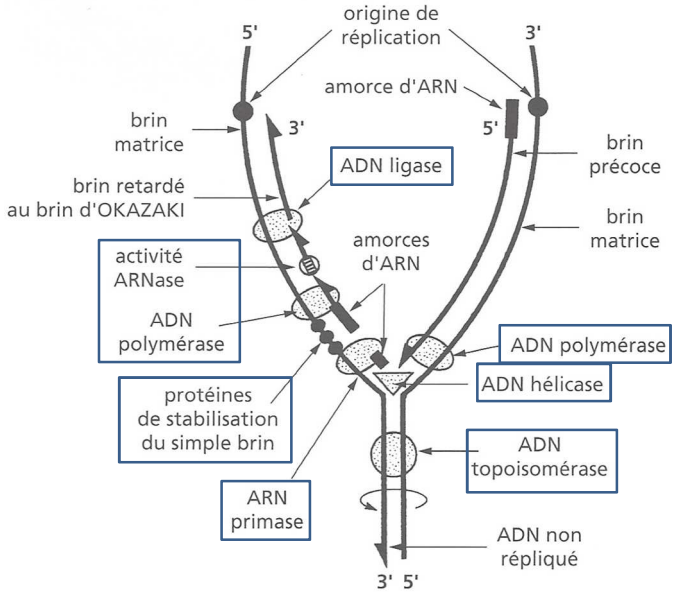
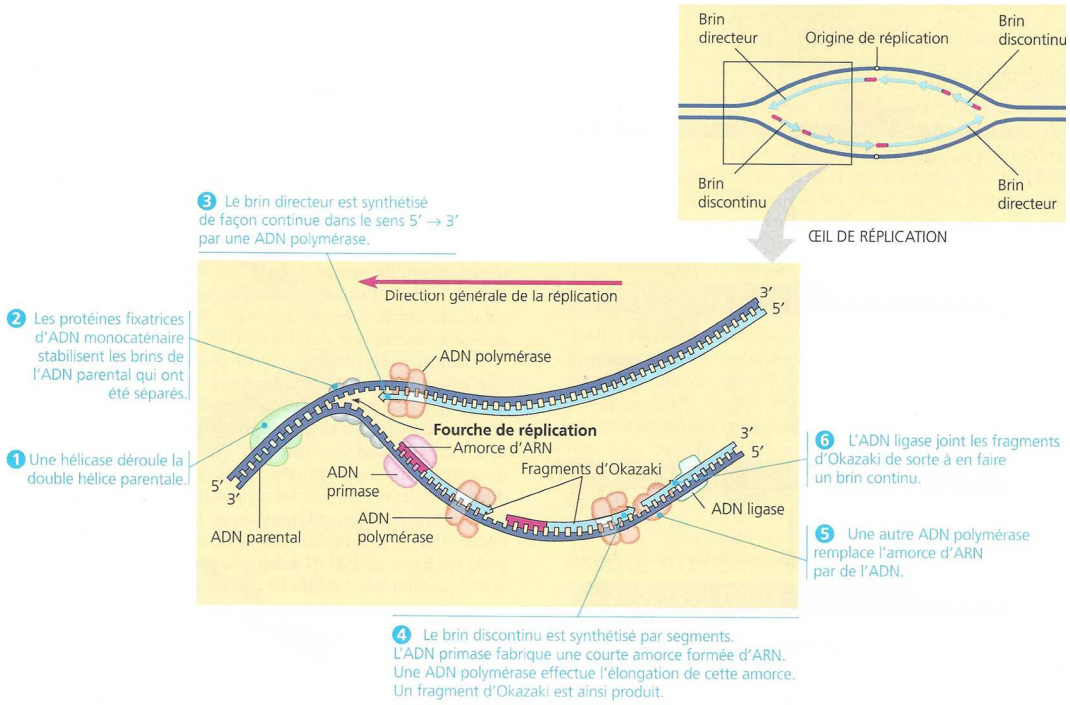


FIGURE 7. La réplication : une vision synthétique. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).
Cadres : **protéines** appartenant au **complexe de réplication**.



Résumé de la réplication de l'ADN. Le schéma détaillé ci-dessus montre une fourche de réplication. Cependant, comme le rappelle la petite illustration globale un peu plus haut, à droite, la réplication se déroule simultanément aux deux fourches situées à chaque extrémité d'un œil de réplication. Remarquez que les brins directeurs sont amorcés par un segment d'ARN (magenta), tout comme la plupart des fragments d'Okazaki des brins discontinus. Dans les deux fragments sans amorce, une ADN polymérase a déjà remplacé les nucléotides d'ARN par des nucléotides d'ADN. Si l'on regarde chacun des nouveaux brins, on remarque que la moitié de leur longueur est synthétisée de façon continue, sous forme de brin directeur, alors que l'autre moitié (de l'autre côté du point d'origine) est synthétisée par fragments, sous forme de brin discontinu.

FIGURE 8. La réplication : une autre vision synthétique. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- L'essentiel des **caractéristiques** et des **mécanismes** de la **réplication** vus dans le chapitre 22 reste **valable** (rappels : figures 7-8) :
  - Le processus est **semi-conservatif**.
  - Il y a **ouverture de la molécule d'ADN** et **polymérisation** de **brins complémentaires** à partir de **nucléotides triphosphates**, le mécanisme fondamental de **polymérisation** se faisant dans le **sens 5'→3'**.
  - Le ***complexe enzymatique responsable de la réplication*** (réplisome) (tableau I) est globalement identique à celui des Bactéries (le **nom précis des polymérases varie** toutefois). Les **étapes de la réplication** sont donc **semblables**.
  - Il y a là encore un **brin précoce** et un **brin retardé**.

TABLEAU I. Principales enzymes intervenant lors de la réplication.
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

*Pour les ADN polymérases, celles qui sont nommées avec une **lettre grecque** se retrouvent chez les **Eucaryotes** alors que celles qui sont nommées avec un **chiffre romain** se retrouvent chez les **Eubactéries** [pas nécessaire de retenir ça !].*

*NB Les **topoisomérases** ont été **omises** dans ce tableau.*

Début de la réplication

La double hélice se déroule ; chacun de ses deux brins sert de matrice	**Protéines de réplication, hélicases** et **protéines fixatrices d'ADN monocaténaire**

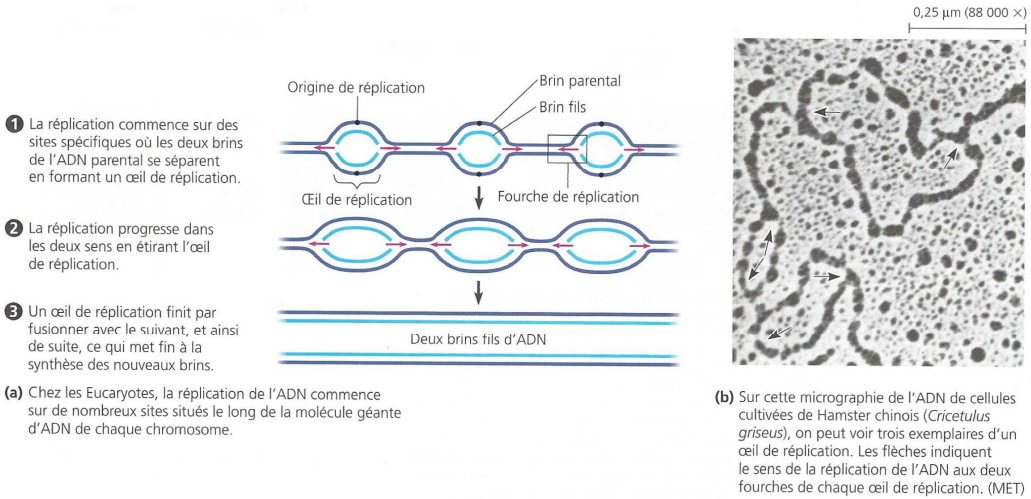
Synthèse d'un brin directeur		Synthèse d'un brin discontinu	
Amorçage	**ADN primase**	Amorçage de chaque fragment d'Okazaki	**ADN primase**
Élongation	**ADN polymérase (α et δ ou III)**	Élongation du fragment	**ADN polymérase (α et δ ou III)**
Remplacement de l'amorce d'ARN par de l'ADN	**ADN polymérase (β ou I)**	Remplacement de l'amorce d'ARN par de l'ADN	**ADN polymérase (β ou I)**
		Assemblage des fragments	**ADN ligase**

Principales protéines intervenant dans la réplication de l'ADN et leurs fonctions.

b. Quelques particularités de la réplication eucaryote

α. La réplication : un processus à plusieurs origines chez les Eucaryotes, et donc plusieurs yeux de réplication

- Chez les **Eucaryotes** (auxquelles appartiennent les **Mammifères**), les **chromosomes** (généralement nettement plus longs que ceux des Bactéries) présentent plusieurs réplicons (***portion d'ADN pouvant se répliquer à partir d'une origine de réplication***).
- Il y a donc **plusieurs origines de réplication** et le processus progresse donc simultanément au niveau de **plusieurs yeux de réplications** (figure 9).
- Notons que les **brins des différents réplicons** sont **associés** par des **ADN ligases**.



(a) Chez les Eucaryotes, la réplication de l'ADN commence sur de nombreux sites situés le long de la molécule géante d'ADN de chaque chromosome.

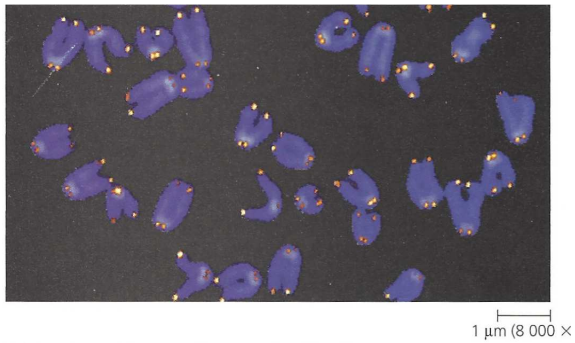
(b) Sur cette micrographie de l'ADN de cellules cultivées de Hamster chinois (*Cricetulus griseus*), on peut voir trois exemplaires d'un œil de réplication. Les flèches indiquent le sens de la réplication de l'ADN aux deux fourches de chaque œil de réplication. (MET)

FIGURE 9. La réplication eucaryote : plusieurs yeux de réplications simultanés. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

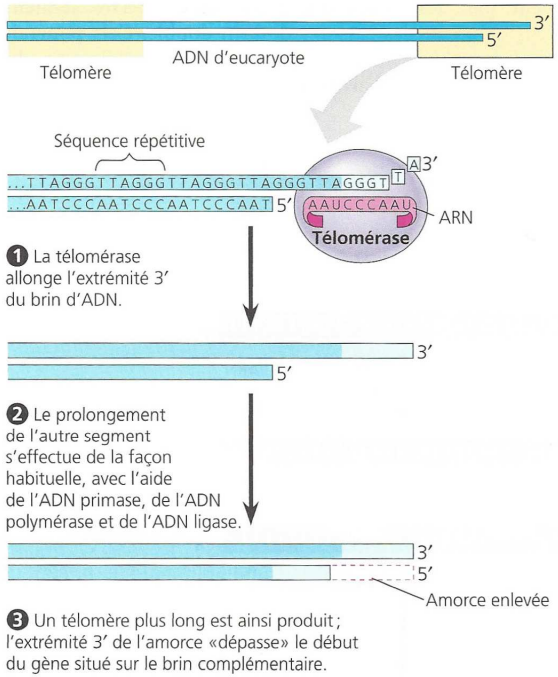
> ***Rappel : fourche de réplication et œil de réplication***
> - Une **fourche de réplication** est le ***lieu où les deux brins d'une molécule d'ADN en cours de réplication sont en train de se séparer*** ; à partir d'une **origine de réplication**, on assiste à la **progression dans des sens opposés** de **deux fourches de réplication** (figure 9).
> - Un **œil de réplication** est la ***zone en cours de réplication située entre deux fourches de réplication provenant d'une même origine de réplication*** (figure 9).

β. Le problème de la réplication des télomères et l'intérêt des télomérases que l'on rencontre dans certaines cellules [*pour information ?*]

- Les ***chromosomes eucaryotes*** étant ***linéaires***, ils possèdent donc des ***extrémités*** qu'on appelle **télomères**. Ce sont des ***régions hautement répétitives généralement considérées comme non codantes et qui ne sont pas répliquées par le réplisome*** : il s'ensuit que le **brin néoformé** est **plus court que le brin matrice** (figure 10).
- Au fil des générations de cellules, **les chromosomes se raccourcissent légèrement** et il se pourrait que **certaines portions codantes** ou du moins **régulatrices** finissent par être **altérées**, ce qui expliquerait par exemple en partie le **vieillissement**.
- Dans **certaines cellules**, notamment les **cellules embryonnaires** ou encore dans les **cellules germinales**, des **enzymes** permettent toutefois de **rallonger les télomères**, ce qui **évite** le **raccourcissement des chromosomes** ou **l'altération de séquences codantes**. On peut citer une enzyme, la **télomérase** (figure 10), *dont il ne me semble pas nécessaire de connaître le mode d'action.*



(a) Le colorant orange vif marque les télomères de ces chromosomes de souris (MP).



(b) La télomérase comporte une courte molécule d'ARN, dont une séquence sert de matrice pour le prolongement de l'extrémité 3′ du télomère.

Télomères et télomérase. Chez les Eucaryotes, le problème de la réplication des extrémités est résolu par la présence de séquences non codantes et sacrifiables, appelées télomères, et par la présence de l'enzyme télomérase dans certaines cellules.

FIGURE 10. Télomères et télomérase. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

D. Les mutations ponctuelles, des modifications génétiques aléatoires généralement corrigés mais pouvant être transmises

1. Un phénomène commun aux Eucaryotes et aux Bactéries

a. Rappel : définition de mutation et mutation ponctuelle

- Une **mutation au sens le plus large** désigne toute ***modification de l'information génétique d'une cellule*** ; c'est donc un synonyme – dans cette acception – de **variation génétique**.
- On appelle **mutation ponctuelle (= mutation génique)** une ***modification locale de la séquence nucléotidique qui affecte une paire de base, ou quelques paires de bases***.

Il existe **d'autres types de variations** qui sont des mutations chromosomiques au sens large :
- Les **mutations chromosomiques** au sens strict (voir plus loin) (= **réarrangements chromosomiques** = **remaniements chromosomiques**) qui concernent des ***déplacements, pertes ou gains de portions de chromosomes***. Les **plus importantes** sont **visibles sur un caryotype**.
- Les **modifications du caryotype** (voir plus loin) : ***le nombre de chromosomes d'une cellule est modifié***.

b. Des processus de mutations ponctuelles globalement semblables entre Eucaryotes et Eubactéries

- Ce qui a été dit sur les **mécanismes de genèse** et de **réparation** des **mutation**s est aussi **valable pour les Eucaryotes**.

2. Quelques petites particularités des organismes pluricellulaires et des Mammifères

- On peut toutefois signaler quelques **particularités importantes**.

a. Des mutations qui ne peuvent se répandre dans les populations qui se elles touchent les cellules à l'origine de gamète (cellules germinales dans le cas des Mammifères)

- Chez les **organismes pluricellulaires** à **reproduction sexuée**, les mutations ne peuvent être **transmises à la descendance que si elles touchent les cellules à l'origine des gamètes**.
- Dans le cas des **Mammifères**, il faudra ainsi qu'il s'agisse de **mutations germinales** (= ***touchant les ovogonies ou les spermatogonies***).

On rappelle que, chez les **unicellulaires** tels que les **Bactéries**, qui se reproduisent par **simple division**, les mutations sont forcément **transmises** à la **descendance**.

*Notons que c'est aussi le cas si une mutation touche un autre **organisme se reproduisant de manière asexuée**, ce qui peut être un souci en cas d'apparition d'une mutation défavorable.*

- Cela ne veut pas dire qu'une **mutation somatique** sera forcément sans conséquence (certaines sont par exemple à l'origine de nombreux cancers) mais, dans ce cas, la mutation **ne peut pas se répandre dans la population** puisqu'elles ne sont **pas transmissibles** à la descendance.

b. Une photolyase qui n'existe pas chez les Mammifères

- Dans le chapitre 22 sur les Bactéries, il est question d'une **photolyase** qui est une ***enzyme qui catalyse la dé-dimérisation de thymine***. Cette enzyme est répandue chez les Bactéries, les Angiospermes, la plupart des Animaux mais… n'existe **pas chez les Mammifères !**
- Notons toutefois que les **Mammifères** présentant une **pilosité importante** (sauf l'Homme) et, parfois, une **peau pigmentée**, ce qui limite **l'exposition au rayonnement ultra-violet** des tissus et rend en théorie plus **rares** les **dimérisation** de pyrimidines.

c. Une correction possible des mutations lors des processus de recombinaison : la réparation par *crossing-over*

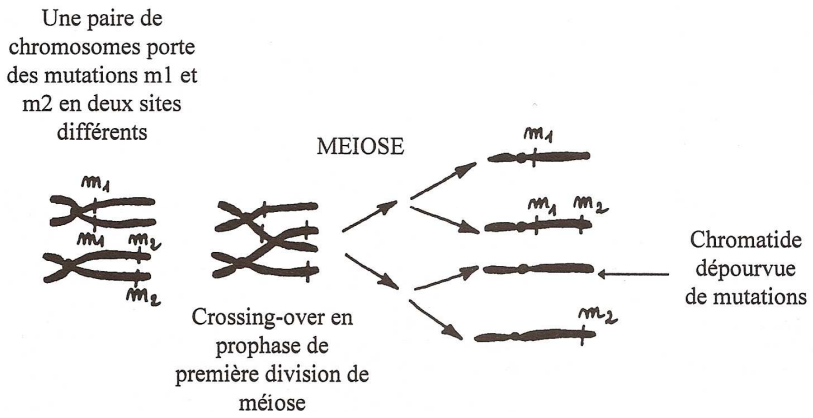


FIGURE 11. Réparation de l'ADN par *crossing-over* méiotique. D'après POULIZAC (1999).

- Nous verrons plus loin le processus de ***crossing-over*** qui intervient lors de la **prophase I de méiose** : il s'agit d'***échanges généralement réciproques – on parle de recombinaison homologue – de portions de chromatides entre chromosomes doubles appariés***.
- Ce processus peut permettre la **réparation de mutations** (figure 11). Considérons une **paire de chromosomes** où **chacun des deux chromosomes** présente une **mutation** mais à un **locus différent**. **L'échange de fragments de chromatides** par ***crossing-over*** peut aboutir à une **chromatide dépourvue de mutations** qui sera ainsi **réparée** (figure 11).

Le même phénomène de **réparation** peut avoir lieu lors des **recombinaisons** qui se déroulent chez les **Eubactéries** : pensez ainsi à la **conjugaison** dans le cas des **souches Hfr** où le processus peut aussi **réparer des allèles défectueux** sur le **chromosome bactérien**.

E. La mitose, une division cellulaire qui assure une conformité génétique entre les cellules-filles

- La **mitose** a déjà été **étudiée** dans le cadre du chapitre sur le développement des Amphibiens (partie A). Nous revoyons et précisons ici cette notion. Nous rappelons que nous utilisons le terme **« mitose » au sens large** (figures 12-13).

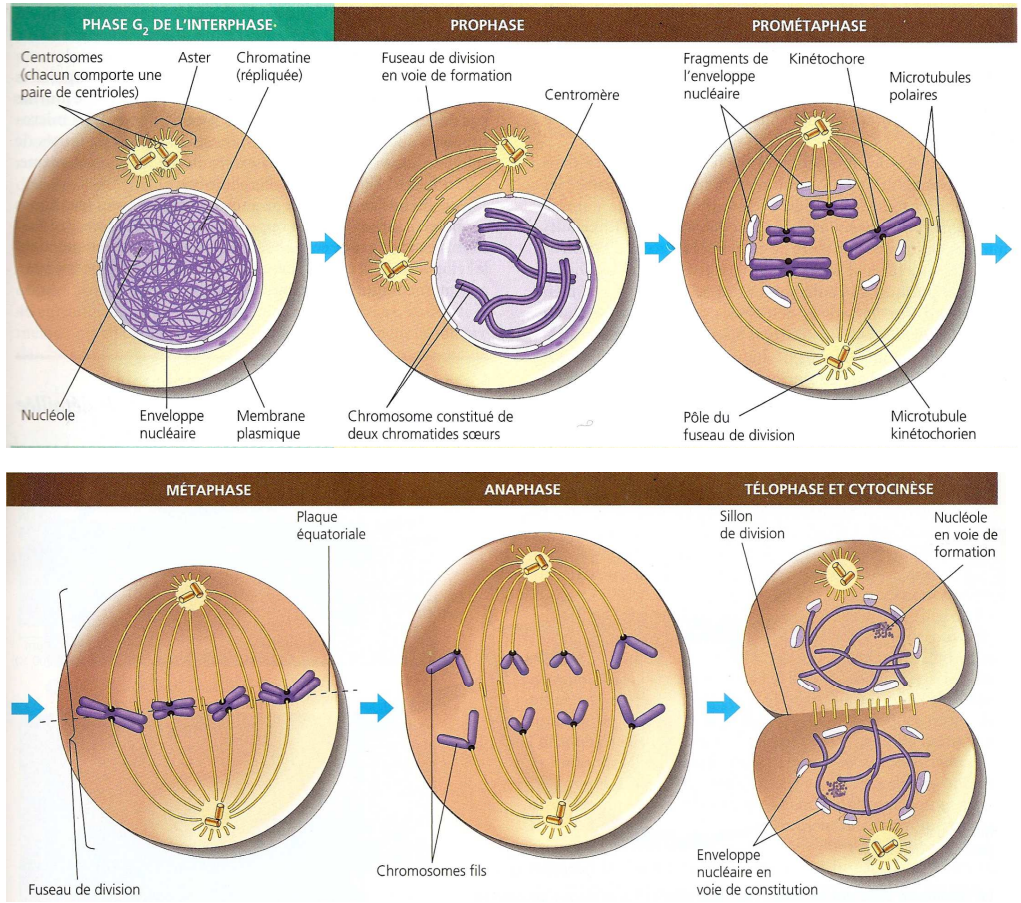
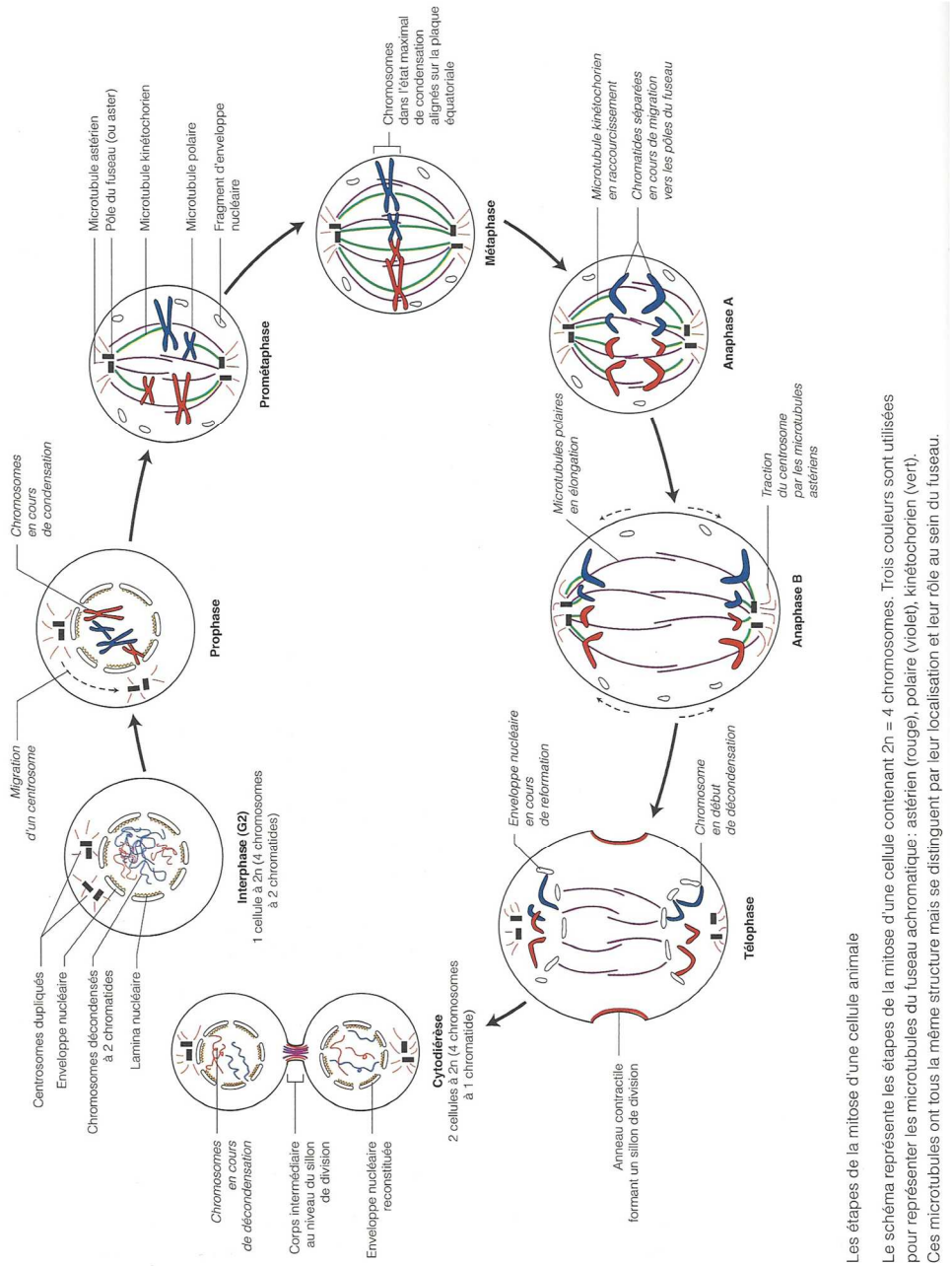


FIGURE 12. Une vision d'ensemble (simple) de la mitose. D'après CAMPBELL & REECE (2004).



Les étapes de la mitose d'une cellule animale

Le schéma représente les étapes de la mitose d'une cellule contenant 2n = 4 chromosomes. Trois couleurs sont utilisées pour représenter les microtubules du fuseau achromatique : astérien (rouge), polaire (violet), kinétochorien (vert). Ces microtubules ont tous la même structure mais se distinguent par leur localisation et leur rôle au sein du fuseau.

FIGURE 13. Une vision d'ensemble (plus complète) de la mitose. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

1. Les étapes de la mitose

- La mitose comprend une **caryocinèse (= *division du noyau*)** et une **cytodiérèse (= *division du cytoplasme*)**. On s'intéresse ici au **déroulement chronologique** de la mitose et la **succession des principaux événements** caractérisant chaque étape.

> **Préalablement à la mitose**, on rappelle que la cellule était en **phase G2** et que la **phase S** a auparavant permis :
> - La **duplication de l'information génétique** au moyen de la **réplication**.
> - La **duplication des centrosomes** (il y en a **deux**, composés **chacun** de **deux centrioles**).
>
> Revoir le chapitre 1 sur la **cellule eucaryote** pour réviser la notion de **centriole**.

a. La prophase et la prométaphase

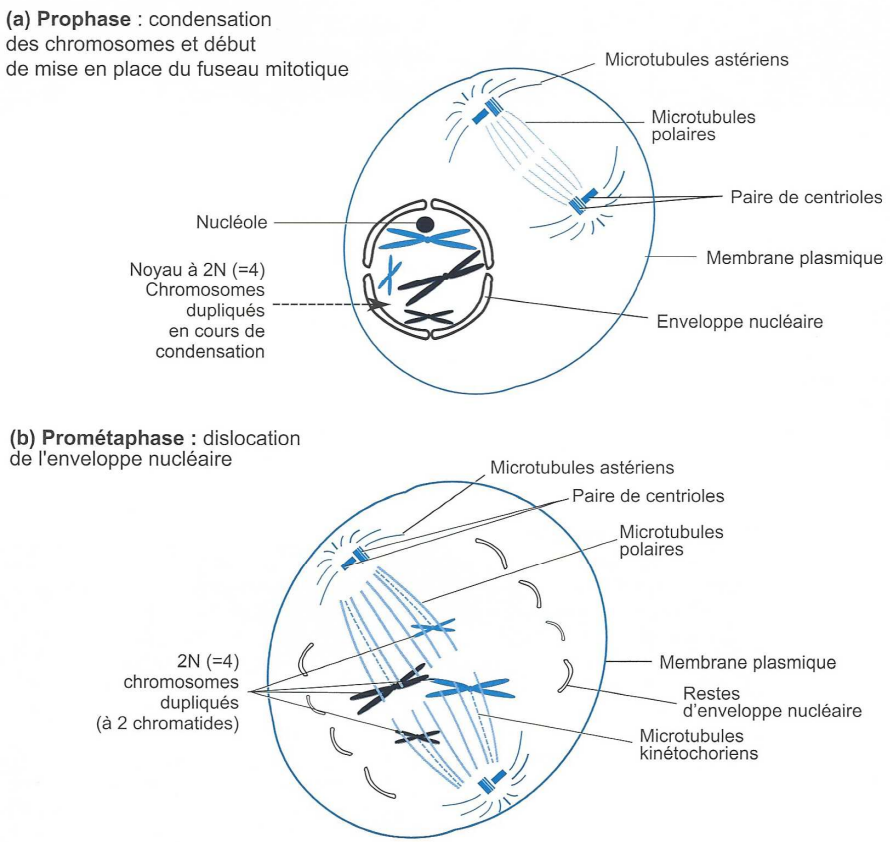


FIGURE 14. Prophase et prométaphase. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

- Ces **deux premières étapes de la caryocinèse** sont souvent **réunies en une seule** par les auteurs : la **prophase** au sens large.
- Lors de la **prophase** (figure 14a), on assiste à :
  - La **condensation des chromosomes doubles**.
  - La mise en place du **fuseau de division** (= **fuseau achromatique**) qui est ***l'ensemble des microtubules assurant les différents processus de la division cellulaire***. Ce fuseau s'organise à partir des **centrosomes**.
- Lors de la **prométaphase** (figure 14b) on assiste à :
  - La **vésicularisation de l'enveloppe nucléaire**.
  - La fixation d'extrémités de ***microtubules sur les chromosomes doubles*** : on les appelle **microtubules kinétochoriens**, les **kinétochores** étant des ***assemblages protéiques situés au niveau du centromère qui permettent justement la fixation des microtubules***.

b. La métaphase

- Lors de la **métaphase** (figure 15), on assiste à ***l'alignement équatorial des chromosomes doubles*** ; ils forment alors la **plaque métaphasique**.

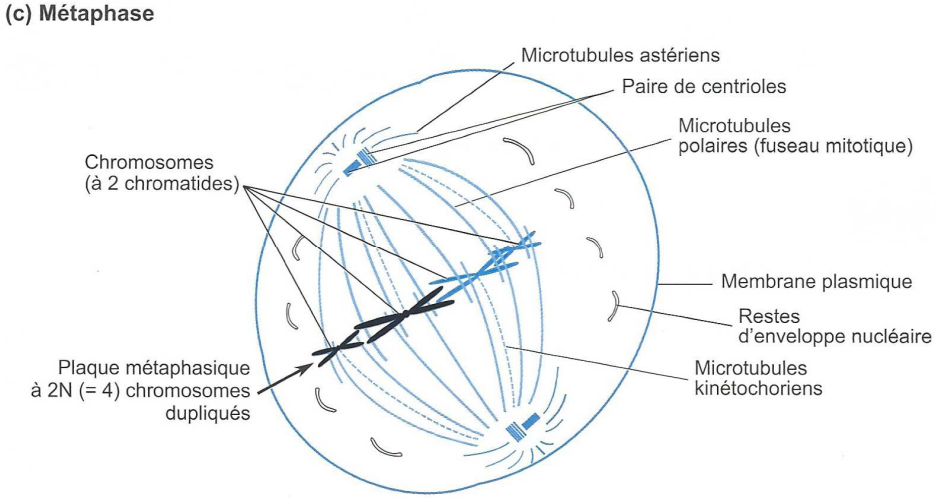


FIGURE 15. Métaphase. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

c. L'anaphase

- L'**anaphase** est la **phase cruciale de la caryocinèse** puisque c'est elle qui ***permet l'égale répartition du matériel génétique entre les cellules-cibles***.
- Lors de l'**anaphase** (figure 16), on assiste à :
  - La **séparation** des **chromatides sœurs** par le biais **du clivage des centromères** : les **chromosomes initialement doubles** deviennent **simples** (mais il y a bien toujours le **même nombre de chromosomes** ! c'est le **nombre de chromatides** qui **change**).
  - La ***migration des chromosomes désormais simples jusqu'aux pôles opposés de la cellule, près de chaque centrosome*** : c'est l'**ascension polaire** des **chromosomes simples**. Cela est notamment permis par la **traction des chromosomes simples** sous l'effet de la **dépolymérisation des microtubules kinétochoriens** qui, ainsi, **se raccourcissent.**
  - L'**allongement de la cellule** grâce à l'**élongation** des **microtubules polaires** qui, au contraire, **se polymérisent** (figure 16).

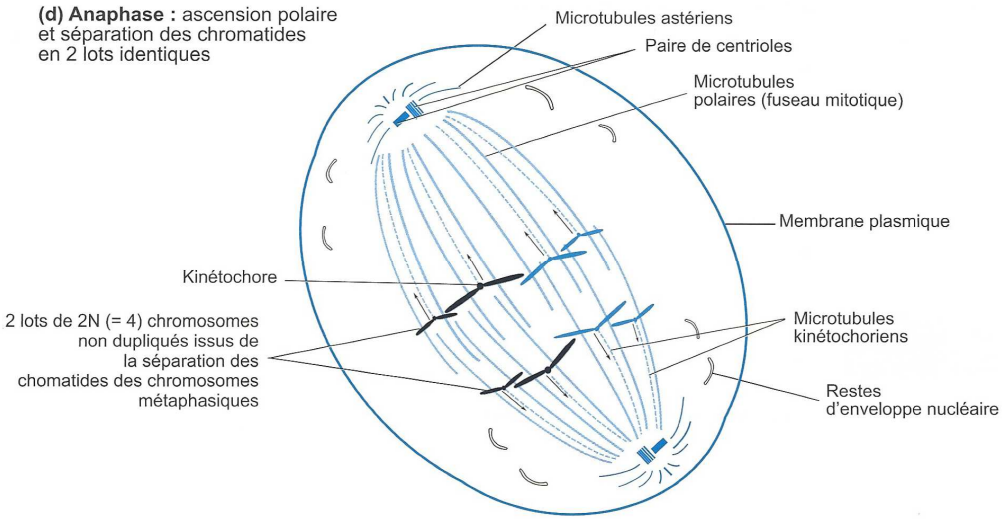


FIGURE 16. Anaphase. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

d. La télophase et la cytodiérèse

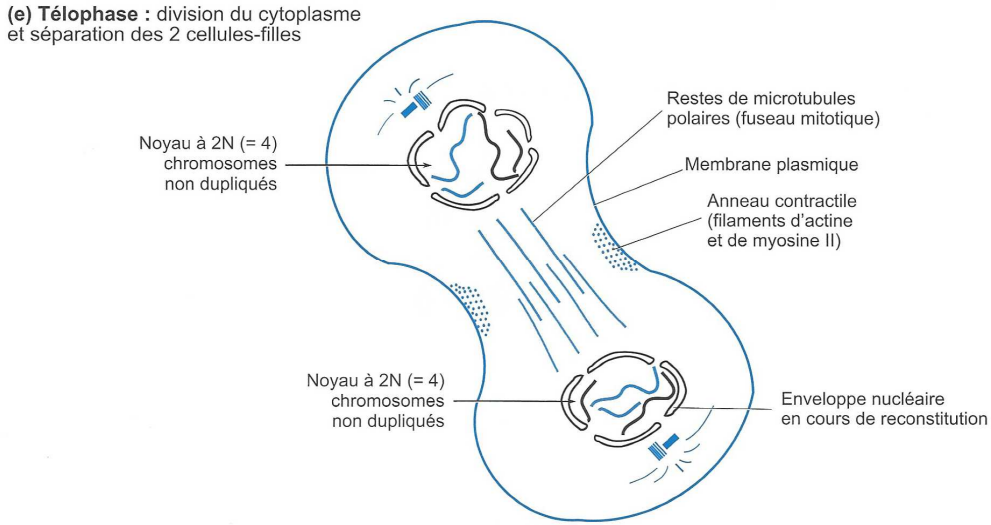
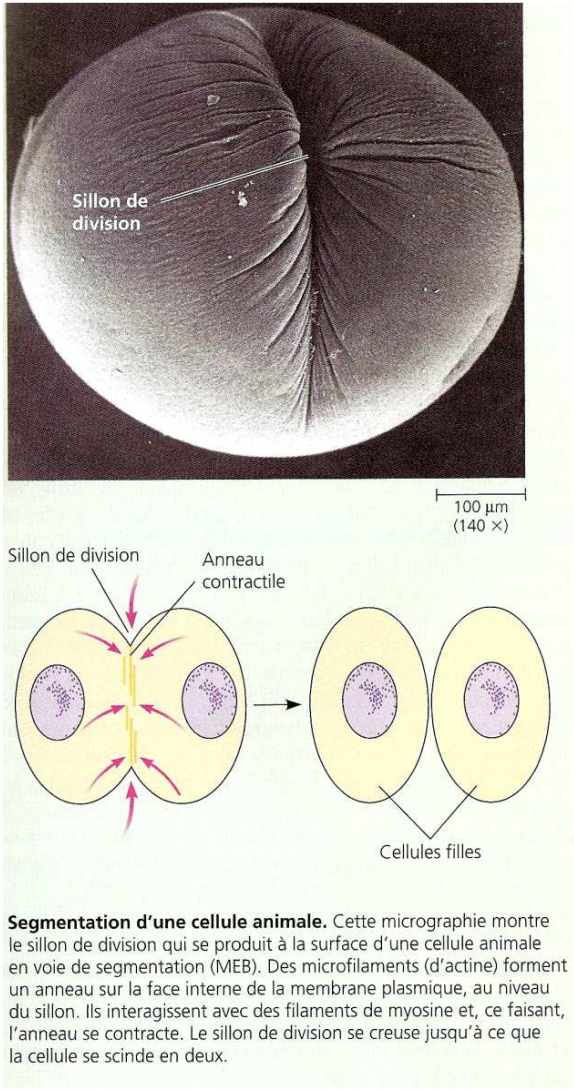


FIGURE 17. Télophase et cytodiérèse. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

- La **télophase** est la **dernière étape de la caryocinèse** : c'est ***l'étape où se reforment les enveloppes nucléaires et où les chromosomes simples se décondensent*** (figure 17).

- La **cytodiérèse** (figures 17-18) se déroule souvent **en même temps** que la **télophase** (elle peut commencer **dès l'anaphase** et se **poursuit souvent un peu après** la fin de la télophase). Dans les cellules animales, elle suppose la ***formation d'un sillon de division dû à un anneau contractile – composé de filaments d'actine et de myosine glissant les uns contre les autres – qui assure la constriction progressive des cellules-filles et finalement leur séparation*** (figure 18).



Segmentation d'une cellule animale. Cette micrographie montre le sillon de division qui se produit à la surface d'une cellule animale en voie de segmentation (MEB). Des microfilaments (d'actine) forment un anneau sur la face interne de la membrane plasmique, au niveau du sillon. Ils interagissent avec des filaments de myosine et, ce faisant, l'anneau se contracte. Le sillon de division se creuse jusqu'à ce que la cellule se scinde en deux.

FIGURE 18. Cytodiérèse d'une cellule animale. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Pour information

Lorsque l'on observe un sillon de disivion en coupe au MET (figure 19), on constate la ***présence de restes de microtubules polaires ainsi que la présence de matériel dense*** qui constitue le **corps intermédiaire** (*midbody*). On y trouve des **protéines variées** ainsi que des **vésicules golgiennes**.

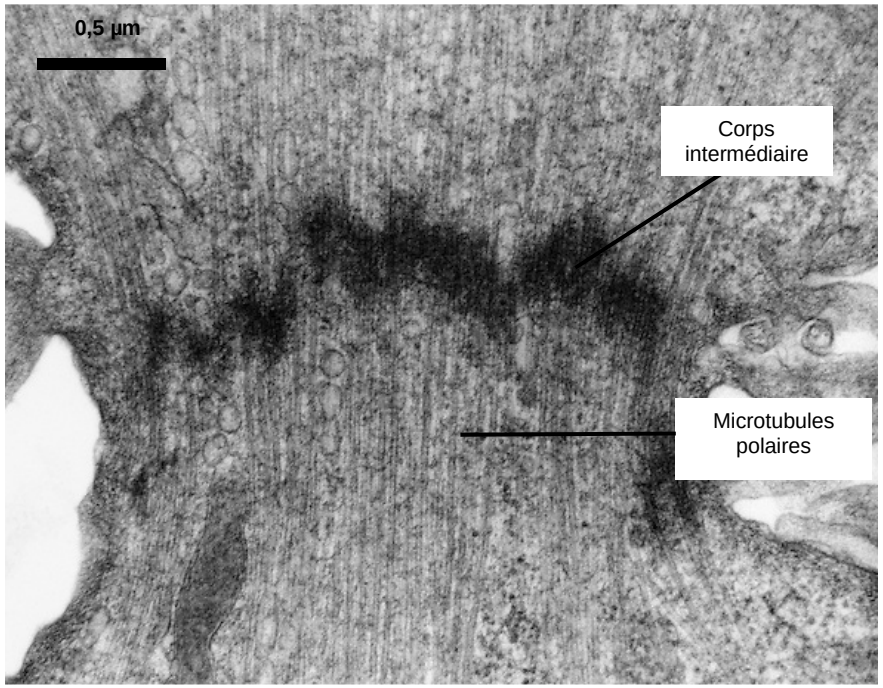


FIGURE 19. Corps intermédiaire lors de la cytocinèse de lymphocytes (MET).
http://visualsunlimited.photoshelter.com/image/I0000ExThxXCt19Q (consultation mai 2016)
Cliché D. PHILLIPS

e. Bilan des étapes de la mitose

- Voir tableau II.

TABLEAU II. La mitose des cellules animales en bref.
D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

Étape de la mitose (durée en min)	chromosomes	cytosquelette
Prophase (20 à 30)	Compaction d'un facteur 10 000. 2chromatides par chromosome.	Séparation des centrosomes. Mise en place du fuseau mitotique grâce au MTOC.
Prométaphase (5)	Chromosomes rendus accessibles aux microtubules. Migration vers l'équateur.	Fixation des chromosomes aux microtubules kinétochoriens.
Métaphase (20 à 40)	Organisation sur le plan équatorial de la cellule.	Mise sous tension des chromosomes par les microtubules kinétochoriens.
Anaphase (5 à 10)	Clivage des centromères. Séparation des chromatides sœurs. Ascension polaire.	Dépolymérisation des microtubules kinétochoriens. Écartement des pôles.
Télophase et cytocinèse (10 à 30)	2 lots de chromosomes identiques à 1 chromatide. Décondensation	Sillon de division perpendiculaire au fuseau de division dû à la contraction d'un anneau d'actine et de myosine.

En rouge : caractéristique des cellules animales

2. Les mécanismes importants de la mitose

- Il s'agit ici d'examiner plus précisément **certains aspects mécanistiques de la mitose**.

a. Importance de la condensation de l'ADN

Revoir le chapitre sur l'ADN (partie A) qui traite des **niveaux de condensation de l'ADN**

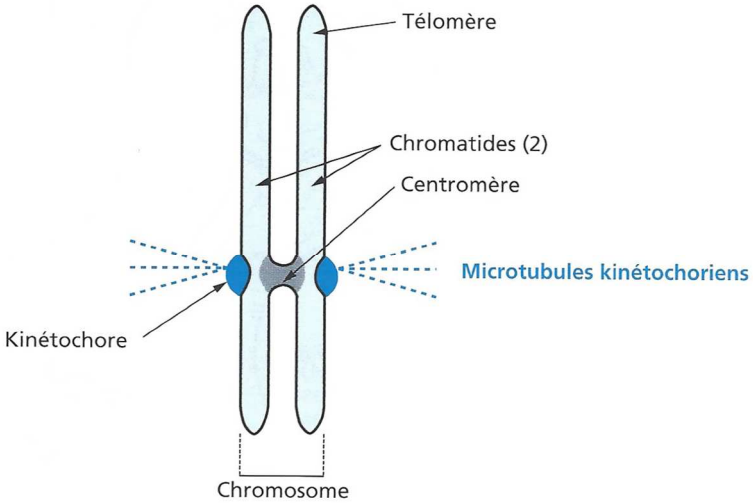


FIGURE 20. **Rappel de l'organisation d'un chromosome double condensé.** D'après PEYCRU *et al.* (2010a). *À faire par l'étudiant*.

- La **mitose** a pour fonction de **léguer une quantité équivalente de matériel génétique aux deux cellules-filles** ; à quelques erreurs près, c'est une **reproduction conforme**. Cela n'est **pas possible lorsque l'ADN est sous forme de chromatine**.
- La **condensation des chromosomes** (figure 20) permet **l'individualisation des chromosomes doubles** et leur **bonne répartition entre les deux cellules** en cours de la **séparation** et la **migration** des **chromatides** lors de l'**anaphase**.

b. Importance du cytosquelette

- Comme nous avons pu le voir lors de la description des étapes de la mitose, le **cytosquelette** est **crucial** dans la **réalisation de la division**.

α. Des microtubules organisés en un fuseau de division (microtubules polaires, astériens et kinétochoriens)

- On appelle **fuseau de division**, **fuseau mitotique** ou encore **fuseau achromatique** ***l'ensemble de microtubules qui permettent la réalisation des étapes de la mitose*** (figures 21-22). Ce fuseau s'organise autour des **deux centrosomes** qui **migrent à des pôles opposés** lors de la **division**.

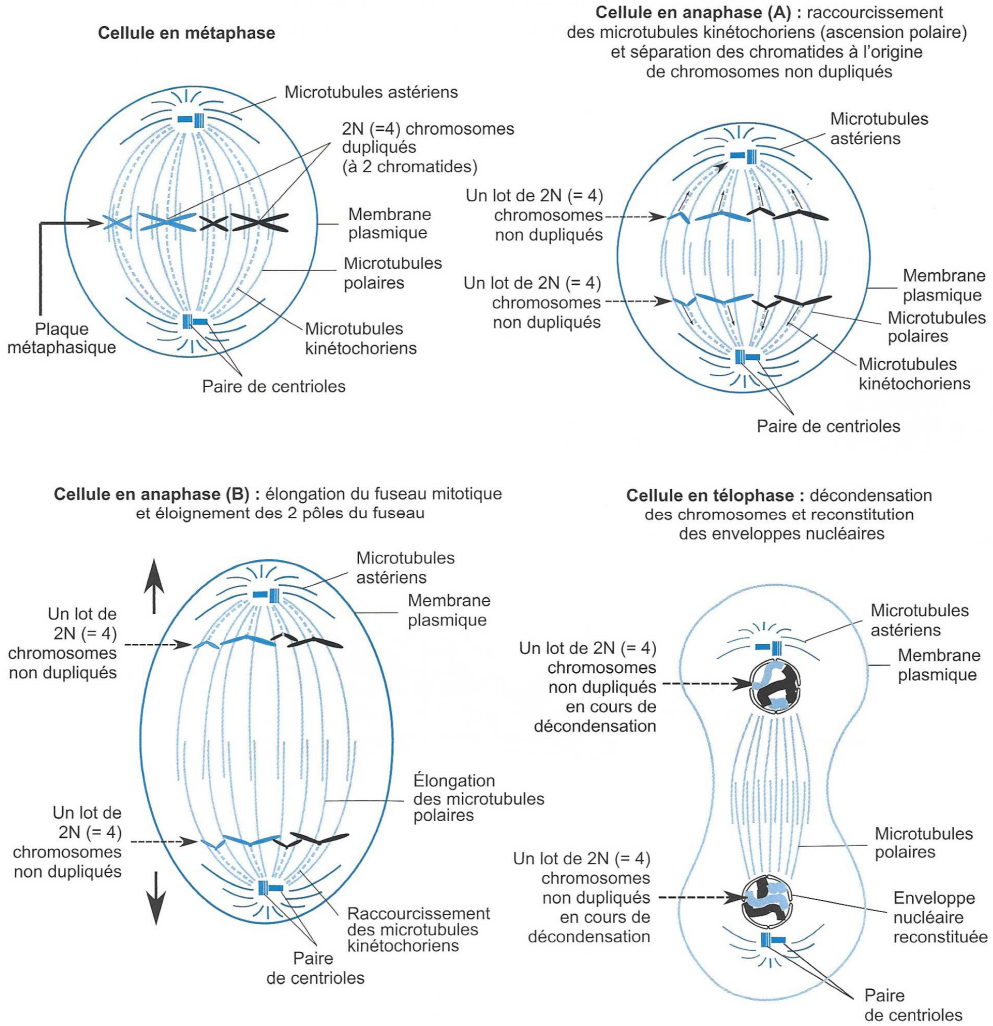
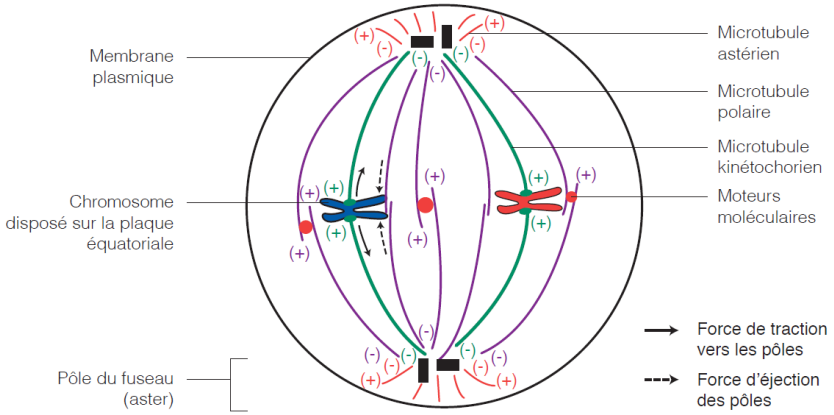


FIGURE 21. **Évolution du fuseau achromatique lors des principales étapes de la division mitotique.** D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

> ***Pour information***
>
> On notera sur la figure 21 que certains auteurs distinguent **deux parties dans l'anaphase** :
> - L'**anaphase A** où ***la cellule garde la même taille*** ; on y assiste au **clivage des centromères** et eu **début de l'ascension polaire des chromosomes séparés**.
> - L'**anaphase B** où ***la cellule s'allonge grâce aux microtubules polaires*** ; on y assiste à la **fin de l'ascension polaire**.



Seulement deux chromosomes ont été représentés pour la lisibilité. (+) et (-) font référence aux extrémités des microtubules. Les flèches représentent la direction des forces exercées sur chaque chromatide à la métaphase. Flèche pleine : force de traction vers le pôle exercé au niveau du kinétochore ; flèche en tirets : force d'éjection du pôle exercé au niveau des bras des chromatides. Ces forces sont liées aux interactions entre microtubules et des moteurs moléculaires.

FIGURE 22. Organisation et fonctionnement du fuseau mitotique.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- On peut distinguer **trois types de microtubules** (figure 22) ainsi impliqués :
  - Les **microtubules astériens** (de forme « étoilée ») : ce sont des ***microtubules dont la polymérisation les entraîne vers la membrane plasmique*** ; leur **fonction** reste **débattue**.
  - Les **microtubules kinétochoriens** : ce sont des ***microtubules se fixant sur les kinétochores en prométaphase***.

Les **kinétochores** sont des ***complexes protéiques situés au niveau du centromère des chromosomes condensés, toujours au nombre de deux, sur chacun desquels peuvent se fixer 20 à 40 microtubules***. Cela explique que ces structures soient **résistantes** et permettent **l'alignement des chromosomes doubles** lors de la **métaphase** ou encore la **traction des chromatides** lors de leur **séparation** en **anaphase**.

  - Les **microtubules polaires** : ce sont des ***microtubules qui se rejoignent au centre de la cellule où ils interagissent avec des microtubules équivalents issus du centrosome opposé***. Les microtubules interagissent au moyen de **kinésine** (un ***moteur moléculaire***), ce qui permet l'**allongement de la cellule**.

β. Importance de la polymérisation-dépolymérisation des microtubules dans leur allongement ou leur raccourcissement

- Rappelons que les **microtubules** sont des ***dimères de tubuline – une tubuline α et une tubuline β – répétés longitudinalement (ce qui forme un protofilament) et associés en treize rangées***. C'est un **filament épais** (**diamètre 25 nm**) et **résistant à la compression** (figure 23).

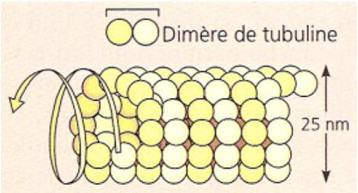
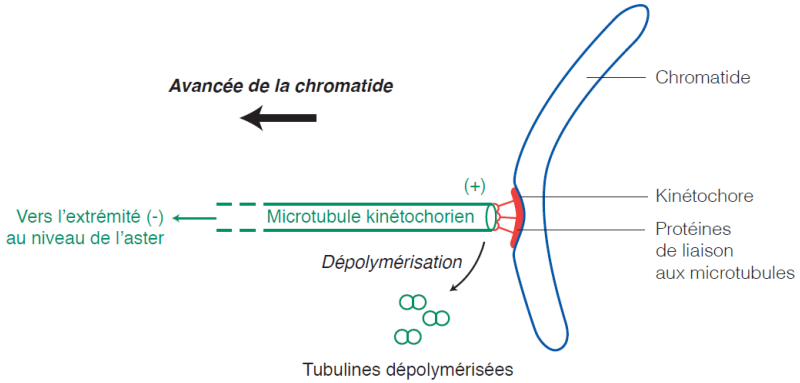


FIGURE 23. Rappel de l'organisation d'un microtubule. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Les **microtubules** présentent une **extrémité (+)** et une **extrémité (–)**.
- L'**extrémité (–)** est **ancrée au niveau du centrosome** (encadré A) alors que l'**extrémité (+)** est le lieu de **polymérisation** ou **dépolymérisation** de la tubuline (revoir la figure 22). Dans le cas des **microtubules kinétochoriens**, l'extrémité (+) est **ancrée** au niveau du **kinétochore**.
- Ce sont les **phénomènes de polymérisation** et **dépolymérisation** qui assurent l'**allongement** ou le **raccourcissement des microtubules** du **fuseau**.

On peut par exemple illustrer l'importance de la dépolymérisation des microtubules avec l'**ascension polaire** (figure 24) : **l'extrémité (+) se dépolymérise**, or les **protéines du kinétochore** ont **plus d'affinité** pour la **tubuline polymérisée** que pour la **tubuline dépolymérisée**, ce qui implique que **la chromatide « suit » le microtubule en cours de dépolymérisation**.



Le modèle présenté sur la figure est une représentation simplifiée du mécanisme de traction de la chromatide par dépolymérisation des microtubules kinétochoriens.

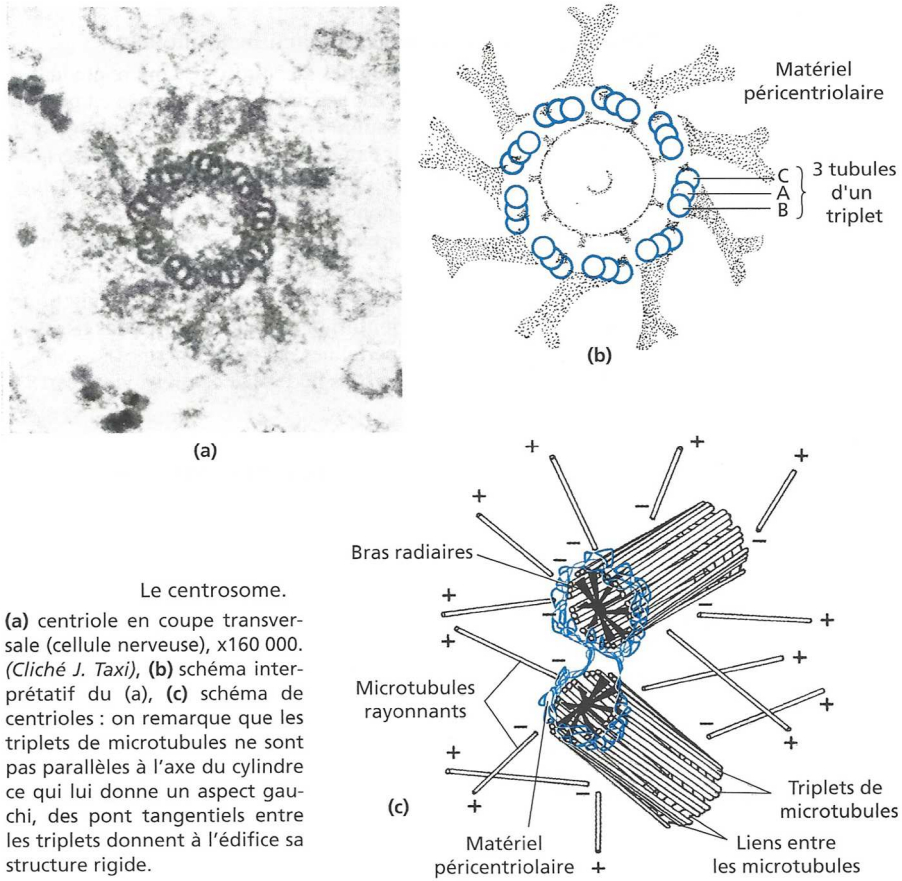
FIGURE 24. Mécanisme de l'ascension polaire des chromatides.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Encadré B Rappel : l'organisation du centrosome

Pour approfondir – on ne met pas ça dans une copie…

On trouve dans les cellules un **centre organisateur des microtubules (COMT)** ***au niveau duquel s'ancrent les microtubules, composé de protéines variées***. Dans les cellules animales, le COMT est un **centrosome** (figure a) (*attention, certains auteurs utilisent aussi le mot « centrosome » pour le COMT des cellules végétales*) composé de deux **centrioles**, ***courts ensembles de 9 triplets de microtubules***, et de ***matériel dense*** souvent nommé **matériel péricentriolaire** (figure a).

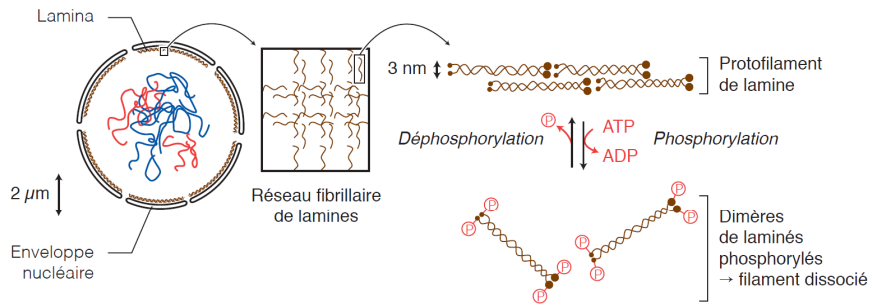
L'organisation du COMT est plus diffuse et moins connue pour les **cellules végétales** mais certaines **protéines** ont été **identifiées**.



Le centrosome.
(a) centriole en coupe transversale (cellule nerveuse), x160 000. *(Cliché J. Taxi)*, **(b)** schéma interprétatif du (a), **(c)** schéma de centrioles : on remarque que les triplets de microtubules ne sont pas parallèles à l'axe du cylindre ce qui lui donne un aspect gauchi, des pont tangentiels entre les triplets donnent à l'édifice sa structure rigide.

FIGURE a. Organisation d'un centrosome. D'après PEYCRU *et al.* (2010a).

γ. Rôle des lamines dans la vésicularisation et la reformation de l'enveloppe nucléaire



Les polypeptides de lamines forment des dimères qui constituent les unités d'association des filaments de lamines (association en « tête à queue »). La phosphorylation des lamines sur leurs extrémités N et C terminales provoque la dissociation des dimères.

FIGURE 25. Rôle des lamines sur l'état de l'enveloppe nucléaire.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- Lors de la **division cellulaire**, le noyau semble « disparaître » : en réalité, les **lamines nucléaires** permettent la ***vésicularisation de l'enveloppe nucléaire*** en **prophase**. Ces vésicules **refusionnent et se réorganisent en noyau** lors de la **télophase**. Les **lamines** sont des ***protéines fibrillaires (de type filaments intermédiaires) phosphorylables*** (figure 25) ; leur **phosphorylation** entraîne leur **déstructuration** et donc la **vésicularisation de l'enveloppe nucléaire**. Inversement, la **déphosphorylation** des **lamines** permet la **reformation de l'enveloppe**.

δ. Rôle des interactions actine-myosine dans la cytodiérèse des cellules animales

- Lors de la cytodiérèse, on observe la formation d'un **sillon de division** qui permet l'**individualisation des cellules-filles** par **constriction du cytoplasme** jusqu'à sa scission complète en deux cellules. Cette constriction est permise par le glissement de fibres de **myosine** sur des **microfilaments d'actine**.

c. L'existence d'un contrôle du cycle cellulaire et de la division cellulaire

- Le cycle cellulaire est **contrôlé** par une **machinerie cellulaire interne** complexe qui peut interagir avec des signaux externes (facteurs de développement, hormones…), ce qui permet l'**intégration** de la **prolifération cellulaire** dans le **développement** ou le **bon fonctionnement** de l'organisme.
- NB Une ***cellule qui se divise en échappant à tout contrôle*** est une **cellule tumorale**.

3. Discussion de la conformité de la mitose

a. La mitose, un processus fondamentalement conforme

- La **mitose** est un processus fondamentalement **conforme** qui permet la ***production de deux cellules-filles génétiquement identiques entre elles et génétiquement identique à la cellule-mère***.
- Cela est permis par deux grands processus :

- La **réplication cellulaire** qui intervient **en amont** (lors de la phase S de l'interphase) et permet une **duplication conforme de l'information génétique** – à quelques erreurs près.
- Les **mécanismes de la mitose**, et particulièrement de l'**anaphase**, où les **chromosomes doubles condensés** sont **séparés** en **chromosomes simples identiques**. *In fine*, ce sont **deux lots génétiques identiques** (à quelques erreurs près) qui sont légués aux **cellules-filles**.

- La **mitose** est particulièrement **importante** chez les **organismes pluricellulaires** où elle permet notamment :
  - Le **développement** et la présence d'une **information génétique globalement conservée** dans tout l'individu issu d'un **zygote** initial.
  - La **reproduction asexuée** (qui n'existe *pas chez les Mammifères*).

b. Des limites à la conformité

α. Une inégalité de répartition du matériel cytoplasmique lors de la cytodiérèse

- Lors de la **cytodiérèse**, le **matériel cytoplasmique** est **inégalement réparti** : par exemple, il peut y avoir plus de mitochondries dans une cellule-fille que dans l'autre.

Lors du **développement**, l'inégale répartition des **déterminants cytoplasmiques** est cruciale dans la **détermination du devenir des cellules**.

- Si l'on se penche sur les **organites semi-autonomes**, notons qu'une **cellule-fille** peut présenter **plus de matériel génétique que l'autre** si elle comporte **davantage d'organites semi-autonomes** puisqu'on rappelle que ces organites présentent leur propre ADN. *Des mécanismes de compensation ultérieure (pas toujours pas forcément compris) semblent toutefois permettre un ré-équilibrage*.

β. L'existence (très rare) de recombinaisons mitotiques : les *crossing-over* mitotiques [*pour information*]

- On connaît l'existence de **recombinaisons mitotiques** par ***crossing-over*** où ***deux chromosomes homologues échangent des portions de chromatides entre eux***. Comme il n'y a **pas d'appariement des chromosomes homologues** lors de la **prophase** de **mitose**, ces phénomènes semblent très **rares** et **accidentels**, *contrairement à ce qui se passe lors de la méiose*.

F. La méiose, une division cellulaire qui conduit à l'haploïdie et assure un brassage génétique des génomes parentaux originels

- Rappelons que la **méiose** est une ***division cellulaire qui génère, à partir d'une cellule-mère diploïde, des cellules-filles haploïdes***. Il y a donc **réduction chromosomique** : les chromosomes **initialement par paires** se trouvent *in fine* représentés chacun en **un seul exemplaire**.

1. Un processus comprenant deux divisions successives sans réplication intermédiaire

a. Principe général : d'une cellule-mère diploïde à quatre (en théorie) cellules-filles haploïdes

- La **méiose** (figure 26) comprend une **première division** (= **méiose I** = **division réductionnelle**) où ***le nombre de chromosomes est divisé par deux (= réduction chromosomique)*** et une **deuxième division** (= **méiose II** = **division équationnelle**) ***analogue à une mitose à l'état haploïde***. On obtient *in fine* **quatre cellules filles haploïdes**, quoique nous verrons que la **méiose femelle** est un peu **particulière**.

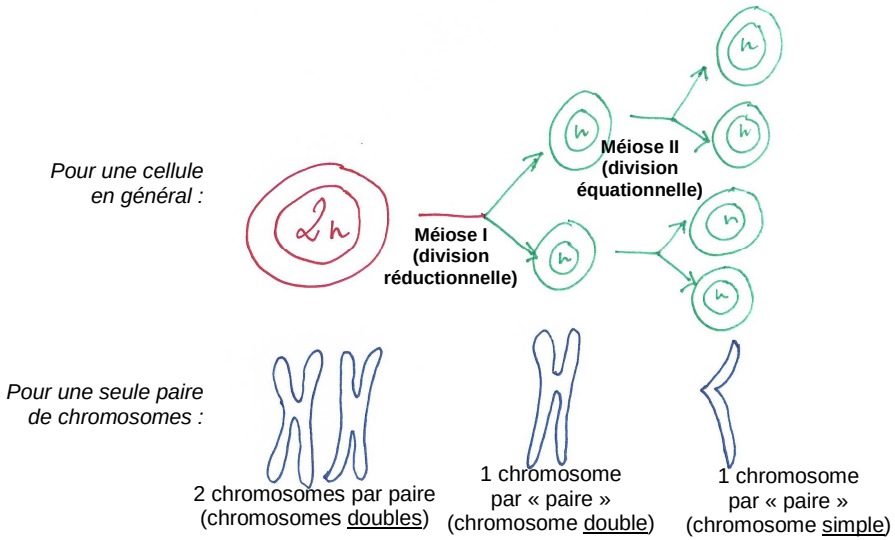


FIGURE 26. Évolution chromosomique lors de la méiose.
Schéma original. À produire par l'étudiant.

b. La division réductionnelle (méiose I) : une étape assurant la réduction chromosomique et générant deux cellules-filles haploïdes

- Cette phase comprend classiquement **quatre étapes** (figure 27) :
  - Une **prophase I** particulièrement **longue** (encadré B) pendant laquelle on retrouve les **mêmes processus que la prophase au sens large de la mitose** (*on n'emploie pas le terme « prométaphase » dans le cas de la méiose*) mais aussi des **processus très particuliers**.
    - *Comme dans la mitose :*
      - **Condensation** des **chromosomes doubles**,
      - **Vésicularisation** de l'**enveloppe nucléaire**,
      - Mise en place du **fuseau méiotique** avec fixation des **microtubules kinétochoriens** sur les **chromosomes doubles**.
    - *Particularités de la méiose (voir encadré B) :*
      - ***Regroupement des chromosomes homologues par paires*** = **appariement** des chromosomes homologues.

- Les **chromosomes appariés** sont ***attachés entre eux par leurs chromatides*** au niveau de zones nommées **chiasmas** (ou *chiasmata*, si l'on utilise le pluriel grec).
- ***Deux chromosomes ainsi appariés*** forment ce qu'on appelle une **tétrade** ou encore un **bivalent**.

      - Lors de cet appariement, ***au niveau des chiasmas, des portions de chromatides peuvent être échangées entre chromosomes homologues appariés*** : c'est le phénomène de ***crossing-over*** (ou **enjambement**). Comme ***le phénomène est le plus souvent équilibré (des fragments de même taille sont échangés)***, on peut le qualifier de **recombinaison homologue**. Ces échanges génétiques constituent le **brassage intrachromosomique**.

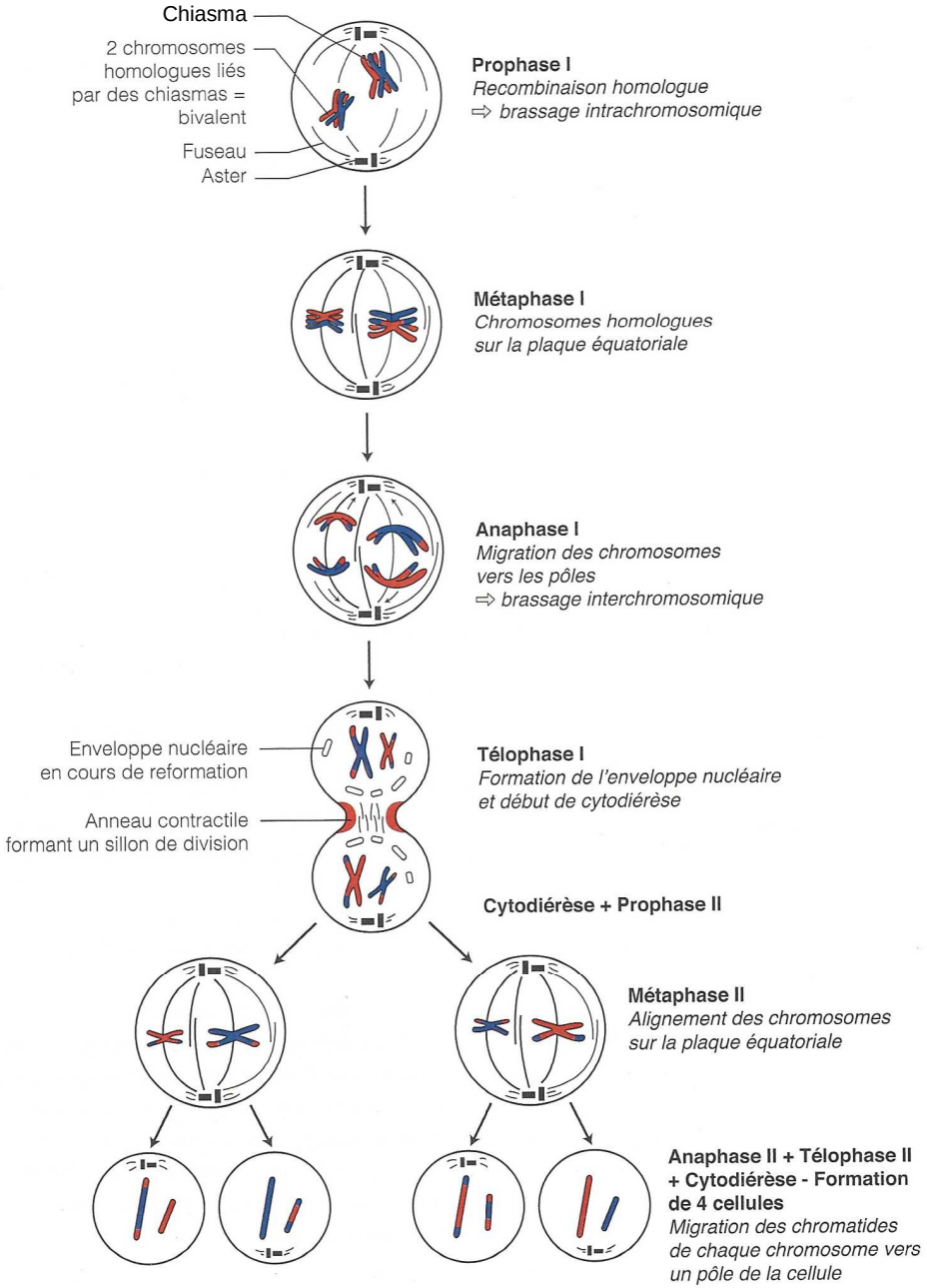


FIGURE 27. Étapes de la méiose. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- Une **métaphase I** où ***s'alignent sur un plan équatorial les bivalents, c'est-à-dire les chromosomes homologues toujours appariés***.
- Une **anaphase I** où il y a ***ségrégation (= séparation puis migration) des chromosomes homologues sans disjonction des chromatides*** : cette étape est cruciale et assure la **réduction chromosomique** (***le nombre de chromosomes est divisé par deux***) avec **cassure des chiasmas**.

Attention, les **chromosomes** sont toujours **doubles** !

- Une **télophase I** où l'on peut observer :
  - Une **décondensation des chromosomes** et une **reformation des enveloppes nucléaires**. *Ces processus sont plus ou moins marqués, selon que la méiose II commence immédiatement après la fin de la méiose I ou non.*
  - La **cytodiérèse** qui donne naissance à **deux cellules-filles haploïdes**.

Encadré B Les stades de la prophase I de méiose

D'après mon cours de Capes – cité dans le programme de TP (C3)

◆ Dans le détail, la **prophase 1** se compose de **plusieurs phases** qui expliquent l'**appariement des chromosomes homologues** et l'existence de **chiasmas** à l'origine des ***crossing-over*** :

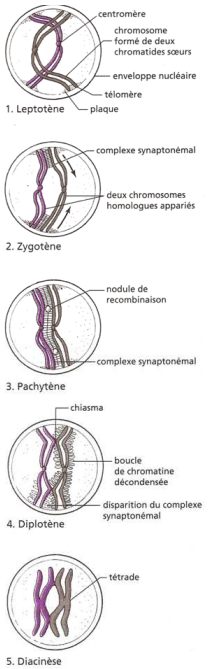
a) stade leptotène : apparition de **chromosomes condensés** dont les **télomères s'attachent à l'intérieur de la membrane interne** du noyau.

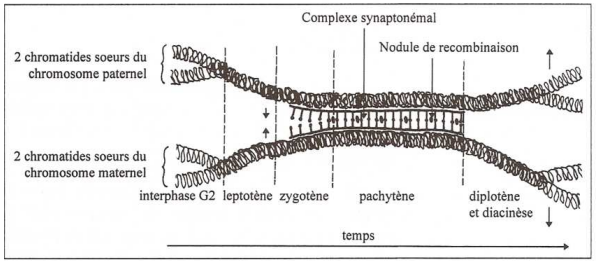
b) stade zygotène : **rapprochement des chromosomes homologues** selon un processus appelé **synapsis (= appariement)**, lié à l'**assemblage** d'un ensemble protéique nommé **complexe synaptonémal**.

c) stade pachytène : la **synapsis** est **terminée**, les homologues sont **reliés** entre eux par l'intermédiaire du **complexe synaptonémal**. Des complexes protéiques, les **nodules de recombinaisons**, forment des **chiasmas** entre les **chromosomes appariés** (*crossing-over*).

d) stade diplotène : **désintégration du complexe synaptonémal** associée à une légère décondensation.

e) diacinèse : **décrochage de l'enveloppe nucléaire**, **recondensation**.





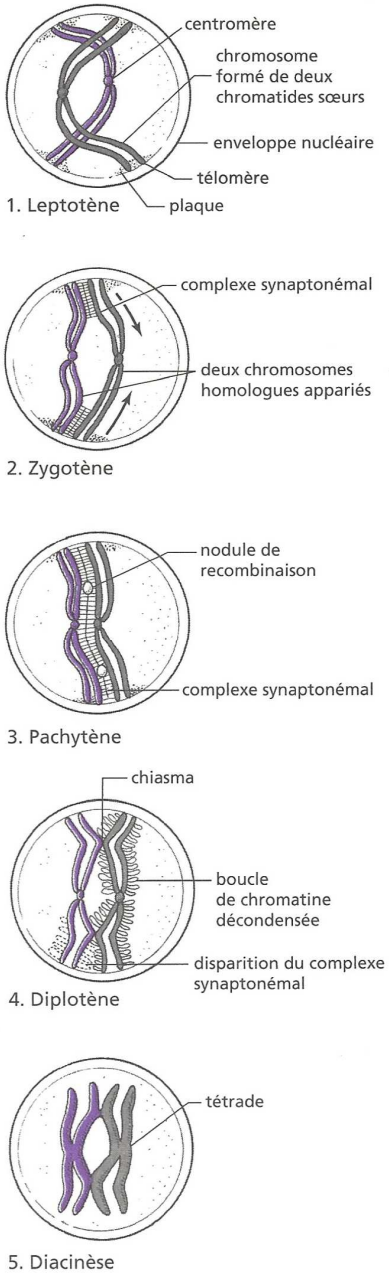
Rôle du complexe synaptonémal lors de la prophase I
D'après POULIZAC (1999)

Prophase I de méiose
D'après SALGUEIRO & REYSS (2002)

J'ignore s'il est **indispensable de connaître par cœur les étapes de la prophase I de méiose** (quoiqu'il en soit question au programme de TP – donc prudence !!!) mais, si vous voulez les retenir, on peut proposer deux **moyens mnémotechniques** :

° Le sigle ***LZPDD***

° La phrase *« Le Zizi du Pachyderme a des Dimensions Diaboliques »* (à éviter dans les copies toutefois…)



Étapes de la prophase I en gros plan (d'après SALGUEIRO & REYSS, 2002)

c. La division équationnelle (méiose II) : une étape techniquement assimilable à une mitose à l'état haploïde

- La **méiose II** est **identique à une mitose**, sauf que les **chromosomes sont en un seul exemplaire**. On obtient *in fine* **quatre cellules filles haploïdes** où les **chromosomes** sont à **une seule chromatide** (figure 27).

2. La méiose, un processus où un brassage génétique permet la production d'une recombinaison génétique

a. Notions de recombinaison génétique et de brassage génétique

- Une **recombinaison génétique** est le ***mélange de deux génomes d'origines différentes***. Dans le cas de la **méiose**, les **deux génomes mélangés** sont ceux des **parents de l'individu** dont les cellules réalisent la méiose.

Chacune des **cellules diploïdes** de l'individu contient, pour **chaque paire de chromosomes**, **un chromosome d'origine paternelle** et **un chromosome d'origine maternelle**. Toutefois, ***la méiose ne va pas produire des cellules haploïdes avec uniquement des chromosomes paternels ou uniquement des chromosomes maternels***, mais un ***lot haploïde composé d'un patchwork entre les deux génomes*** : c'est en cela qu'on peut dire que **les génomes jadis apportés par les gamètes parentaux sont recombinés lors de la méiose**.

- On peut appeler **brassage génétique** ***l'ensemble des processus qui permettent cette recombinaison***. Il comprend un **brassage interchromosomique** et un **brassage intrachromosomique** qui se **superposent**.

b. Un brassage interchromosomique lors de l'anaphase I assurant une répartition aléatoire des chromosomes paternels et maternels

- Lors de l'anaphase I, on assiste à un **brassage interchromomique** qui correspond à la ***répartition aléatoire des chromosomes (recombinés ou non par crossing-over) lors de l'anaphase I***.
- Le ***nombre de combinaisons possibles de chromosomes homologues paternels et maternels*** est égal à 2^n où n est le nombre de paires de chromosomes de l'individu. Par exemple, ***chez l'Homme, le brassage interchromosomique seul peut produire 2^{23} = 8 388 608 possibilités d'association des chromosomes !*** Il n'y a donc aucune chance de retrouver le gamète paternel originel ou le gamète maternel originel : ***il y a bien production d'une combinaison allélique nouvelle et originale*** ; c'est une **recombinaison**.

- Pour représenter le **brassage interchromosomique**, il faut au minimum considérer une **cellule à 2n = 4**. On se propose de construire cet exemple à la figure 28.

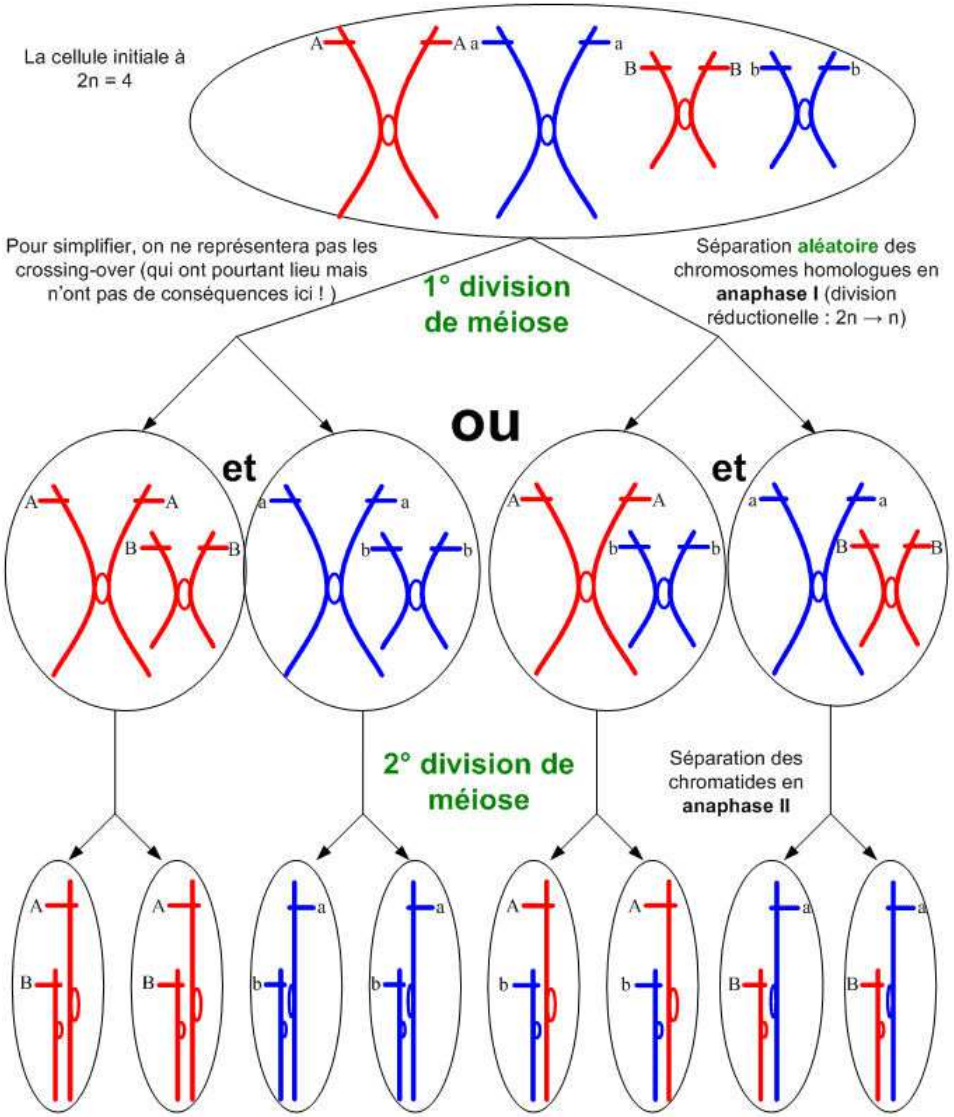


FIGURE 28. Un exemple de brassage interchromosomique seul pour une cellule initialement à 2n = 4. http://svtmarcq.blogspot.fr/2012/09/le-brassage-genetique-et-sa.html (consultation mai 2016). *À produire par l'étudiant.*

Conventionnellement, les chromosomes d'origine paternelle sont en bleu et les chromosomes d'origine maternelle sont en rouge.

c. Un brassage intrachromosomique lors de la prophase I

- Le **brassage interchromosomique** est **rarement seul**. Il s'y **superpose** très souvent un **brassage intrachromosomique** intervenu en amont, au niveau des **chiasmas** lors de l'**appariement des chromosomes homologues** en **prophase I**.

α. Les *crossing-over* (CO) : des échanges habituellement réciproques de portions de chromatides entre chromosomes appariés en prophase I

- Les ***crossing-over (CO)*** (= ***enjambements***) sont des ***échanges habituellement réciproques de portions de chromatides entre chromosomes appariés en prophase I***.
- Ils permettent le **brassage des allèles paternels** et **maternels** lors de la **prophase I** et aboutissent à la **production de chromatides recombinées** (figure 29).

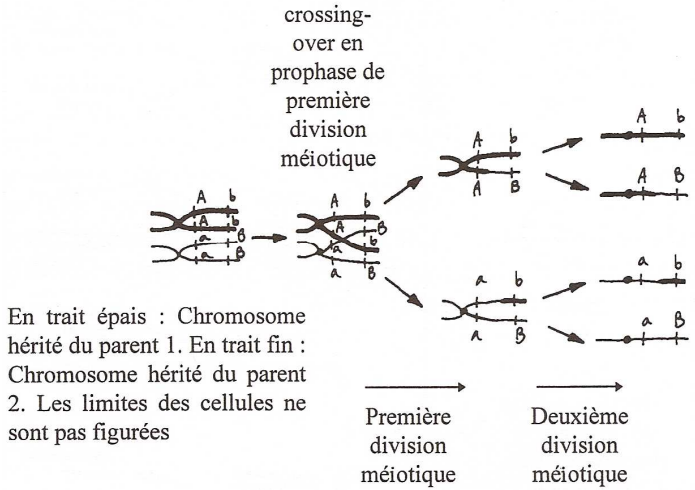


FIGURE 29. Un *crossing-over*. D'après POULIZAC (1999).
*Des **gènes liés** ont été représentés de manière à manifester le **brassage allélique** résultant du **brassage intrachromosomique** dans cet exemple. À produire par l'étudiant.*

> *À cause du **brassage intrachromosomique**, le **brassage interchromosomique** qui intervient **en aval** ne répartira **pas vraiment des chromosomes maternels ou paternels** mais plutôt des **chromosomes contenant des portions paternelles et maternelles**.*

β. Un processus permis par le complexe synaptonémal et le nodule de recombinaison

- Lors de la **prophase I**, ***un complexe protéique complexe permet le rapprochement et l'appariement strict des chromosomes d'une même paire, formant comme une glissière fermée associant étroitement les deux chromosomes*** : c'est le **complexe synaptonémal** (figure 30).
- Ce complexe **s'édifie** au **stade zygotène**, est **complet** au stade **pachytène** – on appelle alors **synapsis** l'***appariement étroit des chromosomes qui en résulte*** – et **se dissocie** au **stade diplotène**, laissant les **chromosomes appariés** seulement attachés au niveau des **chiasmas** (revoir l'encadré B).

- Lorsque le **complexe synaptonémal** est **complet** (stade **pachytène**), ***des protéines se déplacent sur ce complexe et réassocient les chromatides par crossing-over*** : ce sont les **nodules de recombinaison** (figure 30).

Les mécanismes précis des *crossing-over* sont explicitement hors programme. Il arrive qu'il n'y ait pas crossing-over.

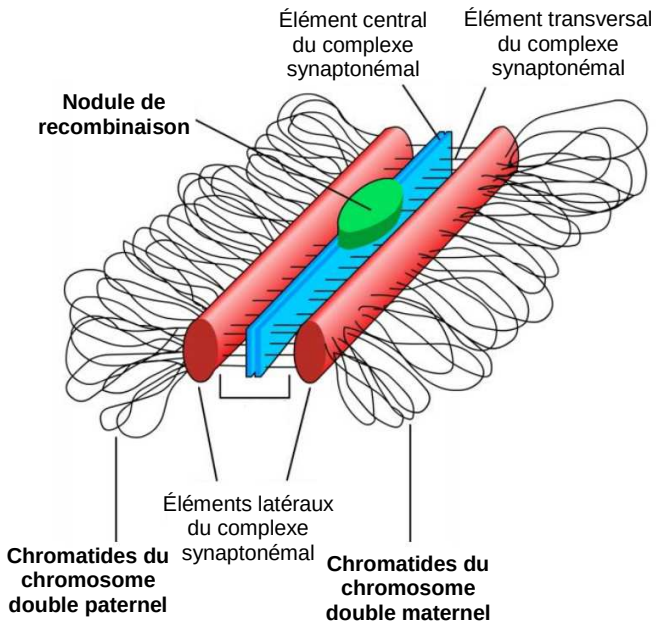


FIGURE 30. Complexe synaptonémal et nodule de recombinaison au stade pachytène de prophase I. http://www.quizz.biz/quizz-760747.html (consultation mai 2016)

γ. Un processus non aléatoire qui a lieu au niveau de zones préférentielles : les points chauds de recombinaison

- On appelle **points chauds de recombinaison** ***les sites chromosomiques au niveau desquels s'effectuent préférentiellement les crossing-over***. Ils contiendraient des **séquences** reconnues par les **nodules de recombinaison**. Plus on s'éloigne de ces sites et plus la fréquence des *crossing-over* décroît.
- Les **mécanismes précis de contrôle** des *crossing-over* sont encore **à l'étude** mais il semblerait qu'il se forme **en moyenne 1-2 (rarement 3, rarement 0) CO par bivalent**, toujours **proches des points chauds** ; les CO ne sont donc **aucunement des phénomènes ~~aléatoires~~**, *contrairement à l'idée courante parfois propagée dans le secondaire*.

d. Bilan : les cellules issues de la méiose, des cellules haploïdes génétiquement originales porteuses de combinaisons alléliques uniques

- Finalement, le **brassage génétique** – **inter-** et **intrachromosomique** – permet à la **méiose** de produire des **gamètes haploïdes originaux**, porteurs de **combinaisons alléliques nouvelles** et **uniques** (figure 31).
- Et ce sont ainsi des **gamètes originaux** issus de **deux parents différents** qui subiront la **fécondation**, générant un **zygote diploïde génétiquement original** (figure 31).

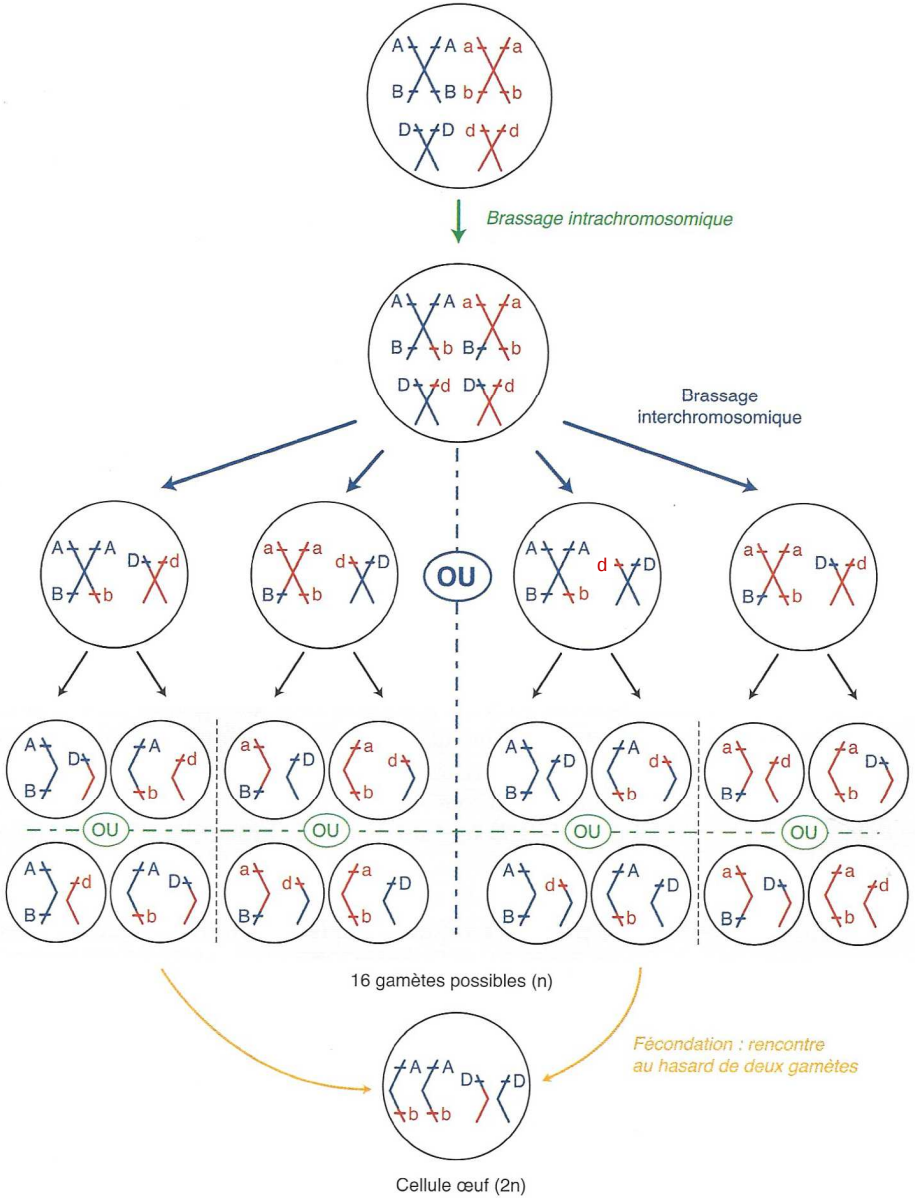


FIGURE 31. Aspects génétiques de la reproduction sexuée : la genèse de diversité. Superposition des brassages génétiques intra et interchromosomique + impact génétique de la fécondation. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

3. La méiose, un processus où peuvent survenir des anomalies aux conséquences chromosomiques et/ou caryotypiques

- Il s'agit ici d'examiner les **conséquences de dysfonctionnements méiotiques** sur l'**équipement chromosomique** des gamètes et des individus ensuite générés à partir de ces gamètes suite à une **fécondation**.

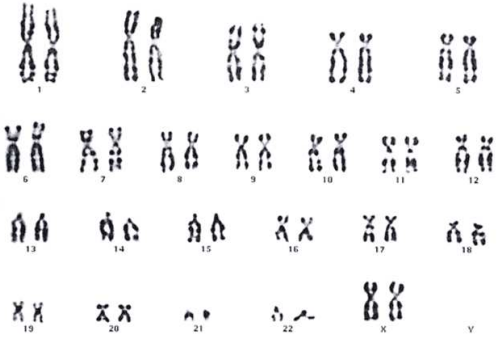
Les exemples pris dans cette partie le seront surtout chez l'Homme.

a. Rappels : notion de caryotype et caryotypes normaux

α. Notion de caryotype

- Le terme **caryotype** peut désigner deux choses :
  - Il peut s'agir du ***cliché microscopique des chromosomes d'une cellule pris en métaphase et classés par paires de chromosomes semblables*** (figure 32).
  - Par extension, il s'agit du ***nombre de chromosomes présents dans une cellule ou un individu***. C'est alors un synonyme de l'expression « **garniture chromosomique** » qui tombe un peu en **désuétude** (quoiqu'elle demeure employée par le programme).

β. Des caryotypes diploïdes normaux humains



Caryotype d'une femme.
http://burgues.svt.pagesperso-orange.fr/troisieme/unite_diversite/caryotypes.html/
(consultation janvier 2012)

Caryotype d'un homme.
http://burgues.svt.pagesperso-orange.fr/troisieme/unite_diversite/caryotypes.html/
(consultation janvier 2012)

FIGURE 32. Caryotypes humaines diploïdes normaux.

- Chez **l'Homme**, le caryotype normal comprend typiquement **23 paires de chromosomes** (**46 chromosomes au total**) (figure 32) dont :
  - **22 paires** d'**autosomes** ou **chromosomes homologues au sens strict** : ce sont des ***chromosomes ayant la même taille, la même organisation et portant les mêmes gènes*** (à quelques variations minimes près). Dans une **cellule diploïde**, tous les **gènes autosomiques** sont donc présents en **double exemplaire** : un **allèle** est **hérité** du **gamète maternel** et **l'autre allèle** est **hérité** du **gamète paternel**.
  - **1 paire** de **gonosomes** ou **chromosomes sexuels**, ***identiques chez la femme (on les note XX) et différents chez l'Homme (on les note X et Y)***. Il existe toutefois des **gènes communs** entre les **chromosomes X et Y**.

b. La méiose, un processus pouvant générer des remaniements chromosomiques (= mutations chromosomiques au sens strict)

α. Les *crossing-over* inégaux, un processus permettant la duplication de gènes

- Une **duplication** est ***la copie d'un petit fragment chromosomique et son ajout sur un autre chromosome*** ; cela conduit à **augmentation de la taille du chromosome** et du **nombre de gènes** qu'il porte.
- Un des mécanismes expliquant la **duplication** est le ***crossing-over* inégal** : alors que les CO sont **normalement** des **recombinaisons homologues** où la **quantité d'ADN échangée** entre **chromatides** est **équivalente**, un **CO inégal** est au contraire ***caractérisé par un échange déséquilibré de portions de chromatides entre chromosomes appariés*** : cela aboutit au **raccourcissement d'un chromosome** et à l'**allongement de l'autre** qui peut alors **gagner un ou des gène(s)** (figure 33). Le ou les **gène(s)** en « surplus » ont ainsi été **dupliqués** sur ce chromosome.

Les **duplications de gènes** sont **majeures** dans l'**évolution biologique** où elles contribuent à l'**augmentation de la taille des génomes** (encadré C).

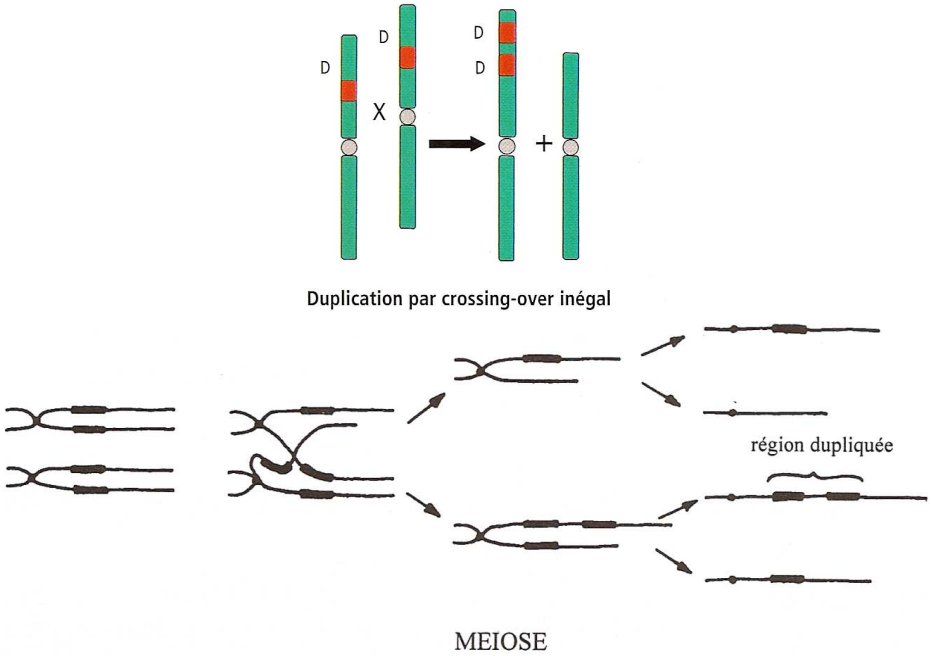


FIGURE 33. Deux schématisations d'une duplication de gènes par CO inégal.
D'après HARRY (2008) et POULIZAC (1999).

*Il existe d'autres processus participant à la duplication de gènes, notamment la **transposition** (qui n'est pas au programme).*

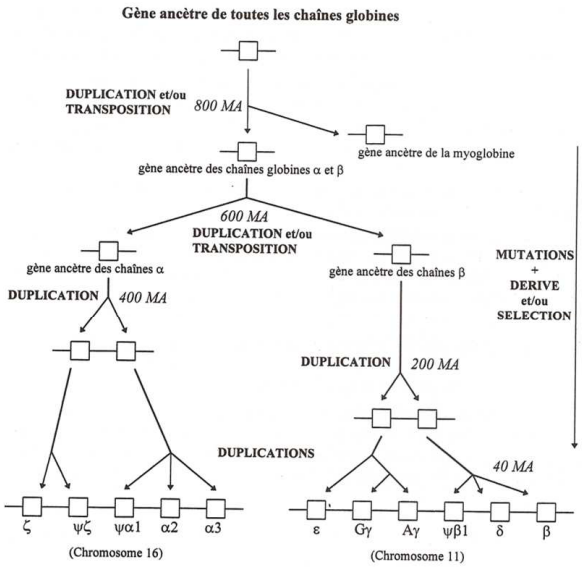
Encadré C Le rôle des remaniements chromosomiques dans l'évolution

(Au-delà du programme : pour information – d'après mon cours de Capes)

◆ *On a longtemps pensé (c'était le modèle des années 1960-1970) que l'évolution était une lente accumulation de petites mutations ponctuelles qui suffirait à expliquer l'origine de tous les gènes. Le développement fulgurant, lors des dernières décennies, des connaissances en biologie moléculaire et génomique a permis de comprendre que d'autres processus sont en jeu.*

◆ Les **remaniements chromosomiques** sont à l'origine d'une **augmentation du nombre de gènes** au sein d'un même génome. Les phénomènes de **duplication** et de **transposition** (*qui permet notamment au gène d'être **copié sur un autre chromosome***) sont des processus majeurs qui conduisent à la **multiplication de gènes** qui, *après copie, subissent chacun leur évolution propre.*

◆ L'***ensemble des gènes présents au sein d'un même génome qui dérivent d'un même gène ancestral*** sont appelés **gènes paralogues** et forment une **famille multigénique**.



Les globines humaines, une famille multigénique
D'après POULIZAC (1999)

β. Les *crossing-over* inégaux ou anormaux, un processus permettant des remaniements chromosomiques d'ampleur : fissions, insertions, délétions, inversions, translocations

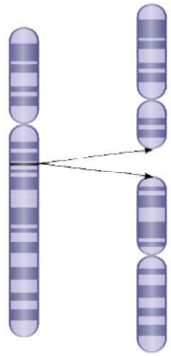
- Des ***crossing-over* inégaux** voire **anormaux** (sans disjonction de chromatides, ou avec disjonction anormale des chromatides associées…) peuvent aboutir à des **remaniements chromosomiques de grande ampleur**. Chez l'Homme, de tels phénomènes sont **souvent non viables** mais, à l'échelle du monde vivant, la **contribution** de ce **processus** à **l'évolution** est importante (encadré C).

*Il existe là encore d'autres processus permettant ces remaniements chromosomiques, notamment la **transposition** (qui n'est pas au programme).*

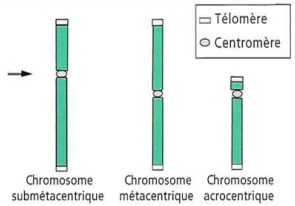
- On peut distinguer (figure 34) :
  - Les **fissions** de chromosomes où ***un chromosome est scindé en deux***.
  - Les **délétions** qui sont des ***pertes de fragments chromosomiques***.
  - Les **insertions** qui sont des ***adjonctions de fragments chromosomiques***.
  - Les **inversions** qui sont des ***retournements de fragments de chromosomes***.
  - Les **translocations** qui sont des ***échanges de fragments entre chromosomes***.

a. Fissions

Un chromosome peut être **scindé en deux** (**fission**) suite à une cassure.



Fission chromosomique
D'après la thèse de C. LEMAÎTRE (2008)
http://people.rennes.inria.fr/Claire.Lemaitre/files/theseClaireLemaitre.pdf



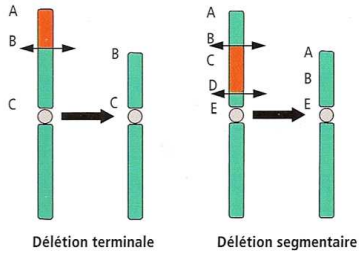
Schématisation possible des chromosomes
D'après HARRY (2008)

b. Délétions

Un **délétion** est la **perte d'un segment chromosomique**.

Délétion terminale : **une seule cassure**, le segment sans centromère est perdu.

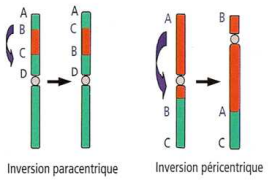
Délétion segmentaire (= interstitielle) : 2 cassures, **perte du fragment entre les cassures**.



Délétion chromosomique
D'après HARRY (2008)

c. Inversions et translocations

◆ Notez que les **translocations roberstsoniennes** et les **translocations en tandem** aboutissement à des **fusions** de chromosomes.



Une inversion péricentrique comprend le centromère contrairement à une inversion paracentrique.

Deux types d'inversions
D'après HARRY (2008)

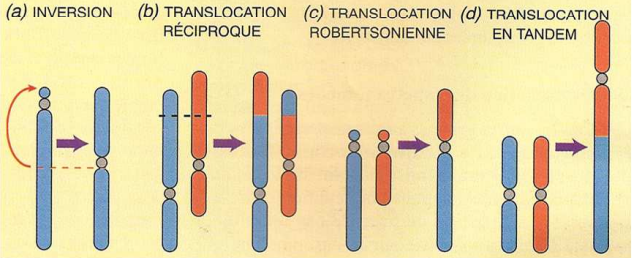
(a) les inversions, retournements d'un segment du chromosome. Une inversion peut transformer un chromosome acrocentrique en chromosome métacentrique en ramenant le centromère à l'intérieur.

(b) les translocations réciproques, échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes.

(c) les translocations robertsoniennes, fusions de deux chromosomes acrocentriques en un chromosome métacentrique.

(d) les translocations en tandem, fusion de deux chromosomes en un seul par la jonction des télomères, ou par celle d'un télomère au centromère de l'autre chromosome, si ce dernier est acrocentrique.

La fréquence d'apparition des remaniements chromosomiques varie de $0,4 \times 10^{-4}$ à $1,3 \times 10^{-4}$ par gamète et par génération ; la fréquence exacte dépend du type de remaniement.



Inversions et translocations chromosomiques
D'après VOLOBOUEV *in* LE GUYADER (1998)

FIGURE 34. Remaniements chromosomiques.
Sources variées.

c. La méiose, un processus pouvant générer des modifications du caryotype

- Les **modifications du caryotype** sont des ***modifications du nombre de chromosomes dans les cellules***. Elles sont généralement classées parmi les **mutations chromosomiques** (au sens large) par la plupart des auteurs.

Là encore, la méiose n'est pas le seul processus possiblement responsable de ces mutations.

α. Les aneuploïdies, des caryotypes anormaux provenant souvent de non-disjonctions de chromosomes homologues ou de chromatides lors de la méiose

- Les **aneuploïdies** sont des situations où ***le caryotype diploïde de l'individu est anormal et présente un ou plusieurs chromosomes en plus ou en moins***.
- On distingue ainsi :
  - les **monosomies** : il n'y a ***qu'un seul chromosome pour une « paire » de chromosomes donnée***.
  - les **trisomies** : il y a ***3 chromosomes pour une « paire » de chromosomes donnée***.
  - les **tétrasomies** (= **quadrisomies**) : il y a ***4 chromosomes pour une « paire » de chromosomes donnée***.
  - les **nullisomies** : il n'y a ***aucun chromosome pour une « paire » de chromosomes donnée***.
- Bien **souvent**, ces **anomalies caryotypiques** ne sont **pas viables** et provoquent un **avortement spontané**, mais **quelques-unes sont viables**, notamment celles qui touchent les **chromosomes sexuels** (tableau III).

TABLEAU III. Remaniements chromosomiques viables* chez l'espèce humaines.
** Il existe toutefois toujours des effets phénotypiques plus ou moins lourds.*

ANOMALIE (Nombre de chromosomes)	Fréquence	Phénotype associé
Aneuploïdies autosomiques		
Trisomie 21 (47)	1/700	Syndrome de DOWN
Trisomie 18 (47)	1/5 000	Syndrome d'EDWARDS
Trisomie 13 (47)	1/20 000	Syndrome de PATAU
Aneuploïdies gonosomiques		
Trisomie XXY (47)	1 homme / 1 000	Syndrome de KLINEFELTER : phénotype masculin altéré
Monosomie X (45)	1 femme / 2 500	Syndrome de TURNER : phénotype féminin infertile
Trisomie XYY (47)		Habituellement asymptomatique : phénotype masculin
Trisomie XXX (47)		Habituellement asymptomatique : phénotype féminin

- Les **aneuploïdies** sont souvent le **résultat d'une fécondation** impliquant **un ou deux gamètes résultant d'une méiose anormale** où est intervenue une **non-disjonction d'une paire de chromosomes** en **méiose I**, ou bien une **non-disjonction de chromatides** en **méiose II** (figures 35-36).

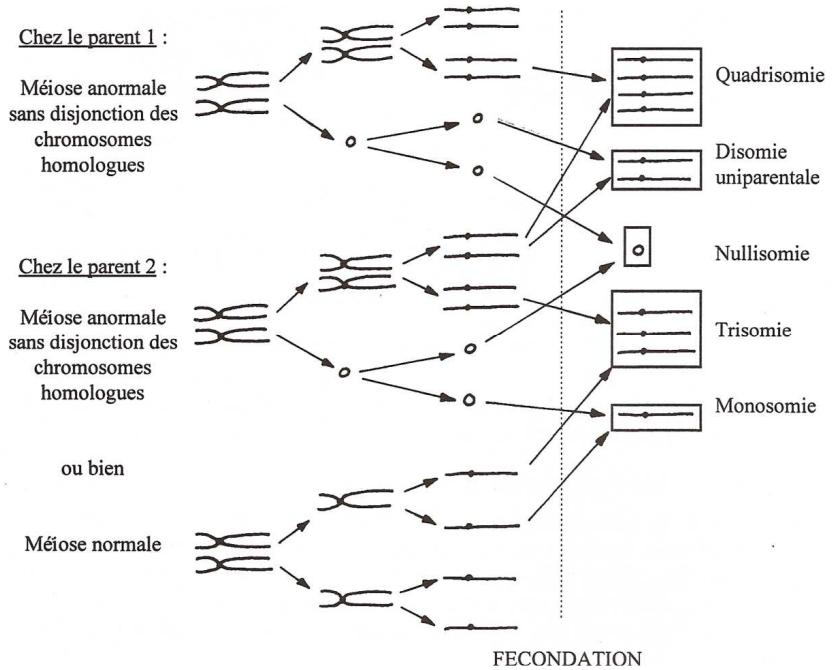


FIGURE 35. Conséquences caryotypiques d'une non-disjonction de chromosomes homologues lors de la méiose I. D'après POULIZAC (1999).

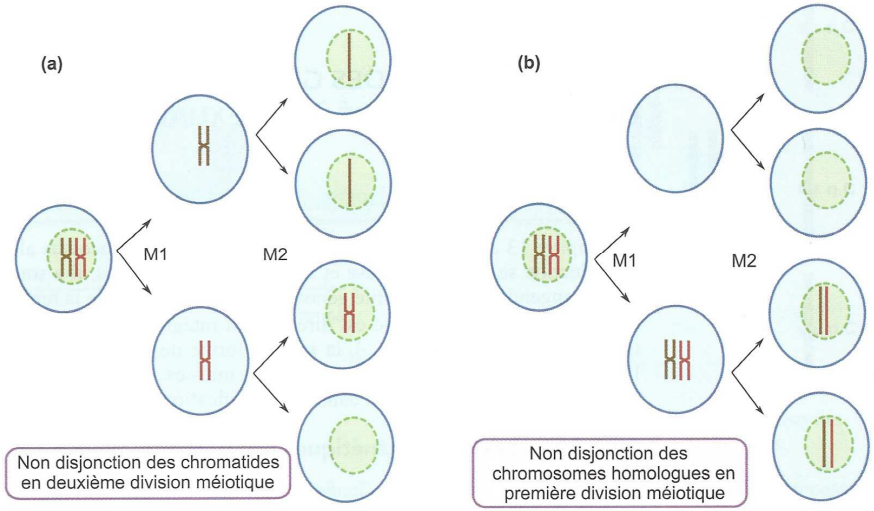


FIGURE 36. Conséquences des non-disjonctions de chromatides ou de chromosomes homologues sur le caryotype des gamètes.
La fécondation n'est pas représentée sur ce schéma. D'après PEYCRU *et al.* (2013).

β. Les euploïdies, des caryotypes affectant le nombre total de paires de chromosomes [*pour information ?*]

- Les **euploïdies** sont ***des modifications du nombre de lots haploïdes complets de chromosomes d'une cellule ou d'un individu***.
- On peut ainsi citer les états caryotypiques suivants :
  - L'**haploïdie** : ***n***.
  - La **diploïdie** : **2*n***.
  - La triploïdie : **3*n***.
  - La tétraploïdie : **4*n***.
  - La pentaploïdie : **5*n***.
  - L'hexaploïdie : **6*n***.
  - L'octoploïdie : **8*n***.
  - …

  = **Polyploïdies** (> 2*n*)
- Les **euploïdies** peuvent avoir des **causes variées** (dont la production de gamètes où **toutes les paires** ont subi un **problème de disjonction** lors de la méiose).

Létales chez **l'Homme**, les **euploïdies existent de manière viable** voire sont **répandues** dans **d'autres groupes de Mammifères** (et également chez les **espèces végétales**), par exemple les Rongeurs, les 'insectivores' comme les Musaraignes… Il s'agit d'une voie d'**isolement reproductif** qui peut conduire à la **spéciation** et son **importance évolutive** ne doit pas être sous-estimée.

G. Quelques aspects génétiques de la fécondation croisée

- La **fécondation** verra ses mécanismes explicités plus loin mais il s'agit ici seulement d'en souligner les **conséquences génétiques**, **entre innovation et conservation**.

1. La fécondation, source de variabilité : la production d'une combinaison génétique diploïde nouvelle par réunion de gamètes originaux

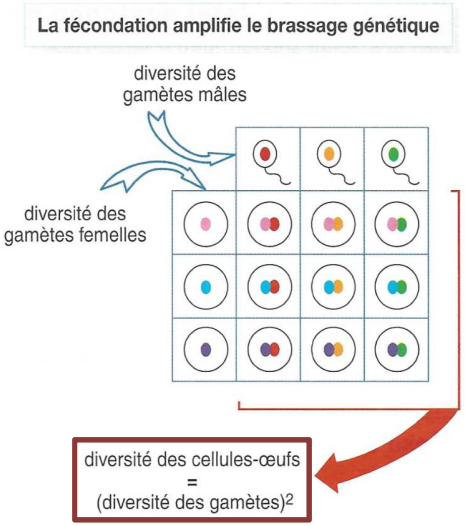


FIGURE 37. **Le rôle de la fécondation dans la genèse de diversité génétique : la mise en commun alétaoire de deux génomes originaux de gamètes.**
D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

- Ce sont des **gamètes originaux** issus de **deux parents différents** qui subissent la **fécondation**, ce qui génère un **zygote diploïde génétiquement original** où les **allèles des gamètes** sont **combinés** (figure 37). La fécondation est donc **source de variabilité**.

2. La fécondation, source de stabilité : la restauration de la diploïdie et le maintien du caryotype de l'espèce et du nombre de gènes

- La **fécondation** assure le **retour à la diploïdie** par la **réunion de gamètes haploïdes** possédant normalement chacun **n chromosomes** (sauf anomalies) : la **fécondation** permet donc le **maintien du caryotype de l'espèce** au cours du **cycle de vie** (hors fécondations atypiques).
- Par ailleurs, comme la **méiose** est globalement un phénomène assurant des **recombinaisons homologues**, la **fécondation** intervenant **en aval** tend à **stabiliser le nombre de gènes** présents dans une **espèce**.
- Ces deux points tendent à montrer le **caractère stabilisateur** de la fécondation.

3. Le phénomène d'empreinte parentale : un marquage épigénétique issu des gamètes et fixé lors de la fécondation qui modifie l'expression de certains gènes

α. Mise en évidence de l'empreinte parentale par des expériences de transplantation de pronuclei

L'empreinte des génomes mâle et femelle

La complémentarité des deux génomes, paternel et maternel, n'est pas seulement quantitative chez les mammifères. L'aptitude à l'expression des gènes portés par l'ADN des pronoyaux mâle et femelle est différente à la suite de l'**empreinte** («imprinting») différentielle acquise au cours des gamétogenèses mâle et femelle. Des études réalisées chez la souris permettent d'analyser ce phénomène.

Des **expériences de transplantation de pronoyaux** chez des embryons au stade une cellule permettent d'obtenir des embryons gynogénétiques (deux pronoyaux femelles) ou androgénétiques (deux pronoyaux mâles) (**figure** 38). Des embryons greffés ayant un pronoyau mâle et un pronoyau femelle d'origine différente servent de témoins. Les embryons manipulés sont ensuite replacés dans le tractus génital de souris receveuses pseudogestantes. Seuls les embryons ayant un pronoyau d'origine maternelle et un pronoyau d'origine paternelle sont **viables jusqu'à terme**, et ce **indépendamment du contenu informatif** des deux génomes. Les gynogénotes et les androgénotes dégénèrent, pour la plupart après l'implantation.

Texte d'après SALGUEIRO & REYSS *(2002)*

Types de zygotes reconstitués	Opérations	Nombre de transplants réussis	Nombre de survivants
Gynogénotes		339	0
Androgénotes		328	0
Témoins		348	18

Expériences de transplantation nucléaire.

FIGURE 38. Expériences de transplantation nucléaire montrant l'empreinte génétique. D'après SALGUEIRO & REYSS (2002).

L'interprétation de ces résultats est que les contributions génétiques maternelle et paternelle au génome embryonnaire **ne sont pas équivalentes,** mais **complémentaires,** puisqu'un génome diploïde dérivé d'un seul type de gamètes ne peut assurer un développement embryonnaire complet. On évoque l'existence d'une empreinte spécifique du génome apporté par chacun des deux gamètes.

Texte d'après SALGUEIRO & REYSS (2002)

β. L'empreinte parentale : un état de condensation de certains gènes hérités des gamètes et qui perdure lors de la vie de l'individu (et peut-être parfois au-délà ?)

- Certains **gènes eucaryotes** (*pas la majorité*) présentent une **empreinte parentale** : ***en fonction des propriétés de la chromatine des deux gènes (méthylation, état des histones, etc.) hérités de chacun des gamètes parentaux à la fécondation, l'un des gènes s'active (souvent très tôt dans le développement) et l'autre s'inactive de sorte que l'expression génétique devient « monoallélique » dans les faits pour ce gène***.

- L'**empreinte parentale** se mettrait en place lors de la **méiose** qui, chez les **Animaux** (où elle a été particulièrement étudiée) s'inscrit dans le processus de **gamétogenèse**. Les **gènes à empreinte parentale** seraient alors **plus ou moins méthylés**.
- Lors de la **fécondation**, pour chaque **gène autosomique à empreinte**, un gène serait **activé** et l'autre **inactivé** en fonction du **degré de méthylation** hérité des **gamètes**. Cet état **perdurerait dans l'ensemble des cellules somatiques** mais **pas dans les cellules germinales** où il y aurait une **« remise à zéro » de l'empreinte**, aboutissant à de **nouveaux gamètes** avec un **degré de méthylation propre** (figure 39).
- *Les notions relatives à l'empreinte parentale et ses mécanismes sont développées dans le chapitre 21.*

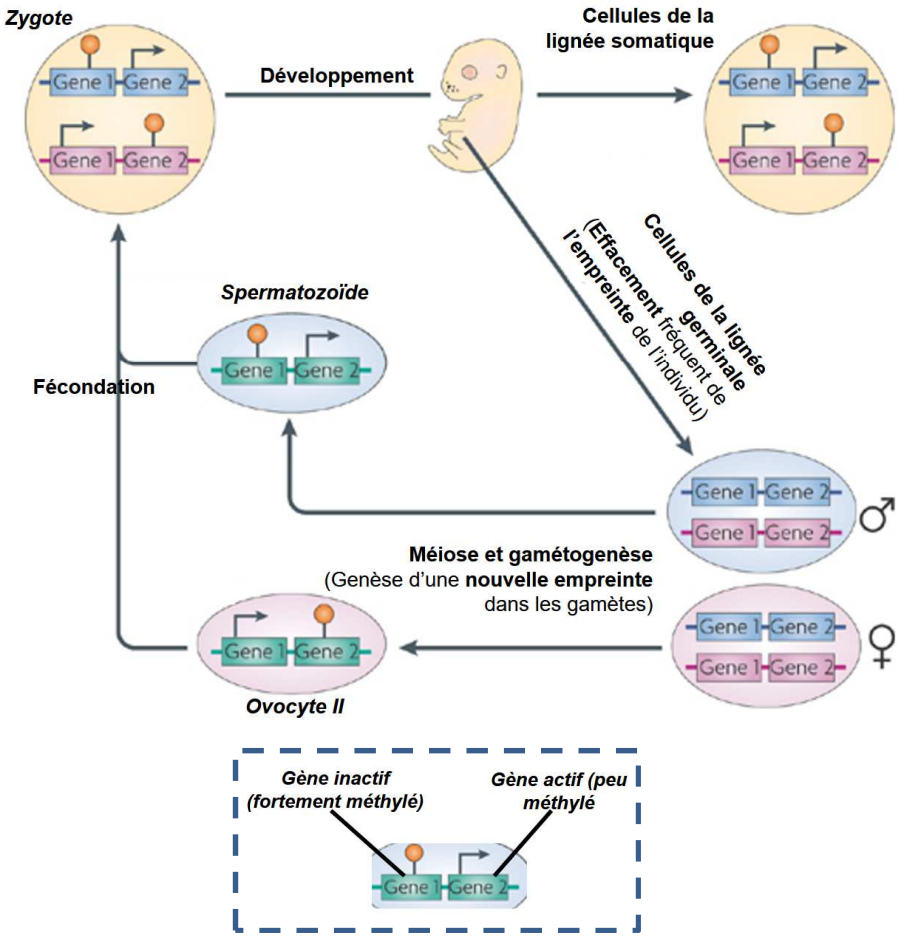


FIGURE 39. L'empreinte parentale pour un gène autosomique : insertion dans le cycle de vie. D'après WILKINSON *et al.* (2007), modifié et traduit.

- Il existe donc une « **hérédité épigénétique** » mais elle **ne semble généralement pas perdurer au fil des générations d'individus** comme l'hérédité génétique. Sa **contribution à l'évolution** des **populations** est donc probablement **très limitée**.
- Des études tendraient toutefois à **montrer que certains caractères acquis au cours de la vie d'un individu pourraient être transmis épigénétiquement aux descendants** sans qu'aucun **mécanisme satisfaisant** n'ait été proposé… Ce champ de la science est donc encore en débat !

Revoir le chapitre sur l'expression génétique (partie B : chapitre 21) qui évoque ces aspects

À l'issue de cette partie, il peut être intéressant de noter les **intérêts de la reproduction sexuée** par rapport à la **reproduction asexuée** (qui n'existe **pas les Mammifères**, mais qui **co-existe** avec la **reproduction sexuée** chez les **Angiospermes**) : voir encadré D.

Encadré D Avantages et inconvénients des reproductions sexuée et asexuée

Important – *d'après* PEYCRU *et al. (2010b)*

TABLEAU DE SYNTHÈSE COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DE LA SEXUALITÉ ET DE LA CLONALITÉ.

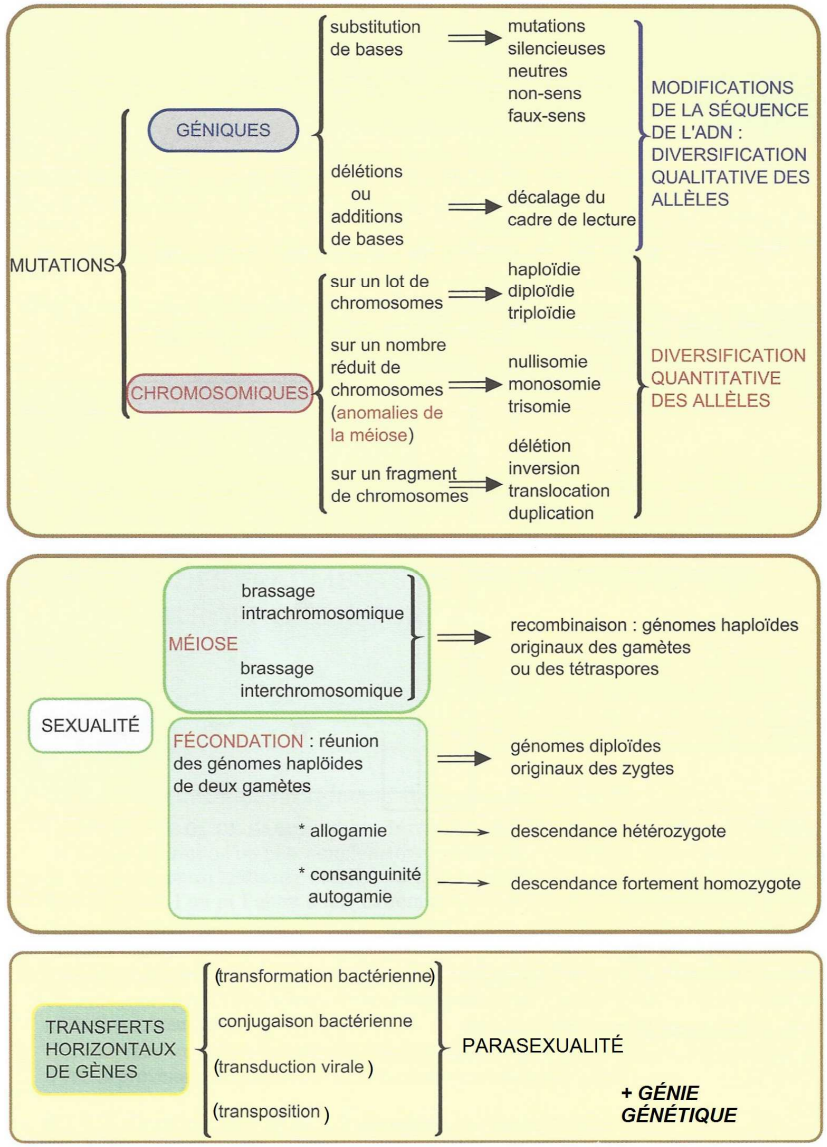
	CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES	CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES
SEXUALITÉ méiose et fécondation	• création de nouvelles associations génétiques (recombinaisons et fécondation • polymorphisme favorisé (1) • maintien du caryotype de l'espèce • restauration de l'information d'origine par la recombinaison homologue • possibilité de réparation • élimination de mutations nocives (2)	• production d'individus nouveaux génétiquement • accélération de l'installation de combinaisons alléliques favorables • mise en place de formes juvéniles fragiles • processus coûteux en énergie • « coût » énergétique des mâles
CLONALITÉ	• maintien du patrimoine génétique (aux exceptions suivantes près) (2) • mutations accumulées dans le clone (non éliminées) • recombinaisons mitotiques (1)	• mise en place de clones • constitution possible de colonies • possibilité de colonisation rapide des milieux • processus moins coûteux que le précédent • maintien de variétés à caractères intéressants • risque de disparition d'une population lors d'une attaque par un pathogène

1. Variabilité 2. Stabilité

À l'issue de cette partie, il peut enfin intéressant de faire un **bilan** sur l'ensemble des **processus générateurs de diversité génétique** vus jusqu'ici (encadré E).

Encadré E Processus de diversification des génomes : une vue d'ensemble

Important – *d'après* PEYCRU *et al. (2013)*



La diversification des génomes : une vision d'ensemble
[il manque le génie génétique sur la figure originale !]
(…) = pas au programme (transposition, transformation, transduction)

II. Les modalités de la reproduction sexuée chez les Mammifères : gamétogenèse, rapprochement des gamètes, fécondation

- Maintenant que nous avons planté le cadre génétique de réalisation de la reproduction sexuée, il est plus aisé d'aborder les **processus reproductifs** chez les **Mammifères**.

Voir TP C2 sur la reproduction des Mammifères

A. Préambule sur l'organisation fonctionnelle de l'appareil reproducteur des Mammifères

- Cette partie, utile pour le TP C2, vise à présenter le **cadre anatomique** de la **réalisation des fonctions reproductrices** ; *elle ne serait pas à mettre telle quelle dans une copie d'écrit*. Vous devez en revanche **savoir schématiser simplement** les **appareils reproducteurs** (pour l'appareil des **Souris** : voir TP C2).

1. La notion d'appareil reproducteur

- L'**appareil reproducteur** désigne ***l'ensemble des organes assurant les fonctions de reproduction au sens large***. Ces fonctions incluent :
  - La **reproduction au sens strict** qui est **toujours sexuée** chez les **Mammifères** : **production de gamètes**, **rencontre des gamètes**, **fécondation**…
  - Le **développement** dont la partie **embryonnaire** se déroule, chez les Mammifères, au sein de l'**organisme maternel**…

Un grand nombre d'auteurs distingue les **organes génitaux externes**, ***visibles extérieurement et situés hors de la cavité abdominale*** (mâles : pénis, testicules, épididymes, scrotum… ; femelles : vulve), et les **organes génitaux internes**, ***situés dans la cavité abdominale*** (mâles : vésicules séminale, prostate… ; femelles : vagin, utérus, trompes, ovaires).

- Dans tous les cas, il existe un ***âge à partir duquel l'appareil reproducteur devient peu à peu fonctionnel***. Chez l'Homme, cette période transitoire s'appelle la **puberté**.

2. Anatomie fonctionnelle de l'appareil reproducteur mâle

a. Vue d'ensemble de l'appareil génital mâle

- L'**appareil reproducteur mâle** (figures 40-42) comprend les **organes suivants**.

α. Les gonades mâles ou testicules : lieu de production des spermatozoïdes (activité gamétogénétique) et de la testostérone (activité endocrine)

- Les **gonades** ou **glandes sexuelles** sont les ***organes de production des gamètes***.
- Les ***gonades mâles*** s'appellent des **testicules** (× 2) (masc.) (figures 40-42). Ils possèdent à la fois une **activité endocrine** (production d'**hormones sexuelles mâles**, notamment de la **testostérone**) et une **activité gamétogénétique**, produisant les **spermatozoïdes**

L'activité de **production de gamètes** est parfois qualifiée « d'**activité exocrine** », même si ce **terme** est **discutable** puisque les gamètes produits sont des **cellules**, et non des « substances » qui seraient sécrétées.

Les **testicules** ainsi que les **épididymes** sont ***protégés dans un ensemble d'enveloppes de nature cutanée et fibro-musculaire*** qu'on appelle le **scrotum** ou les **bourses**.

Au sein des **bourses**, la **température corporelle** est **inférieure de 2-3 °C** à celle qui règne dans l'**abdomen**, ce qui est indispensable à la **réalisation de la spermatogenèse**. La **cryptorchidie** (= ***absence de descente des testicules dans les bourses***, un trouble généralement **opéré lors de l'enfance**), en engendrant une **température trop élevée** au niveau des **testicules**, les rend **incapables de produire des spermatozoïdes** et conduit à une **infertilité**.

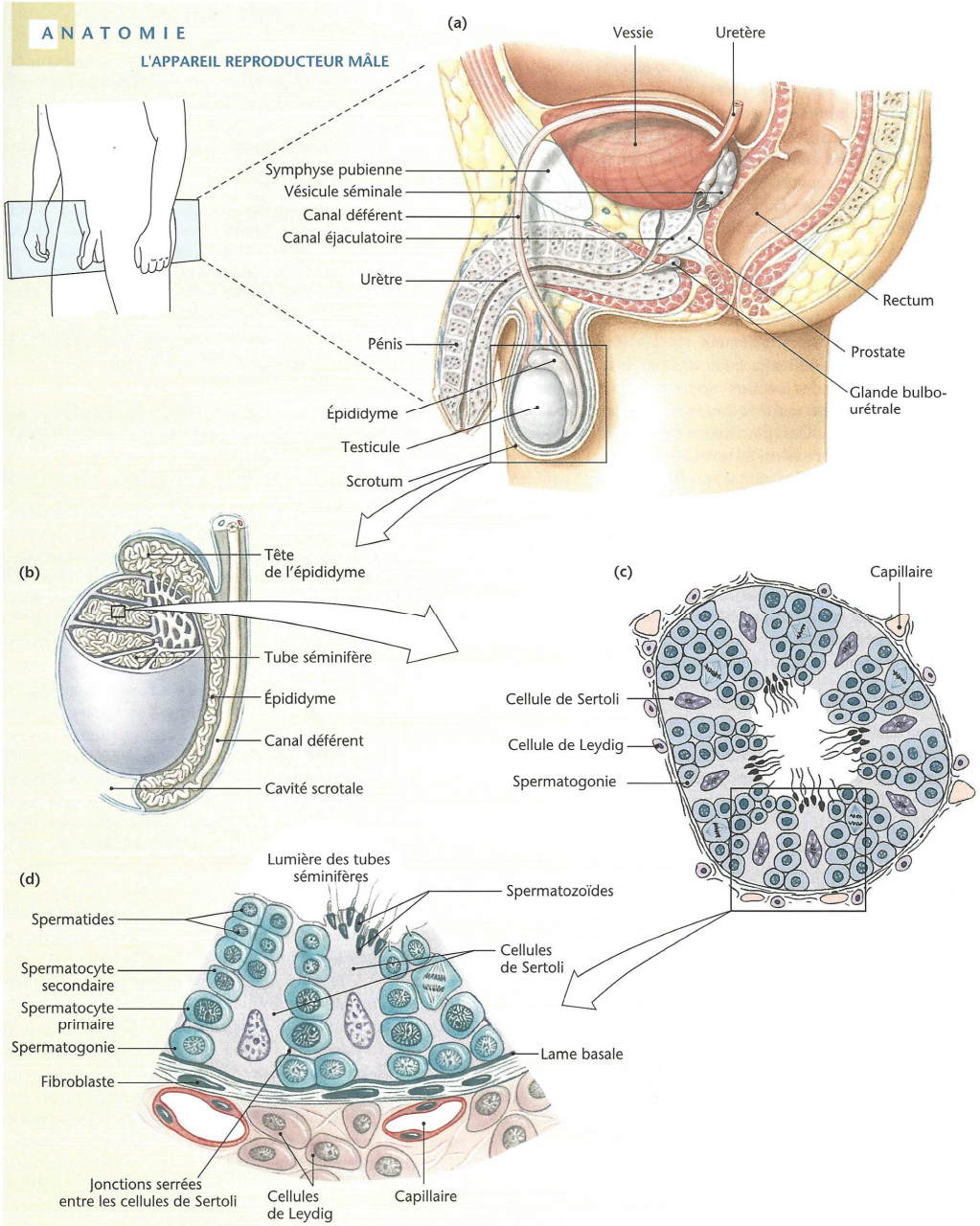


FIGURE 40. Localisation et organisation de l'appareil génital chez l'homme.
D'après SILVERTHORN *et al.* (2007).

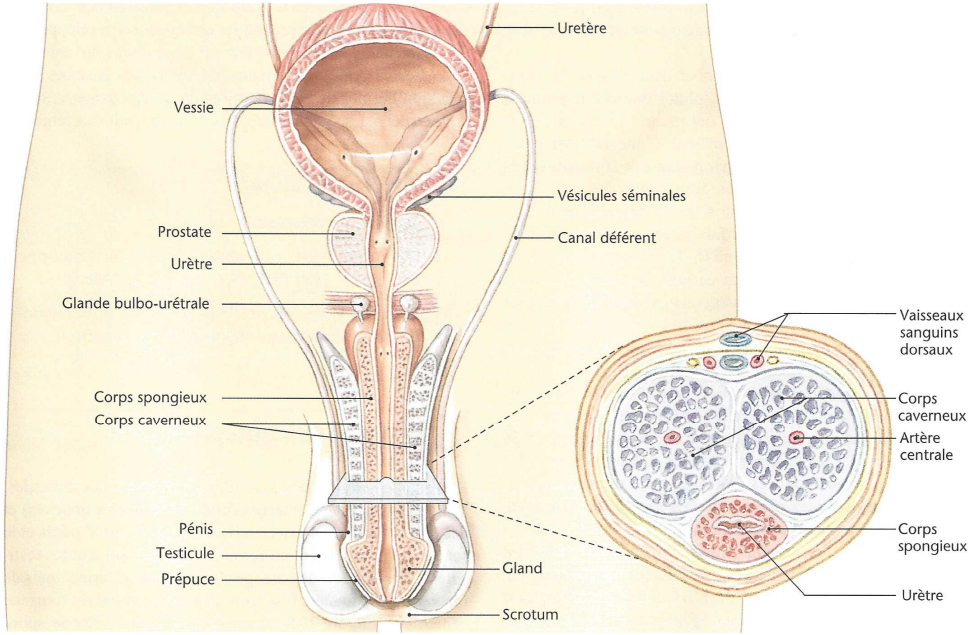


FIGURE 41. L'appareil uro-génital chez l'homme : vue de face.
D'après SILVERTHORN *et al.* (2007).

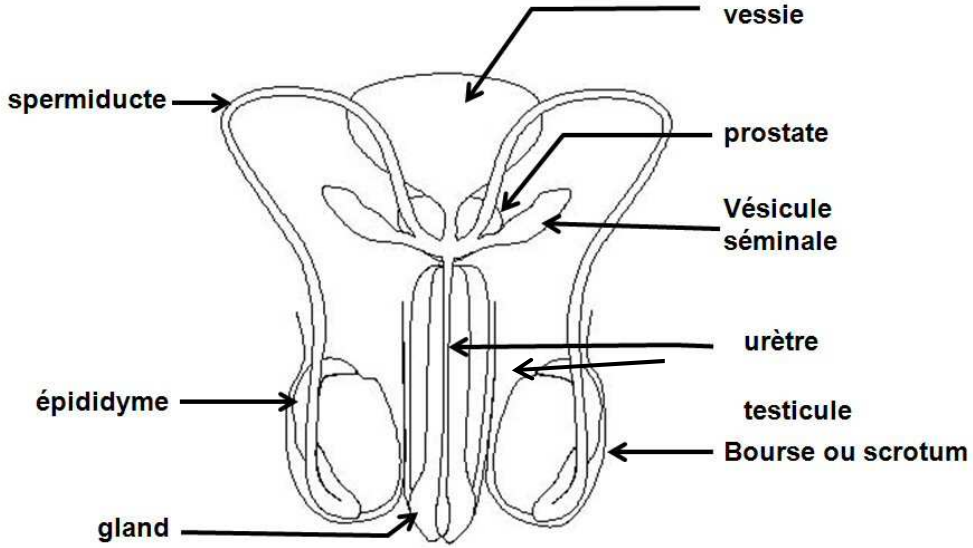


FIGURE 42. L'appareil uro-génital chez l'homme : vue de face [vision simple].
http://sciences-et-cetera.fr/le-fonctionnement-des-appareils-reproducteurs/ (consultation mai 2016).

- Le testicule est protégé par une ***enveloppe conjonctive*** : l'**albuginée**.

β. Les voies génitales mâles ou voies spermatiques : lieu de transit des spermatozoïdes jusqu'à l'extérieur du corps

- Les **voies spermatiques** (= **voies génitales mâles**) (figures 40-42) désignent ***l'ensemble des voies qui sont parcourues par les spermatozoïdes depuis les testicules jusqu'à l'extérieur du corps***. Ces voies permettent, outre l'**acheminement des spermatozoïdes**, leur **maturation** et le **début** de leur **capacitation** (= ***ensemble de modifications physiologiques et moléculaires qui permettent à un spermatozoïde d'acquérir son pouvoir fécondant***).
- La **paroi** de ces voies peut comprendre une **couche musculaire lisse** assurant, par ses **contractions**, le **déplacement** des **spermatozoïdes**, ou du **sperme** tout entier. On peut y trouver également une **ciliature**, favorisant l'avancée des spermatozoïdes dans la **partie proximale** des voies spermatiques (*rete testis*, épididymes).
- On inclut dans les **voies spermatiques** :
  - Les **épididymes** (× 2) (masc.) : ce sont des ***structures en croissant, accolées aux testicules qu'elles prolongent, de nature tubulaire où les spermatozoïdes séjournent environ 20 jours en moyenne***. Les spermatozoïdes y **achèvent leur maturation**, acquérant notamment leur **motilité**, y **débutent leur capacitation** et y sont transitoirement **stockés à l'état mûr**, en attente d'une **éjaculation**.

La **paroi de l'épididyme** assure la **nutrition** des **spermatozoïdes** par une **activité sécrétoire** ; les gamètes peuvent y séjourner **plusieurs mois** avant d'être finalement dégradés s'ils n'ont pas été éjectés. Tous les spermatozoïdes stockés ne sont pas éjectés à chaque éjaculation. Chez l'Homme, un **éjaculat** comprend de **20 à 200 millions de spermatozoïdes** ; le chiffre varie fortement selon les individus, les périodes de la vie, l'activité sexuelle… et selon les auteurs.

  - Les **canaux déférents** ou **spermiductes** (× 2) (masc.) : ce sont de ***longs conduits (chez l'homme : 40 à 45 cm, pour environ 1 à 2,5 mm de diamètre) qui relient les épididymes à l'urètre***. Les **sécrétions** de la **prostate** et des **vésicules séminales** y aboutissent, ce qui intervient **quelques secondes avant l'éjaculation**.

La ***partie terminale des canaux déférents (partie qui commence là où s'insèrent les vésicules séminales et qui traverse la prostate jusqu'à l'urètre)*** constitue les **canaux éjaculateurs**.

  - L'**urètre** (× 1) : c'est un ***conduit unique à la fois urinaire et spermatique par où s'écoulent l'urine et le sperme***. Il est en grande partie situé dans le **pénis**. L'***orifice terminal*** s'appelle le **méat urétral** ou **méat urinaire**.

γ. Les glandes annexes : lieu de production du liquide séminal

- Le **liquide séminal** est la ***partie liquide du sperme*** (le **sperme** ***correspond aux spermatozoïdes et au liquide séminal***) (encadré F). On appelle **glandes annexes** de l'appareil reproducteur les ***glandes exocrines qui assurent la production de liquide séminal***.
- Le **liquide séminal** est **surtout** produit par deux types de glandes annexes (fig figures 40-42) :
  - La **prostate** (× 1) : ***glande massive située sous la vessie***. Elle produit **entre 10 et 30 % du liquide séminal**.
  - Les **vésicules séminales** (× 2) : ***glandes situées de part et d'autre de la prostate au niveau de laquelle elles débouchent***. Elles produisent l'essentiel du liquide séminal.

On peut aussi citer les **glandes bulbo-urétrales** ou **glandes de COWPER** (figures 40-42) qui produisent, **en amont de l'éjaculation**, le **liquide pré-éjaculatoire** qui aurait un ***rôle de lubrification, facilitant le rapport sexuel et la glissée du prépuce sur le gland. Il servirait aussi à protéger les spermatozoïdes de l'acidité du vagin et neutraliserait les restes d'urine dans l'urètre***.

Encadré F Rôles et composition du liquide séminal

Pour information – données et tableau d'après http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/bereitstell04.html (consultation mai 2016)

Composition du liquide séminal

Composition du liquide séminal	
Quantité	2 à 6ml
Valeur du pH	7 à 8 (tampon légèrement alcalin)
Sécrétions des vésicules séminales	75% du volume, sécrétion alcaline et riche en fructose (1,5 à 6,5mg/ml), phosphorylcholine, acide ascorbique
Sécrétions prostatique	20 à 25% du volume, amines biogènes (spermidine, spermine), acide citrique, cholestérol, phospholipides, protéases affectées à la liquéfaction de l'éjaculat (fibrinolysine, fibrinogénase)
Autres composants	Tampon de phosphate et de bicarbonate, prostaglandine, hyaluronidase, déchets cellulaires provenant des cellules de Sertoli, cellules à des stades préliminaires de la spermatogénèse, lymphocytes.

TABLEAU 1. Composition du liquide séminal.

Les principaux rôles du liquide séminal

➢ Les **rôles principaux du liquide séminal** sont :

- La mise en place d'un **milieu de type tampon alcalin** dans le **vagin** (le **vagin** étant naturellement **acide**, ce qui est néfaste pour les spermatozoïdes),
- La **coagulation** de l'**éjaculat** (dans un premier temps) et la constitution d'un **dépôt de spermatozoïdes** dans le vagin,
- L'activation et l'amélioration de la **motilité des spermatozoïdes**,
- La **mise à disposition de nutriments** utilisés par les spermatozoïdes (notamment sous forme de **fructose**),
- La **liquéfaction de l'éjaculat** après 15 à 20 min.

Les **glandes de TYSON** ou **glandes prépuciales** que l'on retrouve chez la **Souris** (figure 53) et de très nombreux Mammifères sont des ***glandes productrices de phéromones***.

L'**éjaculation** (= ***émission de sperme hors du corps par le méat urinaire***) est assurée par la ***contraction des muscles circulaires des voies génitales (base de l'épididyme, canaux déférents) et des glandes annexes*** ainsi que de ***muscles squelettiques du périnée***.

γ. Le pénis : organe de la copulation

- Le **pénis** (figures 40-42) est à la fois un ***organe urinaire et l'organe de la copulation chez les Mammifères mâles***. On y trouve **l'essentiel de l'urètre** et il se termine par une partie évasée, le **gland**, percé du **méat urinaire** et généralement recouvert par le **prépuce**, un ***repli de peau coulissant***.
- Au niveau tissulaire, le **pénis** comprend essentiellement (figure 41) des ***zones lacunaires dont le remplissage sanguin permet l'érection avant et lors des rapports sexuels*** (**corps spongieux** autour de l'urètre × 1, **corps caverneux** en arrière × 2).

b. Zoom sur l'organisation anatomique et histologique des testicules

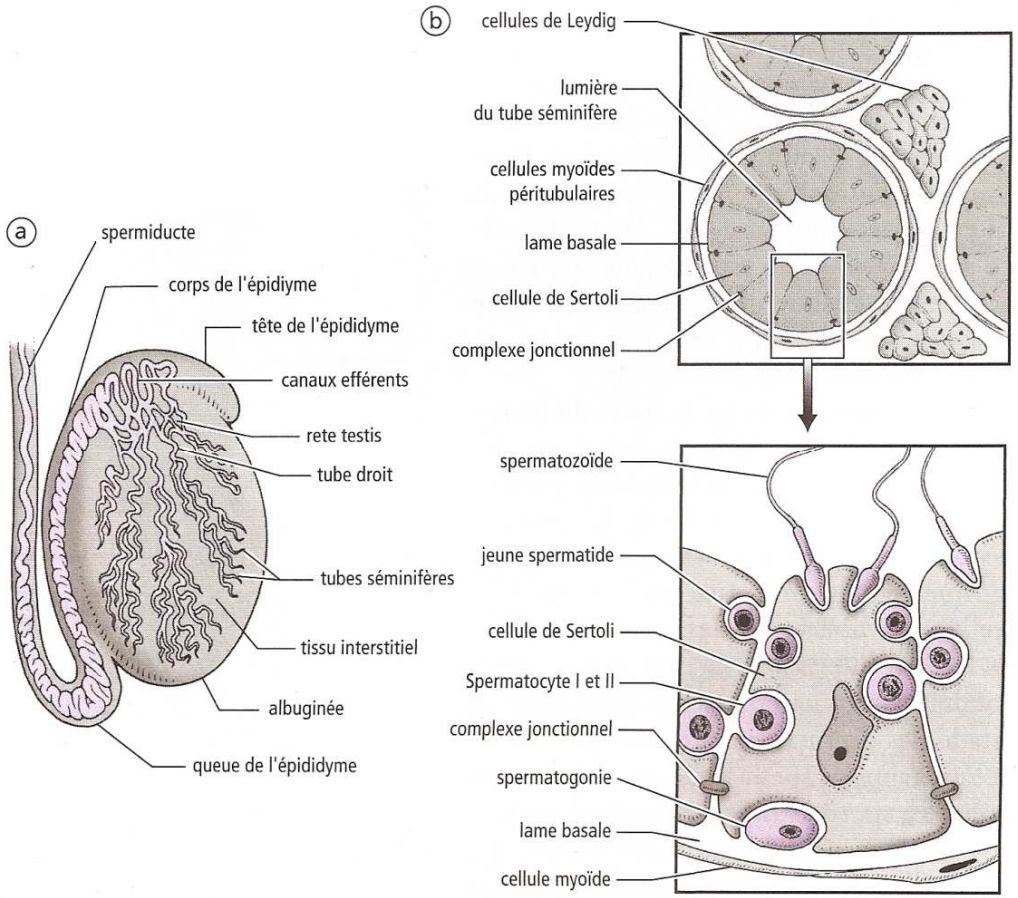


FIGURE 43. Structure simplifiée du testicule (a) et d'un tube séminifère (b).
D'après SALGUEIRO & REYSS (2002).

- Les **testicules** sont essentiellement constitués de **tubes séminifères** qui sont des ***tubes dans la paroi desquels s'opère la spermatogenèse*** (figure 43).
- La **paroi des tubes séminifères** est un **épithélium** qui s'ancre sur une **lame basale** (figure 43). Elle comprend :
  - Des **cellules de SERTOLI** (= cellules de soutien, cellules nourricières) : ce sont de ***grosses cellules massives qui assurent des rôles variés, notamment la nutrition des cellules de la lignée germinale***. Elles **sécrètent** aussi **divers composés** (voir plus loin).

- Des **cellules de la lignée germinale** : ***ensemble des cellules germinales mâles (spermatogonies) et des cellules qui subissent la méiose puis deviennent des spermatozoïdes***.
- ***Les spermatogonies non engagées dans la spermatogenèse se situent près de la lame basale alors que les spermatogonies qui s'y engagent puis les cellules qui en dérivent se rapprochent peu à peu de la lumière du tube*** : la **spermatogenèse** est donc **centripète**.
- Entre les **tubes séminifères**, on trouve :
  - Des **vaisseaux sanguins**.
  - Du **tissu conjonctif** comprenant des **fibroblastes** – que certains auteurs appellent **fibromyocytes**, **cellules myoïdes** ou encore **cellules péritubulaires** ; elles semblent avoir une **fonction contractile**, en plus de la **fonction de sécrétion** de **matrice extracellulaire**.
  - Du ***tissu glandulaire interstitiel qui sécrète des androgènes (surtout de la testostérone)*** et qu'on peut appeler **glande interstitielle** ; les cellules qui le composent sont des **cellules interstitielles** ou **cellules de LEYDIG**.

On peut **diviser verticalement l'épithélium séminifère** en **deux compartiments** : le **compartiment basal** est ***celui situé près de la lame basale*** et le **compartiment central** est ***celui situé près de la lumière***.
La **limite entre les deux** est la ***zone où se trouvent les jonctions serrées*** à l'origine de la **barrière hémo-testiculaire**. Ce point a une **grande importance fonctionnelle** :
- Les **cellules germinales** dans le **compartiment basal** sont **au contact direct du liquide interstitiel** dont la **composition** est immédiatement **dépendante** de celle du **plasma**.
- Les **cellules en cours de spermatogenèse** dans le **compartiment central** ne sont **pas au contact du liquide interstitiel**, ce qui implique que leur **nutrition** est **assurée par les cellules de SERTOLI**.

3. Anatomie fonctionnelle de l'appareil reproducteur femelle

- L'**appareil reproducteur femelle** (figures 44-46) comprend les **organes suivants**.

a. Les gonades femelles ou ovaires : lieu de production des ovocytes II (activité gamétogénétique) et des hormones sexuelles femelles (œstrogènes, progestérone : activité endocrine)

- Les ***gonades femelles*** s'appellent des **ovaires** (× 2) (masc.) (figures 44-46). Ces organes possèdent à la fois une **activité endocrine** (production d'**hormones sexuelles femelle** : les **œstrogènes** et la **progestérone**) et une **activité gamétogénétique**, produisant les **ovocytes II** qui sont les **gamètes femelles**.
- Les **ovaires** peuvent être divisés en **trois grandes parties** :
  - Une ***couche conjonctive protectrice***, l'**albuginée**, doublée extérieurement d'un ***épithélium unistratifié cubique***, l'**épithélium ovarien**.
  - Une ***partie conjonctive périphérique*** nommée **cortex ovarien** ; on y trouve de **fins vaisseaux** ainsi que les **follicules**, ***structures dans lesquelles sont localisés les ovocytes***.
    Nous revenons sur l'**organisation** et les **modalités de maturation** des **follicules** et des **ovocytes** plus loin.
  - Une ***partie centrale conjonctive plus riche en gros vaisseaux et nerfs*** nommée **médulla ovarienne**.

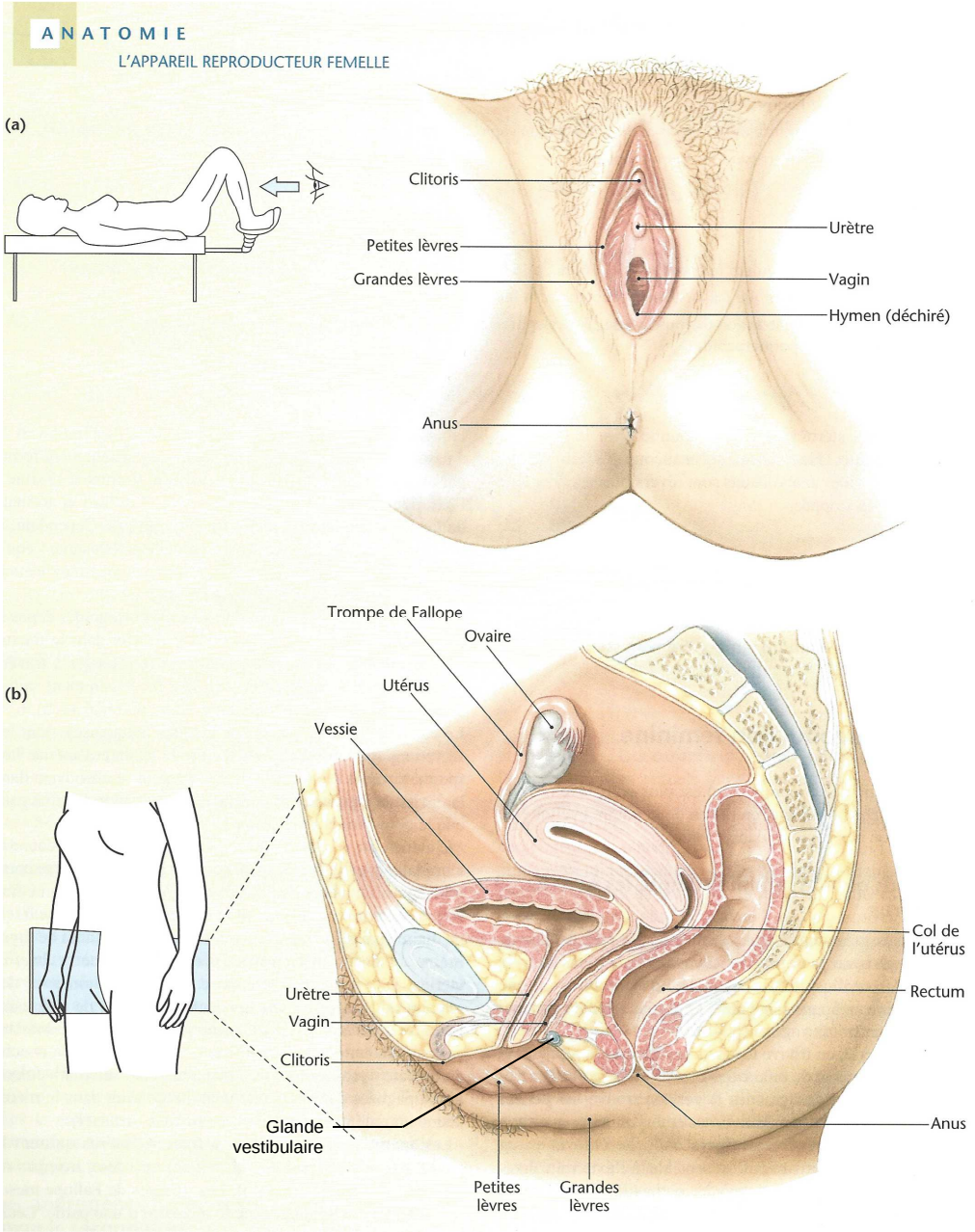


FIGURE 44. L'appareil reproducteur chez la femme 1/2.
D'après SILVERTHORN *et al.* (2007), modifié légèrement.

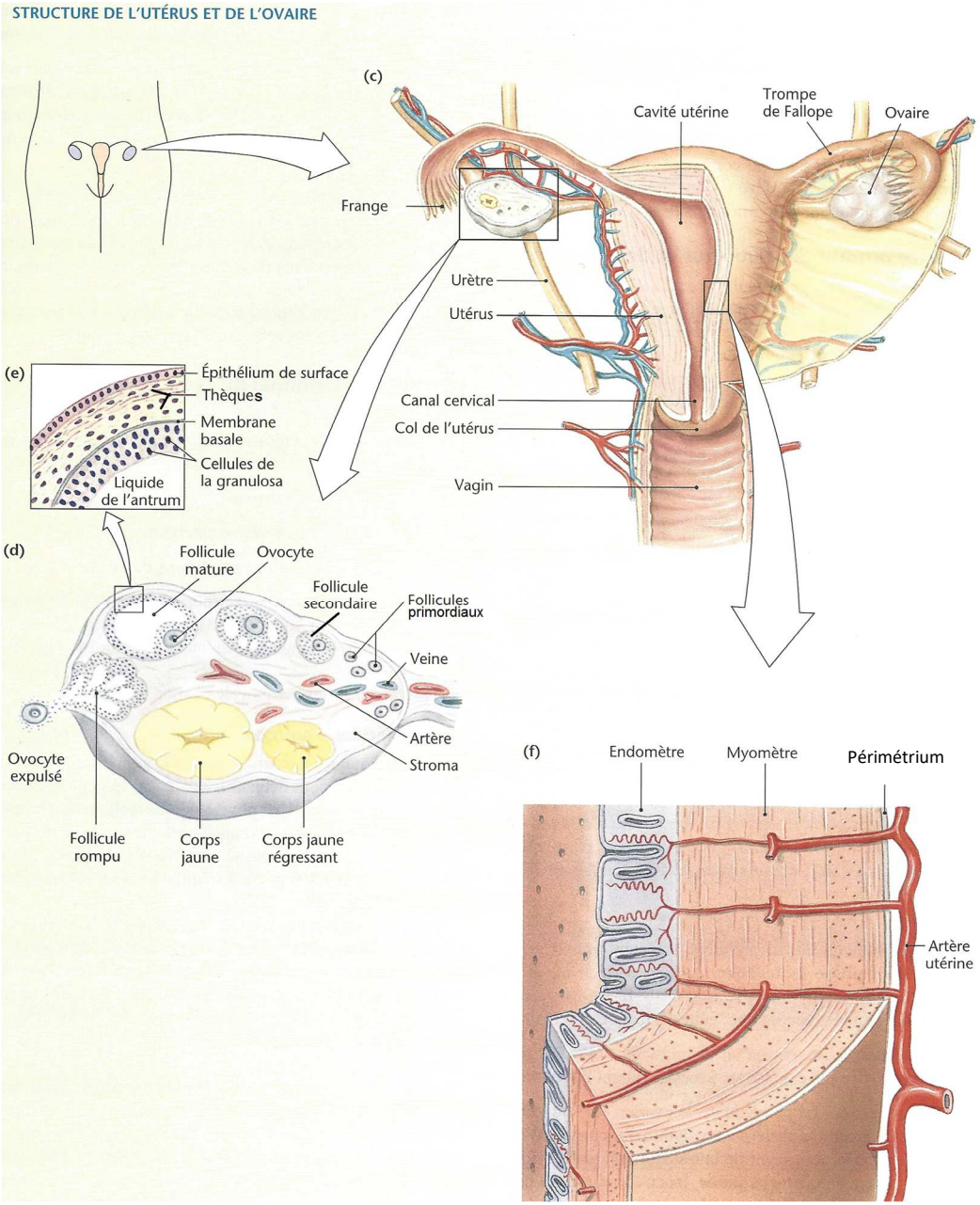


FIGURE 45. L'appareil reproducteur chez la femme 2/2.
D'après SILVERTHORN *et al.* (2007), modifié légèrement.

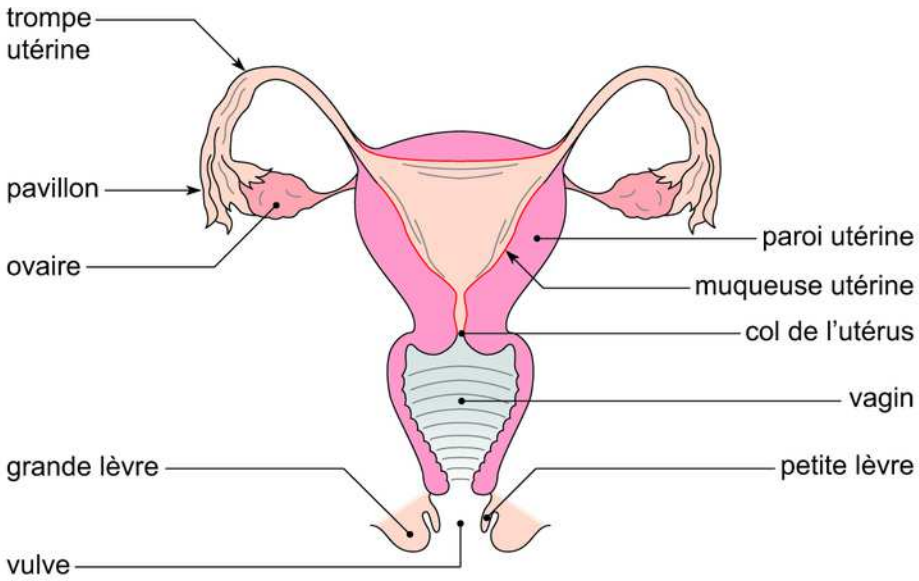


FIGURE 46. L'appareil génital chez la femme : une vision simple.
http://www.assistancescolaire.com/enseignant/elementaire/ressources/base-documentaire-en-sciences/l-appareil-genital-feminin-en-coupe-frontale-5stv0205 (consultation mai 2016)

b. Les voies génitales femelles : lieux de transit des gamètes, de la fécondation et du développement embryonnaire (et fœtal)

- Les **voies génitales femelles** désignent ***l'ensemble des conduits et organes où se déroulent les rapports sexuels, le transit des spermatozoïdes, l'ovulation, la fécondation et la partie embryonnaire et fœtale du développement***.

> - Les Mammifères sont des **organismes vivipares**, c'est-à-dire que ***le développement embryonnaire (au sens large) s'effectue dans le corps maternel***.
> - Les médecins et les vétérinaires parlent de **développement embryonnaire (au sens strict)** seulement pour le ***développement précoce***, puis ***l'essentiel du développement intra-utérin*** s'appelle **développement fœtal** (on ne parle alors plus d'**embryon** mais de **fœtus**).
> - Chez l'Homme, la **grossesse** dure environ **9 mois** dont **3 mois** de **développement embryonnaire** au sens strict et **6 mois** de **développement fœtal**.

- Dans le détail, les **voies génitales femelles** (figures 44-46) comprennent :
  - 1/ Les **trompes de FALLOPE** (= **trompes utérines** = **oviductes**) qui sont des ***conduits reliant l'ovaire à la cavité utérine***. Elles comprennent un **pavillon**, ***structure évasée au contact de l'ovaire qui recueille l'ovocyte ovulé***. On appelle **ampoule** ***l'essentiel de la trompe ; c'est le lieu de la fécondation***.
  - 2/ L'**utérus** qui est un ***organe creux constituant le lieu du développement embryonnaire et fœtal***.
    - Sa **paroi** comprend fondamentalement **trois épaisseurs** (de la plus **externe** à la **proche** de la **cavité utérine**) :

- Le **périmétrium** (ou « ~~périmètre~~ » – *à éviter*) qui est une ***séreuse (mésothélium + tissu conjonctif)***.

  Rappelons que le mot « **mésothélium** » désigne ***l'épithélium d'une séreuse***.
- Le **myomètre** ou **myométrium** qui est une ***couche musculaire lisse constituant l'essentiel de la paroi utérine***. Ses **contractions** interviennent lors de la **parturition** (= ***mise base*** – que l'on nomme plutôt **accouchement** chez l'espèce humaine). ***Trois strates qui se différencient par l'orientation des myocytes lisses (et la densité de vaisseaux et de nerfs)*** le composent :
  - ✓ La **couche interne** (strate sous-vasculaire ou subendométriale) où ***les cellules musculaires sont circulaires et sont orientées vers les trompes***.
  - ✓ La **couche moyenne** (strate vasculaire) avec ***peu de myocytes et essentiellement les gros vaisseaux alimentant l'utérus***.
  - ✓ Le **couche externe** (strate supravsculaire) où ***les cellules musculaires sont longitudinales et parallèles à l'axe de l'utérus***.
- L'**endomètre** ou **endométrium**, ou encore **muqueuse utérine**, qui est la ***muqueuse au contact de la cavité utérine*** (figure 47).
  - ✓ Comme dans toute muqueuse, on y trouve un **épithélium** qui la **limite** ; cet **épithélium** est **unistratifié**.
  - ✓ ***L'essentiel de l'endomètre est constitué de tissu conjonctif*** (**stroma**) dans lequel se trouvent des **glandes utérines** qui sont des ***glandes tubuleuses limitées par un épithélium contenant des cellules cubiques sécrétrices qui prennent une organisation transversalement acineuse lors de la phase lutéale du cycle menstruel***.

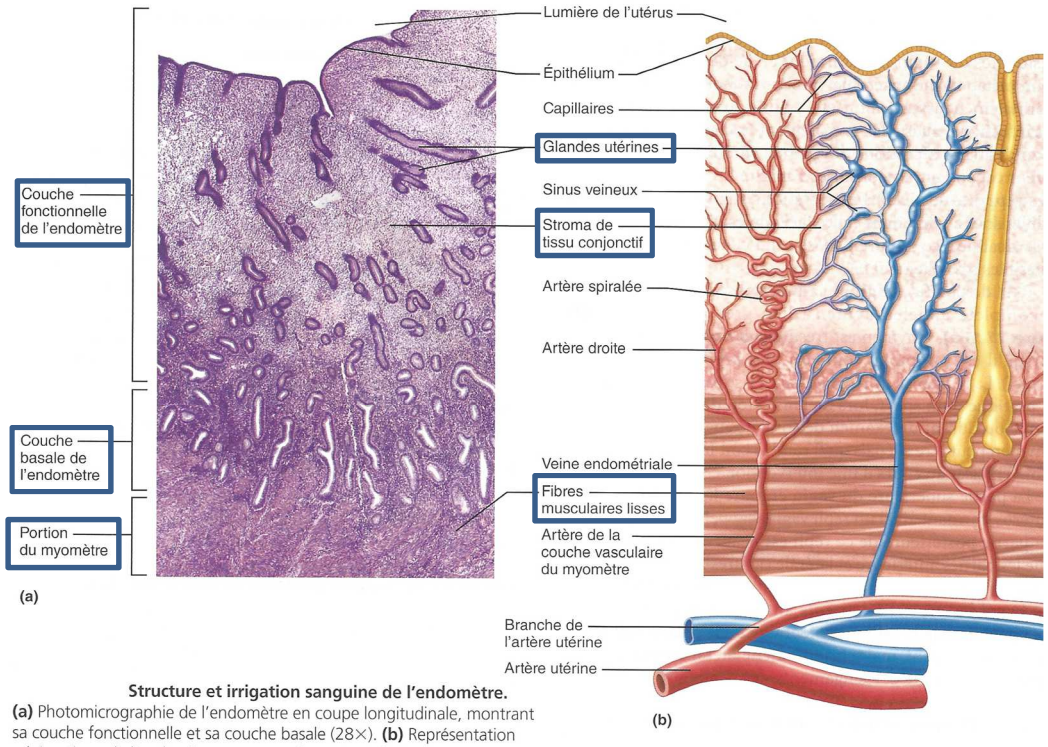
  Leur **sécrétion** est essentiellement constituée de **granules de glycogène** qui permettent la **nutrition du jeune embryon** en cas de **nidation** (= ***fixation sur l'endomètre d'un embryon précoce***).

  L'endomètre peut être divisé en **deux niveaux** :
  - Une **couche fonctionnelle** : c'est ***la partie au contact de la lumière ; c'est la plus épaisse et celle dont le stroma est le moins dense en cellules***. Cette couche est **édifiée au cours du cycle menstruel** et **se désagrège** lors des **menstruations (règles)** en l'**absence de nidation**.
  - Une **couche basale** : c'est ***la partie la plus profonde ; elle est plus fine que la précédente et son stroma est plus dense en cellules***. Cette couche est **pérenne** et assure la **mise en place** d'une **nouvelle couche fonctionnelle** après les menstruations.

En cas de **nidation**, la **couche fonctionnelle** de la muqueuse utérine **demeure** le temps de la **grossesse**.

- ➢ La ***partie basse évasée de l'utérus qui fait saillie dans le vagin*** s'appelle le col de **l'utérus** ou **cervix**. Cette structure comprend un **canal cervical*** qui ***relie le vagin et la cavité utérine et par où passent les spermatozoïdes après un rapport sexuel*** (ainsi que les jeunes lors de l'accouchement).

- 3/ Le **vagin** qui est un ***organe tubulaire creux et à paroi extensible où se réalise le rapport sexuel (copulation) et au fond duquel s'effectue le dépôt de sperme***.



Structure et irrigation sanguine de l'endomètre.
(a) Photomicrographie de l'endomètre en coupe longitudinale, montrant sa couche fonctionnelle et sa couche basale (28×). **(b)** Représentation schématique de l'endomètre, montrant les artères droites qui irriguent la couche basale et les artères spiralées qui irriguent la couche fonctionnelle. Les veines aux parois minces et les sinus veineux sont également représentés.

FIGURE 47. La muqueuse utérine et son organisation. D'après MARIEB & HOEHN (2015).

* Le **canal cervical** produit de la **glaire cervicale**, une ***substance remplie de glycoprotéines qui présente un pH légèrement basique favorable à la survie des spermatozoïdes et qui est plus ou moins dense en fonction des périodes du cycle menstruel***.
- Le **passage des spermatozoïdes** est notamment favorisé par une **glaire cervicale lâche** quelques jours **avant**, **pendant** et quelques jours **après l'ovulation**.
- Le reste du temps (**période inféconde** du cycle), le **maillage serré** de la glaire **restreint** considérablement **l'entrée des spermatozoïdes** ; la fonction de la glaire serait alors de **limiter les possibilités d'entrée des pathogènes** dans l'utérus.

c. Le vagin et la vulve, organes de la copulation

- Les organes permettant les **rapports sexuels** sont le **vagin** (figures 44-46) dont nous venons de parler et la **vulve** (figures 44) qui constitue ***l'appareil génital externe femelle***.
- La **vulve** (figure 44) comprend de l'extérieur vers le centre :
  - Des **replis de peau** : les **grandes lèvres** et les **petites lèvres**.
  - Des **orifices** : l'**orifice vaginal** et l'**orifice urinaire** (**méat urinaire**). L'orifice vaginal est plus ou moins obstrué par l'**hymen**, une ***fine membrane qui se déchire ou se détend lors des premiers rapports sexuels, tendant ensuite à s'effacer***.

Pour information

Lors des **rapports sexuels** chez la femme, la **vulve** et le **vagin** sont **lubrifiés**, bien que la **paroi vaginale** ne présente **pas de glandes**. La **lubrification** s'effectue à deux niveaux :

- À l'entrée du vagin, au **niveau vulvaire**, les **glandes vestibulaires** (ou **glandes de Bartholin**) (figure 44) sécrètent de la **cyprine**, un ***liquide muqueux de faible viscosité***. Il n'y **pas de vraies glandes annexes** chez la femme.

  Le **vestibule** est le nom de la ***zone située entre les petites lèvres où l'on trouve les orifices urinaire et génital***.

- Dans le **vagin**, il n'y a **pas de glandes sécrétrices**. La **lubrification** s'effectue en partie au moyen de la **cyprine** produite au **niveau de la vulve**, mais surtout par **transsudation** (= ***passage d'un liquide corporel au travers d'une paroi de l'organisme***) de **plasma sanguin filtré** par la **muqueuse vaginale** ; lors de l'**excitation sexuelle**, la **quantité de sang augmente** dans le vagin, ce qui **augmente son hydratation** par transsudation.

Enfin, notons que l'appareil reproducteur femelle des Mammifères présente une ***petite protubérance embryologiquement homologue du pénis (présentant un corps caverneux se gonflant de sang lors des rapports sexuels) en haut de la vulve*** qu'on appelle le **clitoris** (figure 56). Chez la femme, cet organe est impliqué dans le **plaisir sexuel**.

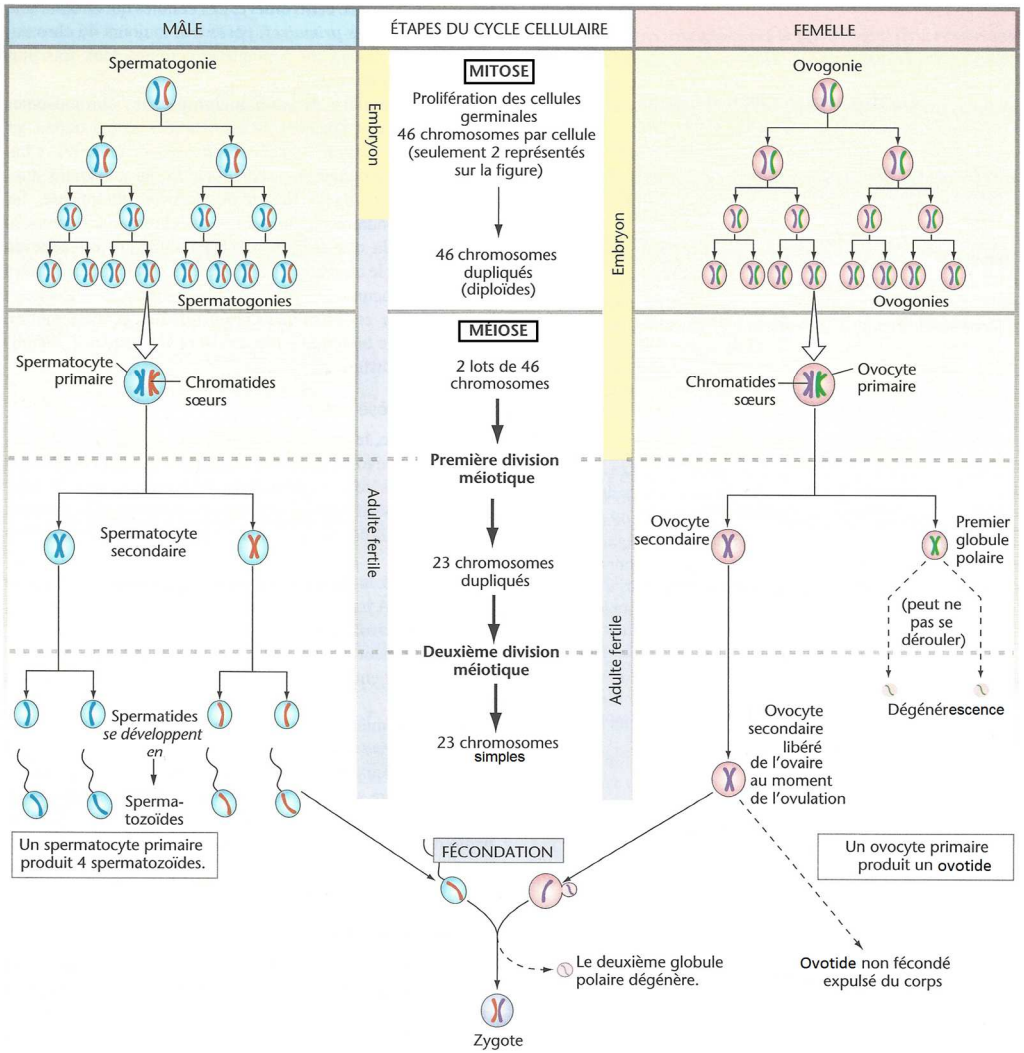
B. Les modalités de la gamétogenèse, quelques processus associés et la régulation de la fonction de reproduction

- La **gamétogenèse** désigne ***l'ensemble des processus qui permettent, à partir des cellules germinales, de produire des gamètes***. On parle de **spermatogenèse** dans le cas de la ***production de gamètes mâles*** et d'**ovogenèse** dans le cas de la ***production de gamètes femelles***.

1. La gamétogenèse, une étape qui comprend une prolifération mitotique des cellules germinales, leur accroissement et une maturation avec méiose

- Qu'il s'agisse des **gamètes mâles** ou des **gamètes femelles**, la **gamétogenèse** comprend **trois ou quatre étapes principales** au cours desquelles se déroulent les **deux types de divisions cellulaires** (figure 49-50) :
  - 1/ Une phase de **multiplication des cellules germinales (spermatogonies ou ovogonies) par mitoses** (figure 48). Des **différences** sont à noter entre **mâles** et **femelles** :
    - Cette multiplication mitotique intervient ***de la puberté jusqu'à la mort chez les Mammifères mâles, de manière continue***.
    - Cette multiplication mitotique intervient ***lors du développement embryonnaire chez les femelles puis la méiose est amorcée dans le fœtus*** : une **jeune femelle** naît ainsi, *non pas avec des ovogonies*, mais avec un stock d'**ovocytes I**.
  - 2/ Une phase d'**accroissement des cellules germinales** **précédant** la **méiose**.
    - Cette étape (qui a lieu en **interphase pré-méiotique**) est **peu importante** dans la **spermatogenèse**.
    - Cette étape est plus **importante dans l'ovogenèse** ; on assiste au **grossissement de l'ovogonie** qui accumule des **réserves** (surtout protéines et ARN – ***il y a peu de réserves vitellines chez les Mammifères*** dont l'ovocyte est qualifié d'**alécithe**).
  - 3/ La **maturation** au cours de laquelle se déroule la **méiose** qui ***permet de produire des cellules diploïdes à partir des cellules germinales***. Dans le cas de l'**ovocyte**, on assiste à son **grandissement** et l'**accumulation importante de réserves**.
    - ***Chez les mâles, la méiose donne quatre cellules-filles haploïdes*** qu'on appelle **spermatides**.
    - ***Chez le femelles, la méiose produit seulement un gamète femelle*** qu'on appelle **ovocyte II**. À chaque **division de méiose**, un **globule polaire** est émis : il s'agit d'une ***petite cellule éjectée lors d'une division de méiose femelle qui dégénère ensuite*** (figure 48).

Certains auteurs affirment toutefois que **le premier globule polaire peut subir une division mitotique** et que les cellules issues de cette mitose dégénérèrent ensuite.



Gamétogenèse. Par simplicité, la figure représente seulement une paire des 22 paires autosomales. Dans la mitose, tous les chromosomes se répliquent et se retrouvent dans de nouvelles cellules. Dans la méiose, les chromosomes se répliquent par eux-mêmes, mais chacun reste lié à sa copie en formant des chromatides sœurs.

FIGURE 48. Les divisions cellulaires dans la gamétogenèse.
D'après SILVERTHORN *et al.* (2007), modifié.

- Une ***cellule germinale qui s'engage dans la première division de méiose*** s'appelle un « **cyte I** », plus précisément un **spermatocyte I (= spermatocyte primaire = spermatocyte de 1er ordre)** si l'on est chez un **mâle** et s'appelle un **ovocyte I (= ovocyte primaire = ovocyte de 1er ordre)** si l'on est chez une **femelle**.
- Une ***cellule animale issue d'une première division de méiose et qui s'engage ensuite dans la deuxième division de méiose*** s'appelle un « **cyte II** », plus précisément un **spermatocyte II (= spermatocyte secondaire = spermatocyte de 2e ordre)** si l'on est chez un **mâle** et s'appelle un **ovocyte II (= ovocyte secondaire = ovocyte de 1er ordre)** si l'on est chez une **femelle**.

- 4/ Dans le cas des **gamètes mâles** : une ***différenciation des spermatides (cellules rondes) en spermatozoïdes fonctionnels*** qu'on appelle **spermiogenèse** (figure 49).

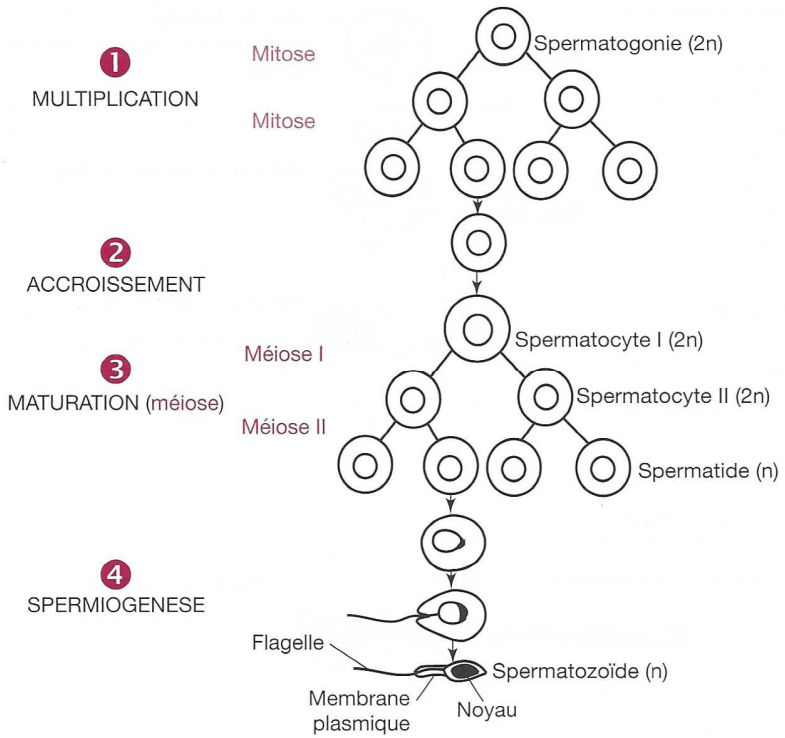


FIGURE 49. Les grandes étapes de la spermatogenèse.
D'après DENŒUD *et al.* (2011). *À produire par l'étudiant*.

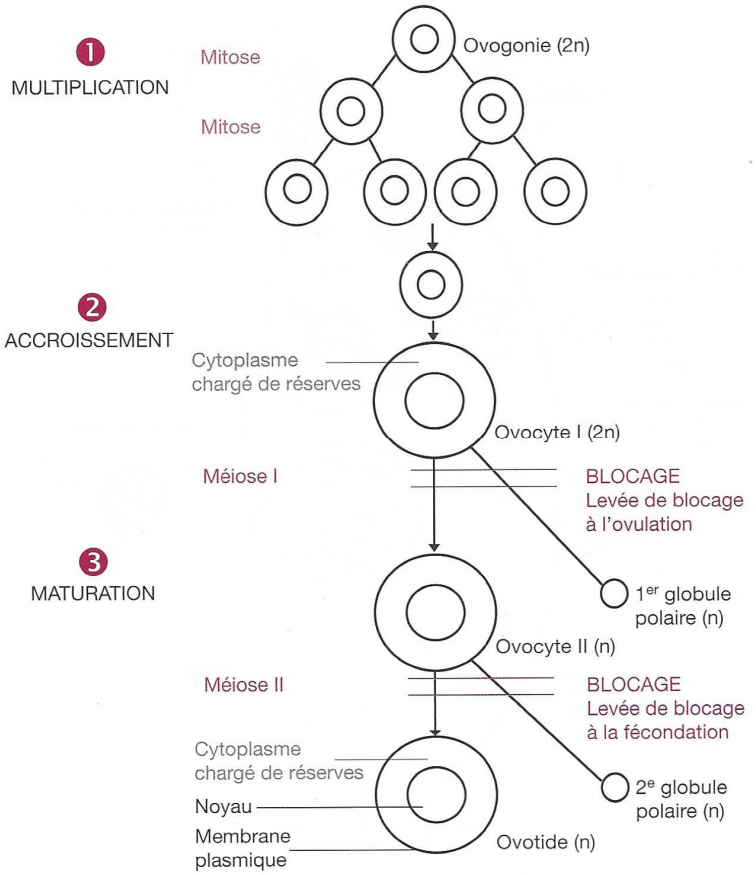


FIGURE 50. Les grandes étapes de l'ovogenèse.
D'après DENŒUD *et al.* (2011). *À produire par l'étudiant*.

2. Les modalités de la spermatogenèse

a. Un processus qui se déroule dans les tubes séminifères

- *Bien revoir et relire ce qui a été dit plus tôt dans le § A.2.b (page 29 : figure 43) qui est* ***à bien connaître***.

On notera la présence des **jonctions serrées** (notées « complexe jonctionnel » sur la figure 43) **entre les cellules de SERTOLI**. Celles-ci induisent l'existence d'une ***limite entravant le transport intercellulaire des substances plasmatiques présentes dans le liquide interstitiel vers la lumière des tubes séminifères et les cellules germinales en cours de spermatogenèse*** qu'on appelle **barrière hémato-testiculaire**. Cette barrière s'établit à la **puberté**, alors que la **spermatogenèse** se met en place.

b. Un processus testostérone-dépendant et continu qui se déroule de la puberté à la mort

- La **spermatogenèse**, **contrôlée** et **stimulée** par la **testostérone** produite par les **cellules de Leydig**, se met en place à la **puberté** sous l'effet d'une **hausse de la concentation plasmatique de testostérone** qui induit la mise en place en place des **caractères sexuels secondaires** et la **mise en fonctionnement** des **testicules**.
- Le processus est **continu** jusqu'à la mort.

c. Un processus en plusieurs étapes

- Nous l'avons vu plus haut, la **spermatogenèse** comprend **plusieurs étapes** (fondamentalement **quatre** : figure 49) qu'il convient de **décrire** un peu plus **précisément** (figure 51-52).

α. La multiplication mitotique des spermatogonies, un processus qui entretient le stock de cellules germinales

- Les ***cellules germinales indifférenciées présentes dans tube séminifère*** sont appelées **spermatogonies souches (ou spermatogonies A0)** ; elles sont **plaquées contre la lame basale** (figures 51-52).
- En microscopie, elles possèdent un **noyau ovale** d'**aspect légèrement poussiéreux**, c'est-à-dire à **chromatine finement dispersée** (voir le TP C2).
- Ces cellules subissent **régulièrement de <u>nombreuses mitoses</u>**, ce qui permet d'assurer le maintien d'un **stock de cellules germinales** au sein du **tube séminifère**.

Un **éjaculat** contenant ***plusieurs dizaines à plusieurs centaines de millions de spermatozoïdes***, cette **multiplication** est **indispensable**.

Remarque : les **spermatogonies A initiales** se forment lors du **développement embryonnaire précoce** à partir de **gonocytes primordiaux**.

- De temps à autres, quelques **spermatogonies souches** commencent à se rapprocher de la lumière, même si elles demeurent dans le **compartiment basal**. Ces cellules ***subissent plusieurs mitoses successives*** : on les appelle **spermatogonies A (A1 à A4)**.

Il existe aussi des **spermatogonies** dites **intermédiaires**… mais aucune importance à notre niveau.

β. L'accroissement et la maturation des cellules : l'engagement dans la méiose et la réalisation de la méiose produisant des spermatides

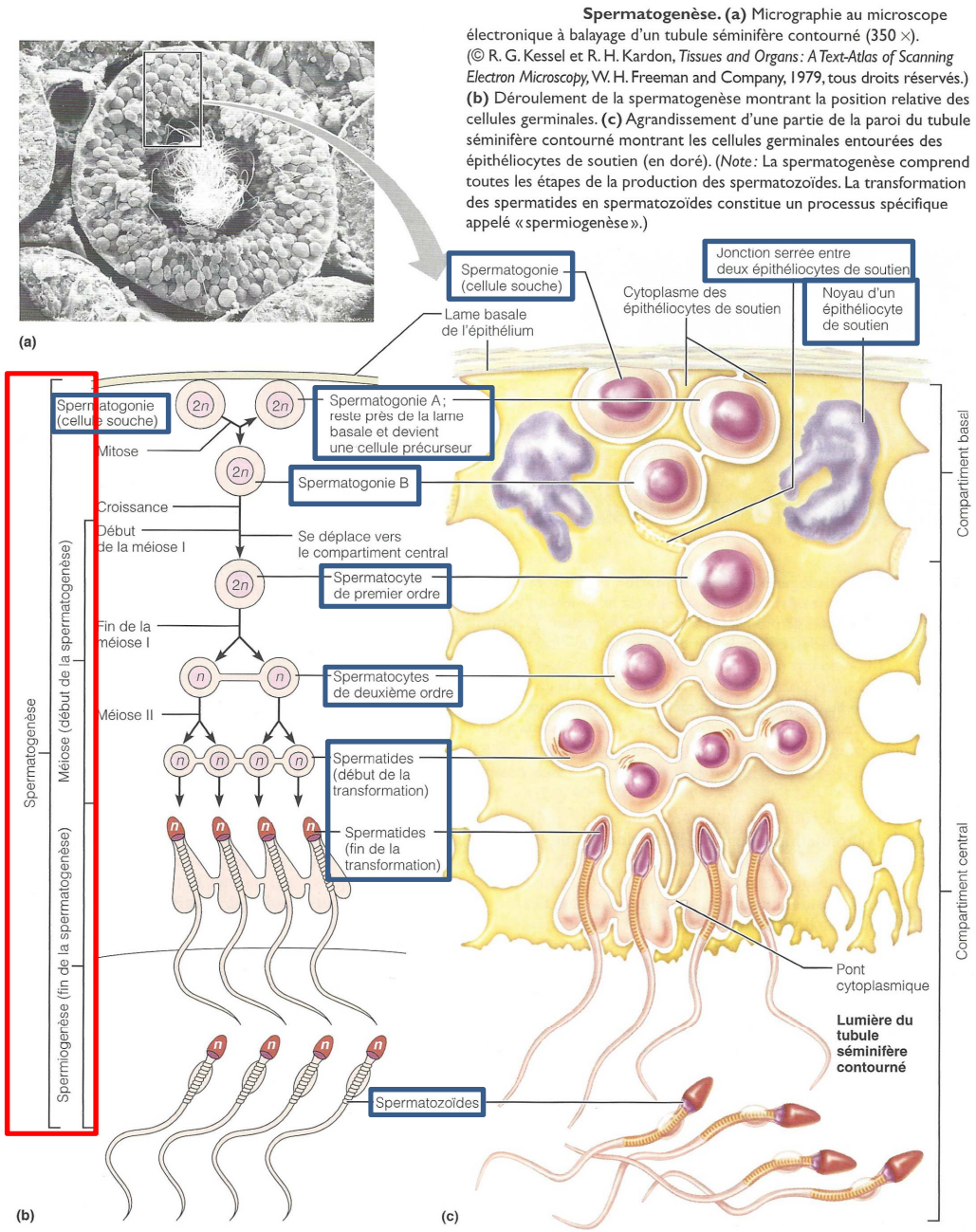
<u>Accroissement</u>

- Les ***spermatogonies qui s'apprêtent à s'engager dans la méiose et subissent un léger accroissement*** s'appellent des **spermatogonies B** dites aussi **croûtelleuses** : leur **noyau** est **plus arrondi** avec une **chromatine tassée** en **périphérie** du noyau (figures 51-52 + TP C2).

<u>Maturation (méiose)</u>

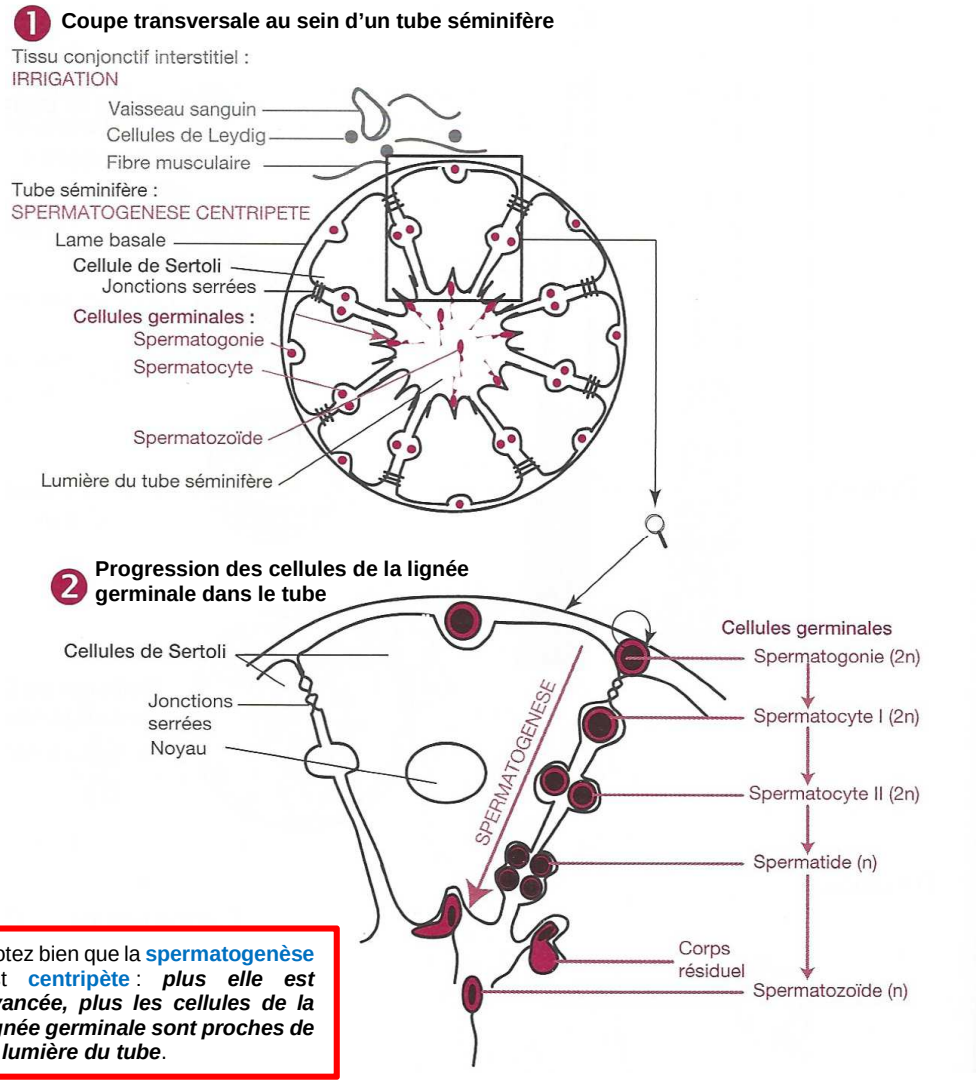
- Cette étape se déroule dans le **compartiment central** ; les **cellules de la lignée germinale** sont ainsi **protégées des fluctuations sanguines** par la **barrière hémato-testiculaire**.
- On peut retenir schématiquement les **étapes** suivantes (figures 51-52 + TP C2) :
  - ***1. Les spermatogonies s'engagent dans la méiose en prophase I***, devenant des **spermatocytes I**. La **prophase I** est l'étape **la plus longue de la méiose**.

Avec un peu de pratique, on peut **distinguer les différents stades de la méiose** en fonction de **l'état de la chromatine** sur une coupe microscopique. Un tel niveau d'expertise paraît toutefois exclu à votre niveau.



Spermatogenèse. (a) Micrographie au microscope électronique à balayage d'un tubule séminifère contourné (350 ×). (© R. G. Kessel et R. H. Kardon, *Tissues and Organs : A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, W. H. Freeman and Company, 1979, tous droits réservés.) **(b)** Déroulement de la spermatogenèse montrant la position relative des cellules germinales. **(c)** Agrandissement d'une partie de la paroi du tubule séminifère contourné montrant les cellules germinales entourées des épithéliocytes de soutien (en doré). (*Note :* La spermatogenèse comprend toutes les étapes de la production des spermatozoïdes. La transformation des spermatides en spermatozoïdes constitue un processus spécifique appelé « spermiogenèse ».)

FIGURE 51. <u>La spermatogenèse</u>. D'après MARIEB & HOEHN (2015).



Notez bien que la **spermatogenèse** est **centripète** : ***plus elle est avancée, plus les cellules de la lignée germinale sont proches de la lumière du tube***.

FIGURE 52. La spermatogenèse : vision simplifiée. D'après DENŒUD *et al.* (2011).

- ***2. Les spermatocytes I subissent la première division de méiose*** et deviennent des **spermatocytes II** (haploïdes).
- ***3. Les spermatocytes II subissent immédiatement la deuxième division de méiose*** et deviennent des **spermatides**, ***cellules haploïdes pourvues de n chromosomes simples et de forme initialement circulaire***.

Pour bien **résumer l'évolution génétique des cellules de la lignée germinale** lors de la **spermatogenèse**, on peut proposer la figure 53.

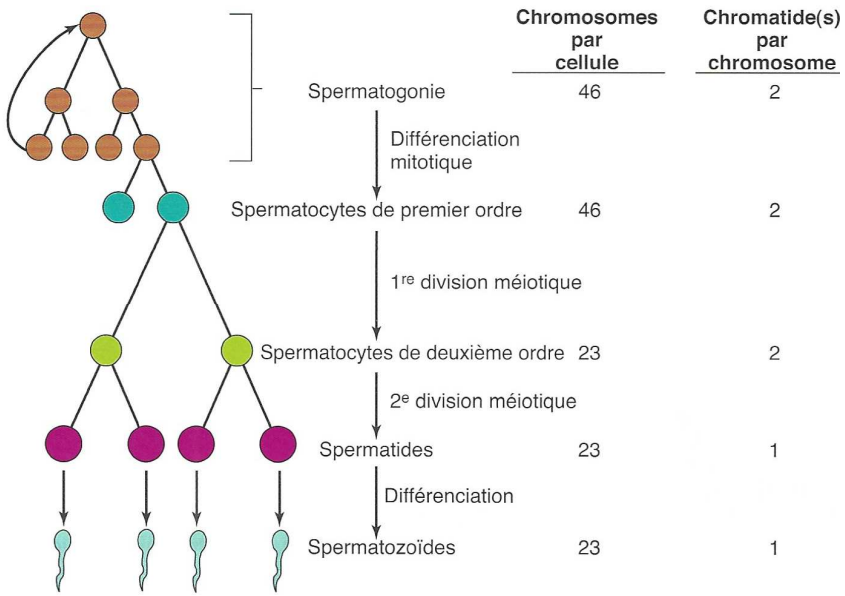


FIGURE 53. Aspects génétiques de la spermatogenèse. D'après VANDER *et al.* (2013).

γ. La spermiogénèse, différenciation des spermatides en spermatozoïdes

- La **spermiogenèse** (figures 54-55 – page suivante) désigne ***l'ensemble des mécanismes qui assurent la différenciation des spermatides en spermatozoïdes***. On y assiste notamment aux processus suivants :
  - La ***chromatine se condense très fortement*** et permet la ***réduction de la taille du noyau*** qui, de surcroît, **change** également de **forme**.
  - Le **flagelle**, ***portion très allongée et assurant in fine la motilité du spermatozoïde***, se met en place avec, entre autres, l'**axonème** en son sein. Il s'agit de ***l'assemblage cytosquelettique particulier du flagelle***.
  - L'**acrosome**, ***compartiment issu de la fusion de vésicules golgiennes contenant des enzymes hydrolytiques*** (acrosine, hyaluronidase…) ***qui assureront la perforation de l'enveloppe pellucide lors de la fécondation***, se met également en place au-dessus du noyau.
  - La cellule ***acquiert une forme profilée*** par **élimination** et **évacuation** de **gouttelettes cytoplasmiques** (= **corps résiduels**) dans la **lumière du tube séminifère**.
  - Les **mitochondries se multiplient** et se concentrent dans la **pièce intermédiaire**.

- Des **ponts cytoplasmiques** ***relient les cellules issues d'une même spermatogonie B initiale par méiose*** (figure 51) mais ils sont généralement **difficiles à voir**.
- En **microscopie optique**, la **chromatine des spermatides jeunes** apparaît comme **dispersée** et les cellules se situent encore **dans la masse de l'épithélium**.
- À mesure qu'elles **se différencient**, les spermatides **changent de forme** et **se profilent** ; la **chromatine** se **condense** sous forme de **virgules** et les **flagelles** se mettent en place.

À l'issue de la spermiogenèse, les spermatozoïdes ne sont doués ni de motilité, ni de pouvoir fécondant.

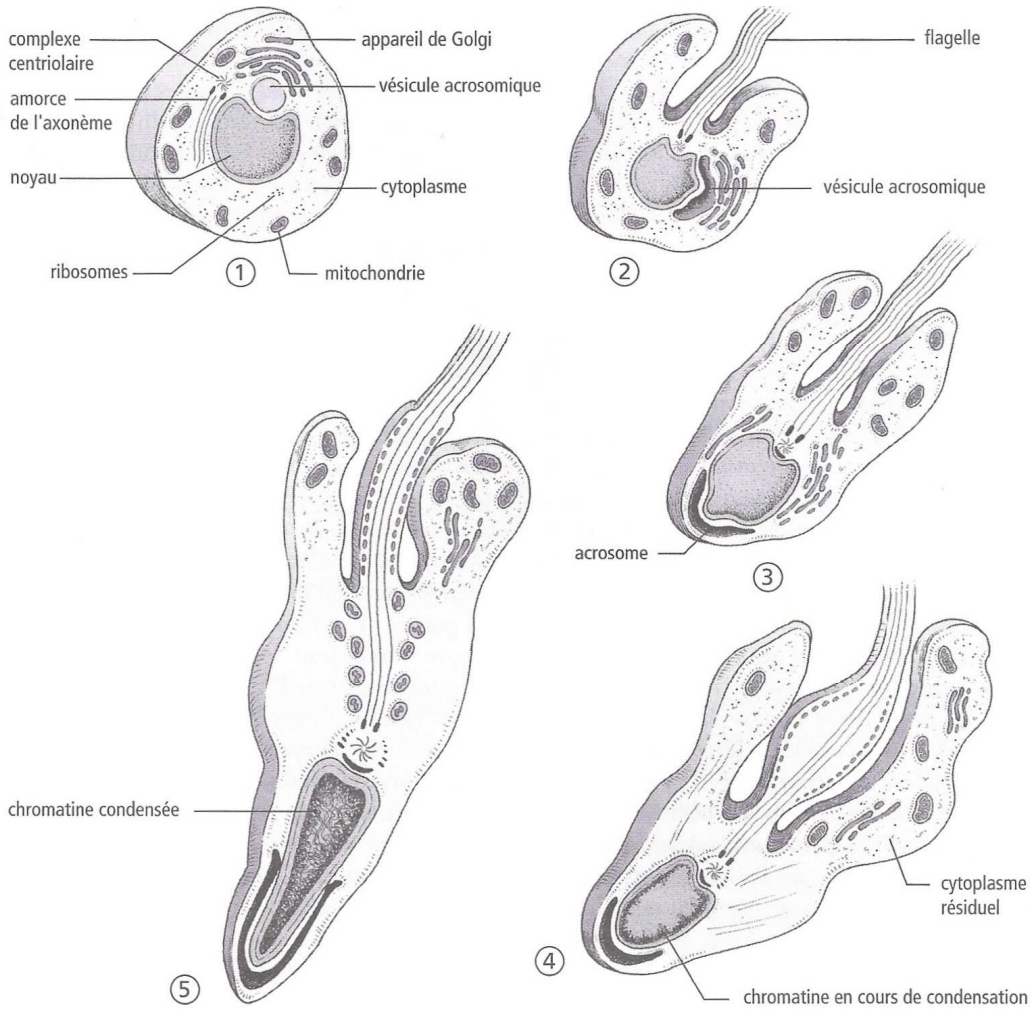


FIGURE 54. La spermiogenèse : vision précise (cas du Rat).
D'après SALGUEIRO & REYSS (2002).

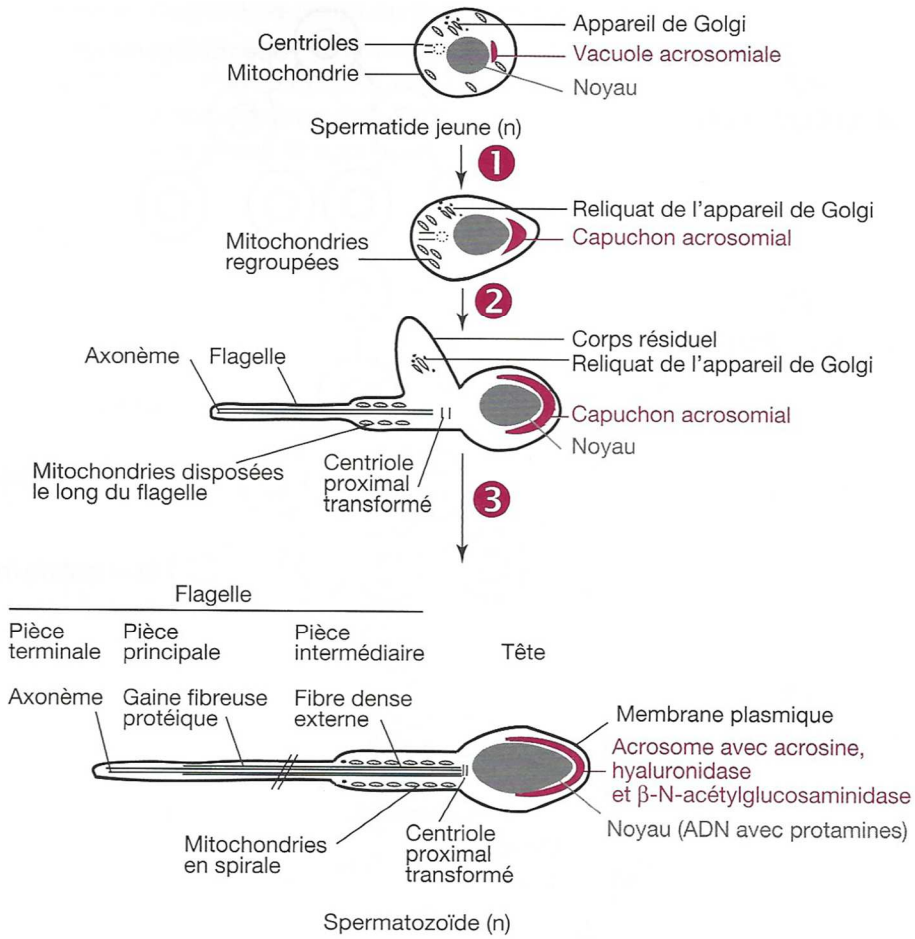


FIGURE 55. La spermiogenèse : vision simplifiée. D'après DENŒUD *et al.* (2011).
À produire par l'étudiant.

Pour aller plus loin sur la ***spermatogenèse*** *et comprendre les* ***lames histologiques*** *:*
La notion de ***cycle spermatogénétique*** *(encadré G).*

Encadré G Cycle spermatogénétique et stades spermatogénétiques

Au-delà du programme : pour information – d'après mon cours de L2

➢ Les **spermatogonies subissent un *ensemble d'étapes nombreuses qui les conduit à devenir des spermatozoïdes***. On les regroupe sous le terme de **cycle spermatogénétique**.

➢ **À un moment donné et parallèlement, au sein d'un même tube séminifère, cohabitent plusieurs générations de cellules spermatogénétiques**. En observant une coupe de testicule, on peut dénombrer **quatre *types principaux (six dans le détail) d'associations de cellules spermatogénétiques*** qu'on appelle **stades spermatogénétiques**. *Le cycle spermatogénétique est donc une notion qui s'appréhende par l'observation d'un ensemble de tubes séminifères.*

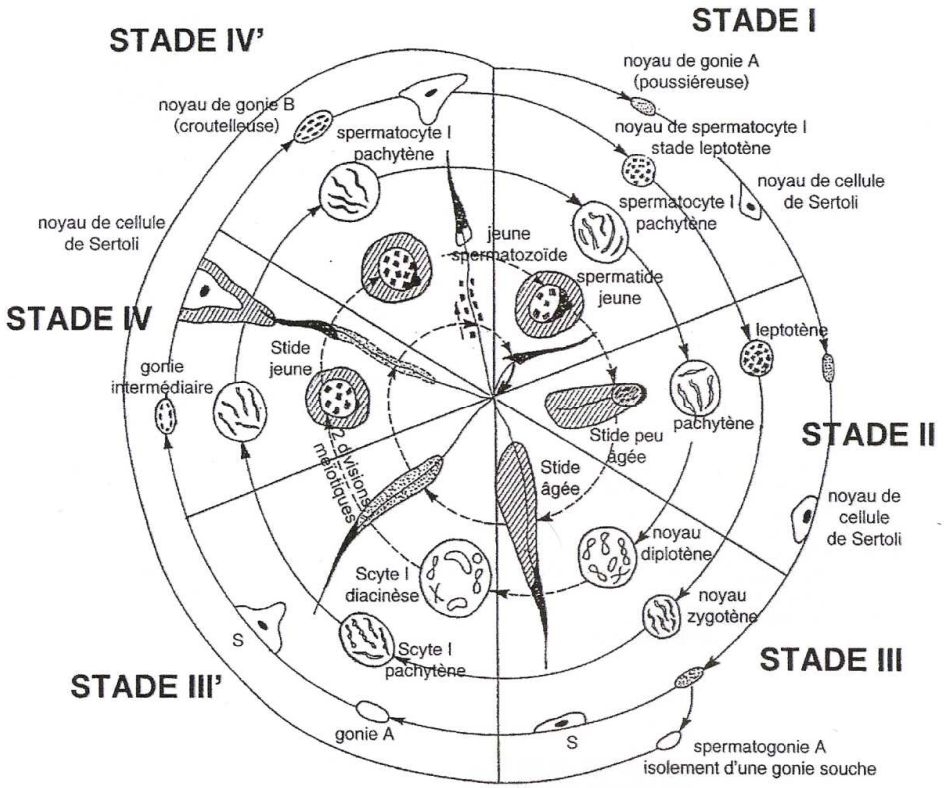


FIGURE a. Les cycles spermatogénétiques chez le Rat. Source inconnue, d'après un vieux polycopié de TP de l'Université de Nantes ayant traversé les générations d'enseignants. S : SERTOLI.

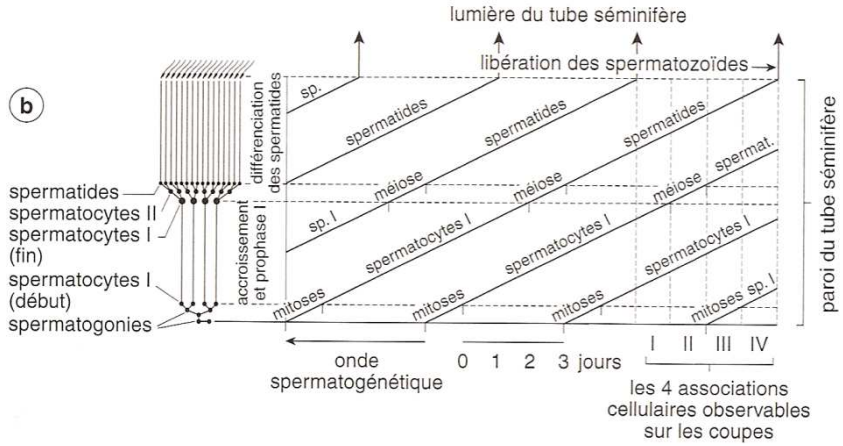


FIGURE b. Les cycles spermatogénétiques chez le Rat.
D'après RIEUTORT (1999).

δ. Et après la spermatogenèse ? Quelques remarques sur le devenir des spermatozoïdes

i. Le transit dans les voies génitales masculines puis féminines

- La ***sortie des spermatozoïdes des testicules qui atteignent les épididymes*** peut être appelé **spermiation**. Ils se déplacent grâce aux **contractions des cellules péritubulaires** et à la **ciliature** que l'on trouve dans le ***rete testis*** et les **épididymes**. Comme nous l'avons dit plus haut, le **temps de séjour des spermatozoïdes** y est très **variable** mais est en moyenne d'une **vingtaine de jours**.

Les parois du ***rete testis***, des **canaux efférents** et de l'**épididyme** sont limitées côté lumière par un ***épithélium unistratifié de type plutôt cubique***.
- Le ***rete testis*** est constitué de ***fins tubes uniquement remplis de cellules cubiques (analogues à des cellules de SERTOLI) et « noyés » dans du tissu conjonctif***. Des **cellules contractiles** situées dans le **conjonctif** permettent l'avancée de spermatozoïdes.
- Les **canaux efférents** et le reste de l'**épididyme** sont ***composés d'un épithélium unistratifié d'allure plutôt cubique, à forte activité sécrétoire, et présentant une ciliature nette impliquée dans la mise en mouvement des spermatozoïdes***. Toutes les cellules ne sont toutefois pas ciliées. En périphérie de cet épithélium, des ***cellules musculaires lisses à noyau aplati*** sont détectables, formant, dans la **partie terminale** de l'**épididyme**, une **véritable musculeuse nette** et de **plusieurs couches cellulaires**.

- Lors d'une **éjaculation**, les **spermatozoïdes** sont projetés à **très haute vitesse** dans le reste des **voies masculines (canaux déférents, urètre)** puis, se mêlant au **liquide séminal expulsé conjointement**, ils terminent dans les **voies génitales féminines**. Les **mouvements des spermatozoïdes** et du **sperme** sont permis par la **contraction de cellules musculaires lisses situées au sein des voies génitales masculines** et la contraction de **muscles squelettiques pubiens**.

NB Sperme = spermatozoïdes + liquide séminal

ii. L'acquisition de la motilité et du pouvoir fécondant

➢ ***L'acquisition de la motilité des spermatozoïdes***

- La **motilité des spermatozoïdes** est acquise lors de leur **passage dans l'épididyme** dont les **sécrétions** permettent à la fois leur **nutrition** et cette **motilité progressive**.

➢ ***L'acquisition du pouvoir fécondant des spermatozoïdes***

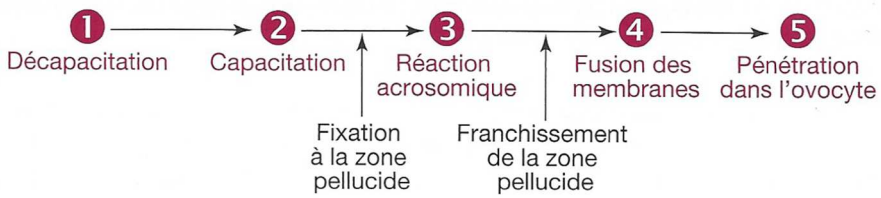


FIGURE 56. L'acquisition du pouvoir fécondant par les spermatozoïdes et la fécondation.
D'après DENŒUD *et al.* (2011). *À produire par l'étudiant.*

- Le **pouvoir fécondant** des spermatozoïdes est **progressivement acquis** à différents niveaux (figure 56) :
  - Dans les **tubes séminifères** et l'**épididyme**, les **sécrétions du liquide tubulaire** comprennent des **glycoprotéines inhibitrices** qui ***masquent les molécules de la membrane plasmique des spermatozoïdes assurant la reconnaissance et l'adhésion à l'enveloppe pellucide de l'ovocyte*** : c'est la **décapacitation**.

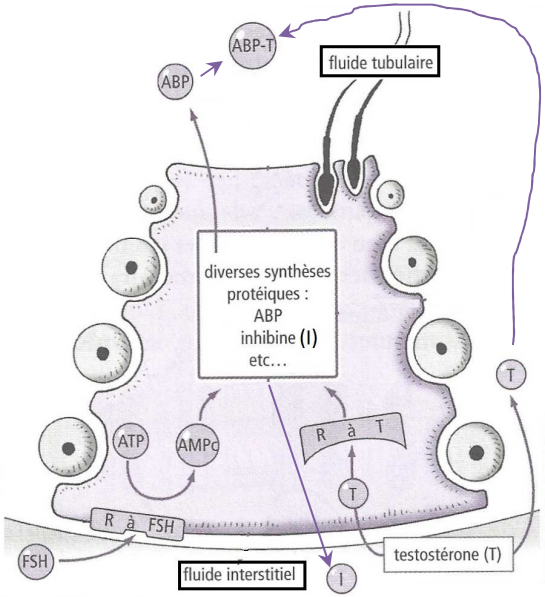
Ce **masquage** assurerait la **protection des spermatozoïdes** contre les **agressions physico-chimiques** des **voies génitales mâles et femelles**, et préviendrait la **libération prématurée des enzymes acrosomiales**.

  - Le ***démasquage des récepteurs de la membrane plasmique des spermatozoïdes*** constitue la **capacitation** (au sens strict). Celui-ci s'opère par **dilution du liquide séminal** dans les **voies génitales femelles** et aussi sous l'effet de la **glaire cervicale** et des sécrétions de la **muqueuse utérine**.
  - Le **spermatozoïde** est alors en capacité d'effectuer la **réaction acrosomiale**, c'est-à-dire la ***libération des enzymes de l'acrosome suite à la reconnaissance de la zone pellucide***. Il est alors pleinement **fécondant**.

d. Un processus qui fait intervenir les cellules de SERTOLI (= cellules de soutien, cellules nourricières), des cellules épithéliales aux fonctions variées

Dans les **tubes séminifères**, l'essentiel de **l'épithélium de la paroi** est formé de **cellules de SERTOLI**, aussi appelées **cellules de soutien** ou **cellules nourricières** même si ces expressions sont réductrices car elles ne couvrent pas l'intégralité des fonctions de ces cellules. Ces cellules présentent un ***noyau volumineux qui semble, en microscopie, proche de la base de la paroi des tubes et présentent toujours un nucléole net***.

- Les principales **fonctions des cellules de SERTOLI** sont :
  - Un **rôle de soutien**, ces cellules constituant **l'essentiel de l'épithélium séminifère** – *lequel est donc considéré par certains auteurs comme « unistratifié », mais il faut alors faire fi des cellules de la lignée germinale*.
  - L'**élaboration** de la **barrière hémo-testiculaire** qui ***assure une étanchéité entre liquide interstitiel de composition plasmatique et liquide tubulaire dans lequel baignent les cellules en cours de spermatogenèse***.
  - Le **nourrissage des cellules de la lignée germinale**.
  - La **production du liquide luminal** par **filtration du liquide interstitiel** et **libération de composés variés**.
  - La **phagocytose** des **spermatozoïdes défectueux**.
  - *En **réponse** à la **testostérone** et à la **FSH hypophysaire** :*
    - La **production** de la **protéine de liaison des androgènes** ou **ABP** (*Androgen Binding Protein*), ***protéine sécrétée dans le liquide luminal et fixant la testostérone, ce qui augmente localement très fortement sa concentration*** (figure 56*bis*).
    - La sécrétion d'**inhibine**, une ***hormone peptidique qui rétro-inhibe la sécrétion hypophysaire de FSH*** (figure 56*bis*).
    - La production et la **sécrétion d'agents paracrines** qui stimulent la **spermatogenèse**.



Contrôle de l'activité de la cellule de Sertoli par la testostérone et la FSH. R : récepteur hormonal.

FIGURE 56*bis*. Contrôle de l'activité d'une cellule de SERTOLI.
D'après SALGUEIRO & REYSS (2002), modifié.
Les flèches indiquent des déplacements de molécules.

e. En guise de bilan : quelques caractéristiques du spermatozoïde

- On peut noter **trois parties dans le spermatozoïde** (figure 57) : **tête**, **pièce intermédiaire**, **flagelle**.
- **Tête** : présence d'un **noyau avec génome haploïde hautement condensé** + **acrosome** (***vésicule remplie d'enzymes capables de digérer les enveloppes protectrices de l'ovocyte***).
- **Pièce intermédiaire** : à la base **centrosome** sur lequel se fixe l'**axonème** (***structure cytosquelette à l'origine de la motilité de la cellule*** : cf. encadré H) + nombreuses **mitochondries** permettant la production d'**ATP** (présence de **fructose** dans le sperme).

L'organisation de l'axonème doit être connue (encadré H) et doit pouvoir être repérée et interprétée sur une électronographie (figure 58).

- **Flagelle** : **essentiellement constitué de l'axonème** (figure 58 – page suivante) *dont le fonctionnement doit être compris et connu par les étudiants (y compris l'origine de la flexion du flagelle)* + **à savoir schématiser** (encadré I).

  [Pour information] **Gaine fibreuse** : *gaine de filaments intermédiaires (kératines…) constituant une armature rigide limitant les mouvements de cette zone.*

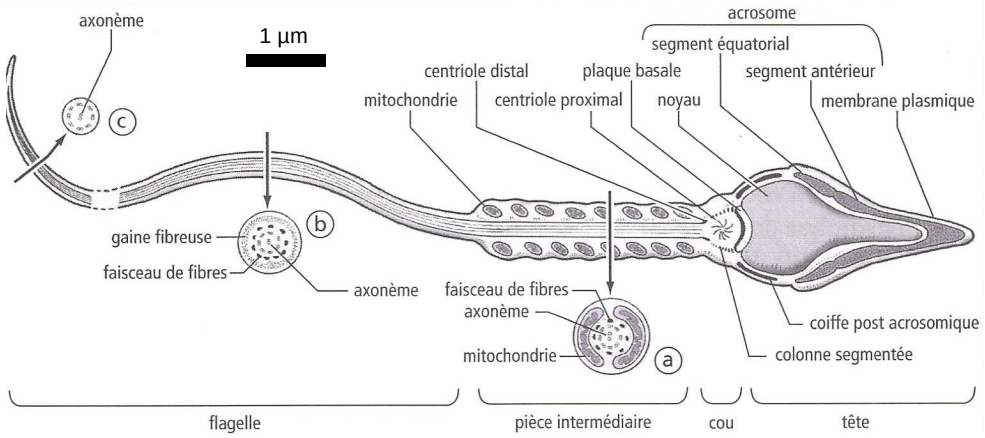


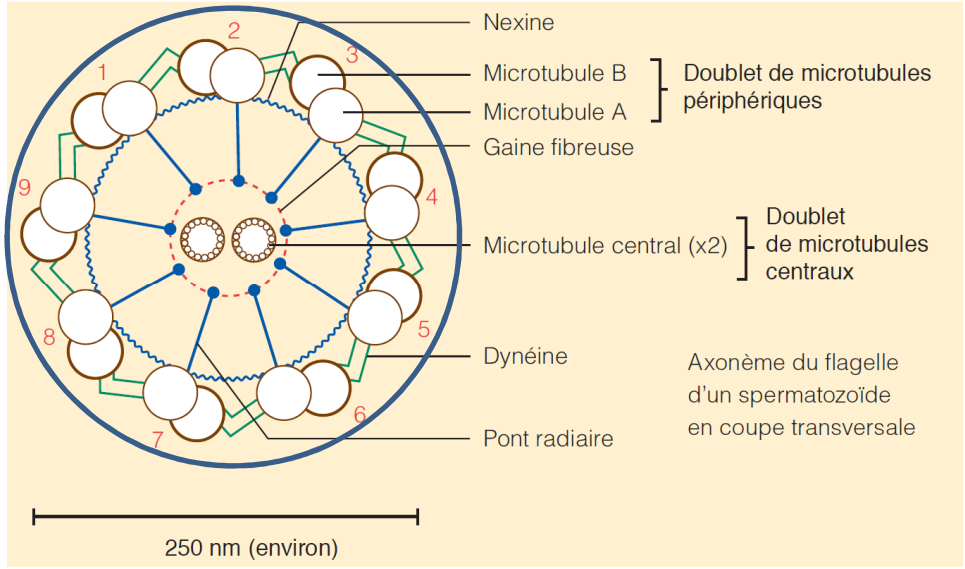
FIGURE 57. Spermatozoïde de Mammifère (pièce terminale écourtée).
D'après SALGUEIRO & REYSS (2002). *À produire par l'étudiant.*

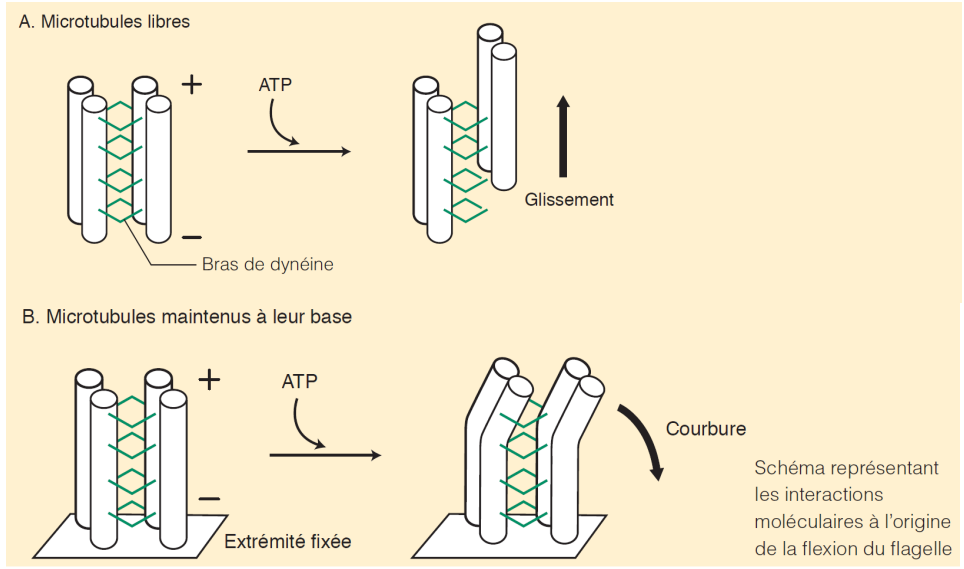
Encadré H La motilité du spermatozoïde

D'après SEGARRA et al. (2014)

Les spermatozoïdes sont des cellules motiles (qui se déplacent seules) grâce au fonctionnement de leur flagelle. Celui-ci renferme un axonème constitué de 9 doublets de microtubules périphériques reliés les uns aux autres par des bras de dynéine (moteur moléculaire) et reliés à un doublet de microtubules centraux par d'autres protéines.

L'hydrolyse de l'ATP permet « la marche » des bras de dynéine sur les microtubules ; or comme ceux-ci sont fixés à leur base (ponts de nexine), ces mouvements entraînent la flexion du flagelle. Les mouvements répétés de flexion du flagelle permettent la propulsion du spermatozoïde.





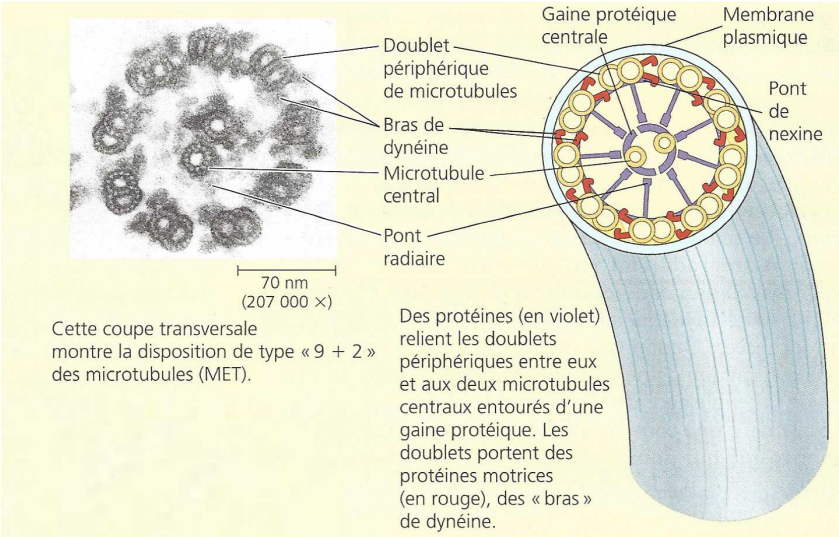


FIGURE 58. Électronographie (MET) au niveau de la pièce terminale du spermatozoïde et son interprétation montrant l'organisation d'un axonème eucaryote.
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

3. Les modalités de l'ovogenèse et le fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur féminin

On s'intéresse ici fondamentalement à l'espèce humaine.

- À partir de la **puberté**, **l'appareil reproducteur féminin** présente un **fonctionnement cyclique** qui se décline à plusieurs niveaux :
  - La **production de gamètes** par **l'ovaire** (**gamétogenèse**)
  - La **production d'hormones par l'ovaire** (**activité endocrine**) – surtout examinée dans la partie 4.
  - L'évolution de la **muqueuse utérine** qui se renouvelle, se préparant à accueillir un **éventuel embryon** à chaque cycle.
  - L'évolution de la **glaire cervicale** – *qui correspond probablement à ce que le programme appelle « transformations vaginales »*.

> *Contrairement à ce que croient beaucoup de personnes à l'heure où la prise de pilule est très répandue (y compris chez les adolescentes et les jeunes filles qui la prennent souvent avant d'avoir un cycle réglé)*, **la durée d'un cycle menstruel est très variable d'un individu à l'autre**. En Occident, on admet qu'un cycle dure **en moyenne 28 jours** (mais cela peut être réduit ou augmenté d'une semaine, voire parfois plus !).
> De même, au sein du cycle, la **durée de la phase folliculaire** et de la **phase lutéale** n'est **pas toujours équivalente**, même si là encore, on considérera par commodité un cycle typique où chaque phase dure 14 jours.

a. Les aspects ovariens du fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin : la production cyclique d'ovocytes II au sein de follicules

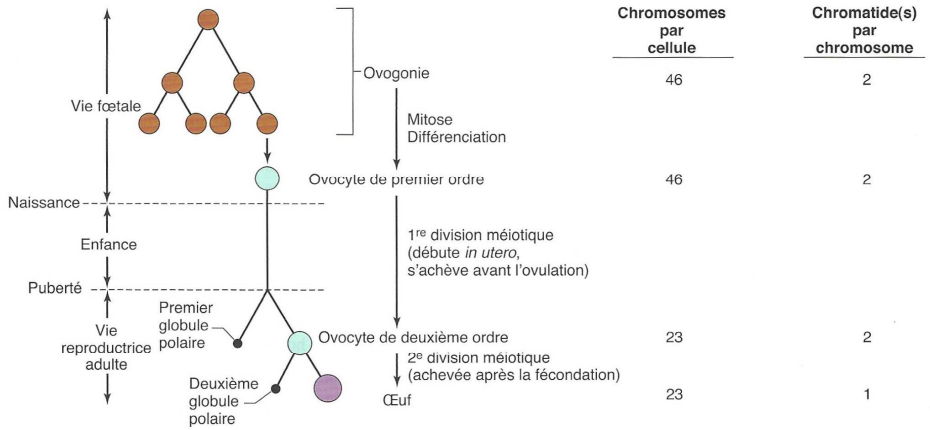
α. La production de gamètes femelles ou ovogenèse

- Voir figures 59-60.

i. La multiplication mitotique des cellules germinales femelle (ovogonies) lors du développement embryonnaire

- Les **ovogonies** se forment lors du **développement embryonnaire** à partir de **gonocytes primordiaux** **indifférenciés** et **se multiplient par mitoses** lors des **phases précoces du développement embryonnaire**.

ii. Un accroissement caractérisé par une accumulation de réserves, une entrée précoce en méiose et un blocage en prophase I de méiose (stade diplotène)

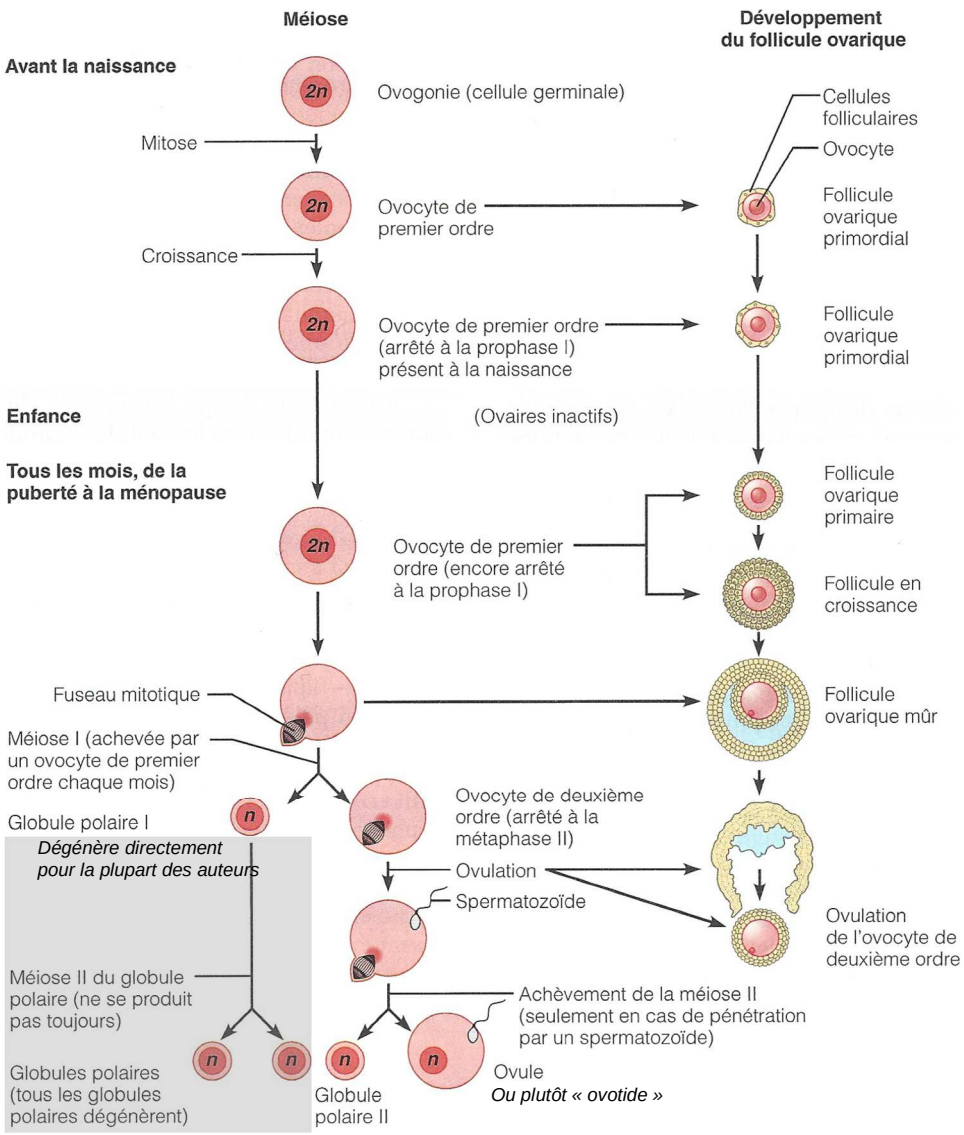


Résumé de l'ovogenèse. Comparez à ce qui se passe chez l'homme. L'ovocyte de deuxième ordre (ou ovule) est l'objet de l'ovulation et n'achève pas sa deuxième division méiotique tant qu'il n'est pas pénétré par un spermatozoïde (fécondé). Ainsi, sur le plan sémantique, l'ovule ne devient un œuf qu'après la fécondation. Notez que chaque ovocyte de premier ordre ne donne qu'un ovocyte de deuxième ordre qui, à son tour, ne donne qu'un œuf.

FIGURE 59. L'ovogenèse : aspects génétiques. D'après VANDER *et al.* (2013).

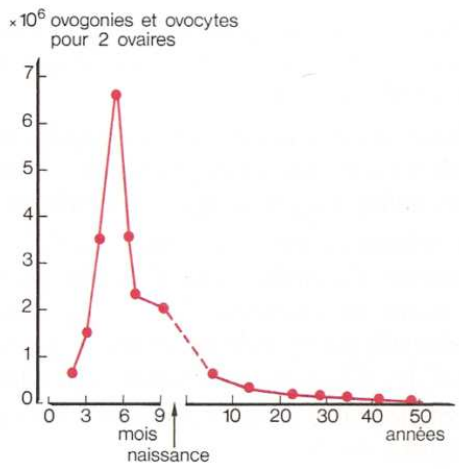
- Les **ovogonies** entrent dans une différenciation en **ovocytes I (= ovocytes de premier ordre)** toujours lors du développement embryonnaire (figure 59-60) : les cellules **s'engagent** dans la **méiose** et restent **bloqués en prophase I (stade diplotène)** de méiose. Ils resteront dans cet été **jusqu'à quelques heures avant l'ovulation**. Il s'agit d'un **premier stade de blocage** de **méiose** (figure 60).
- Ils ***s'entourent de quelques cellules épithéliales dites folliculaires et se situent à la périphérie de l'ovaire, sous l'albuginée***. L'ensemble forme un **follicule primordial**.

> - **Une femelle mammifère naît avec un stock de follicules primordiaux et donc d'ovocytes I bloqués en prophase I** (mais il n'y a plus aucune ovogonie non engagée dans la méiose à la naissance) (figure 61).
> - Ce stock décroît avant la naissance (lors du développement embryonnaire) et continue ensuite de diminuer avec les années (figure 61) à cause de l'**atrésie folliculaire** : ***un certain nombre de follicules dégénère spontanément ou encore certains follicules commencent leur maturation à chaque cycle mais finissent par dégénérer avant maturité***.
> - Dans l'espèce humaine, une fille **naît** avec environ **400 000 ovocytes I** (*chiffre très variable selon les auteurs !*) dans des **follicules primordiaux** (figure 61). **Seuls 400 ovocytes en moyenne seront ovulés dans la vie d'une femme**. Pourtant, il ne reste que **quelques centaines de follicules primordiaux** lors de la **ménopause** (= ***cessation de l'activité reproductrice femelle, notamment la fin de la production de gamètes et d'hormones femelles*** – vers **50 ans** en moyenne dans l'espèce humaine, avec là encore de très **fortes disparités entre individus**) (figure 61). ***Tous les autres follicules auront subi une atrésie***.



Ovogenèse. À gauche, schéma de la méiose. À droite, corrélation avec le développement du follicule ovarique et l'ovulation.

FIGURE 60. Ovogenèse et folliculogenèse.
D'après MARIEB & HOEHN (2015).



Évolution du nombre d'ovocytes en fonction de l'âge dans l'espèce humaine. La réserve initiale est constituée très précocement, avant la naissance, et elle s'épuise au fur et à mesure que l'individu prend de l'âge. À la ménopause, le stock initial est à peu près épuisé.

FIGURE 61. Évolution du nombre d'ovocytes au cours de la vie d'une femme.
D'après RIEUTORT (1999).

- **Chaque mois** (chez la **femme**) ou à la **période de reproduction** (chez d'**autres Mammifères**), **un certain nombre d'ovocytes I** subissent une **accumulation de réserves** (ARN, un peu de vitellus) et un **grandissement**, en parallèle d'une **évolution folliculaire** (voir β).
- Dans **l'espèce humaine**, **un seul ovocyte poursuivra son évolution à terme, les autres régressant** (sauf cas rare de double ovulation).

iii. Une maturation caractérisée par le déroulement de la méiose I et de la méiose II jusqu'en métaphase aboutissant au gamète femelle (et à un 1er globule polaire)

- **Quelques heures avant l'ovulation** (cas de la femme) (ou même après chez certaines espèces, comme chez la Chienne), **l'ovocyte I termine sa première division de méiose**, devant un **ovocyte II** (**ovocyte de second ordre**), puis **s'engage immédiatement dans la deuxième division de méiose** qui est menée jusqu'au stade **métaphase II** (figure 60). Notons que la **première division de méiose** s'accompagne de ***l'expulsion d'une très petite cellule haploïde appelée à dégénérer rapidement*** (après avoir subi la méiose II pour certains rares auteurs) qu'on appelle **premier globule polaire** (figure 60).
- L'**ovocyte II bloqué en métaphase II** est la ***cellule haploïde qui subira l'ovulation (= libération dans les voies génitales femelles) puis la fécondation***. Il s'agit donc du **gamète femelle**, bien que la **méiose** soit **inachevée** (figure 60). C'est le **second stade de blocage** de la **méiose**.

Chez certaines espèces de Mammifères, c'est un ovocyte I qui est ovulé et les deux divisions de méiose se déroulent après fécondation.

iv. Une maturation qui s'achève lors de la fécondation avec la fin de la méiose II produisant un ovotide (et un 2nd globule polaire), la méiose étant asymétrique

- En **l'absence de fécondation**, l'**ovocyte II dégénère** en quelques jours.
- En cas de fécondation, la **pénétration** du ***noyau du spermatozoïde*** (**pronucléus mâle**) dans l'ovocyte II engendre la **fin de la méiose II** de ce dernier qui expulse alors un **second globule polaire** appelé également à **dégénérer** en quelques heures à quelques jours (figure 60). Le ***noyau du gamète femelle*** peut alors être appelé **pronucléus femelle**. On peut appeler **ovotide** le ***gamète femelle ayant achevé sa méiose*** (figure 60).

On peut aussi parler d'**ovule** mais certains auteurs réservent ce terme aux ***gamètes femelles ayant terminé leur méiose avant la fécondation*** (comme chez l'Oursin), ce qui n'est **pas le cas** chez les **Mammifères** où il n'y a donc pas de vrai ovule.

On notera que, lors de la **production des gamètes femelles**, la **méiose** est :
- **Asymétrique** : lors de la **première division**, il y a production d'un **ovocyte I massif** et **d'un 1er globule polaire très réduit** appelé à **dégénérer**. De même, lors de la **deuxième division**, il y a production d'un **ovotide massif** et d'un **2nd globule polaire** appelé également à **dégénérer**.
- **Discontinue** : il existe **deux stades de blocage** de la méiose.

β. L'évolution des follicules ovariens au cours du cycle menstruel

i. La notion de follicule ovarien (et de corps jaune)

- On appelle **follicules ovariens** les ***structures comprenant des ovocytes situés dans les ovaires et qui peuvent subir une évolution menant à la libération des ovocytes II***.
- Le ***reste d'un follicule après ovulation qui subit également une évolution*** s'appelle **follicule rompu** ; il évolue rapidement en **corps jaune**.

ii. La notion de cycle menstruel ovarien : phase folliculaire, ovulation, phase lutéale

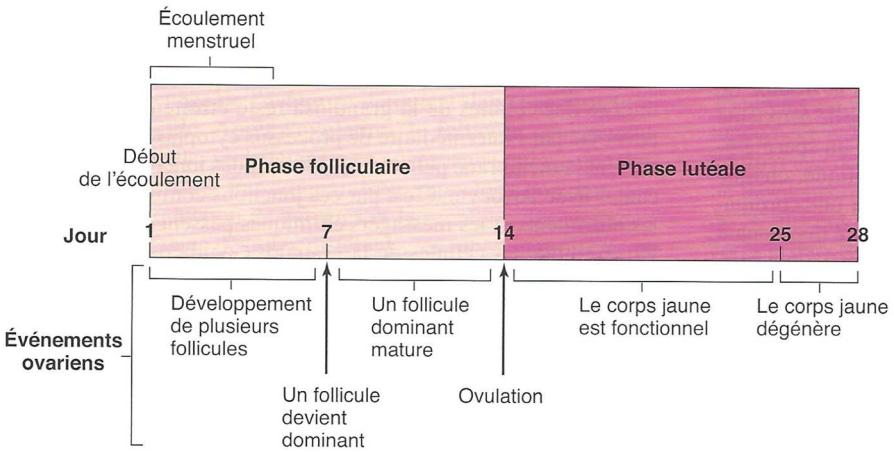


FIGURE 62. Cycle ovarien chez la femme dans le cas d'un cycle de 28 jours à phases équivalentes (règles signalées). D'après VANDER *et al.* (2013).

- On appelle **cycle menstruel** ***l'ensemble des modifications cycliques de l'appareil reproducteur féminin dans l'espèce humaine***. Quoi que de durée très variable en fonction des individus, on présente souvent un **cycle typique de 28 jours** – sur lequel se fondent d'ailleurs les **pilules contraceptives**.
- En lien avec **l'évolution des follicules lors du cycle**, on distingue classiquement (figure 62) :
  - La **phase folliculaire** avant l'ovulation : ***le follicule destiné à ovuler contient toujours l'ovocyte***. Cette phase dure **en moyenne la moitié du cycle** (mais là encore, ça peut varier) [moyenne 14 jours].
  - L'**ovulation**, ***événement ponctuel caractérisé par la libération de l'ovocyte II par le follicule*** [14e jour].
  - La **phase lutéale** (du lat. *luteus*, jaune) où l'on observe la ***présence d'un corps jaune qui se développe puis régresse en fin de cycle***. Cette phase dure **en moyenne la moitié du cycle** (ça peut varier) [moyenne 14 jours].

iii. L'évolution des follicules jusqu'à maturité (folliculogenèse) puis l'évolution du corps jaune

- Intéressons-nous à l'évolution complète d'un follicule. Voir figures 63-64.

➢ ***En amont du cycle : transformation de follicules primordiaux en follicules cavitaires (follicules III)***

- Les femelles Mammifères possèdent, comme nous l'avons dit, un **stock de follicules primordiaux** situés sous l'albuginée, en périphérie de l'ovaire. Lors du **développement embryonnaire**, ***les ovocytes I s'entourent de quelques cellules folliculaires,*** ce qui forme des **follicules primordiaux** (figure 63). L'**épithélium folliculaire** apparaît alors comme **éparse** et **discontinu**.

Lorsque la **maturité sexuelle** est **atteinte**, à la **période de reproduction** (Mammifères variés) ou **de manière cyclique (femme)**, ***un certain nombre de follicules commence à subir un accroissement et une maturation mais seuls quelques-uns parviendront au terme de cet accroissement-différenciation*** ; les autres subissent une **atrésie**.

- Le **follicule primordial** (figure 63) évolue tout d'abord en **follicule primaire** : ***les cellules folliculaires forment un épithélium unistratifié sans espaces entres les cellules*** (sauf artefact en microscopie).
- Le **follicule primaire** (figure 63) évolue ensuite en **follicule secondaire**, acquérant :
  - un **épithélium pluristratifié** (plusieurs couches de cellules) de *cellules folliculaires*,
  - une **zone pellucide** (***protection glycoprotéique de l'ovocyte que le spermatozoïde fécondant devra perforer lors de la fécondation***) dont s'entoure peu à peu l'ovocyte,
  - et les **thèques** (**interne** et **externe**), ***enveloppes épithélio-conjonctives autour du follicule***, qui commencent à se distinguer plus nettement du stroma ovarien.

- La **thèque interne** est ***caractérisée par des cellules plutôt épithéliales d'aspect cubique (noyau volumineux) en lien avec la sécrétion d'androgènes***. Ces **androgènes** sont convertis par les **cellules folliculaires** en **œstrogènes**.
- La **thèque externe** est caractérisée par un ***aspect plus nettement fibro-conjonctif***. Sa **contraction** permettra *in fine* **l'expulsion de l'ovocyte** lors de l'ovulation.

NB Entre les thèques et les cellules folliculaires*, on trouve une* ***lame basale*** *nommée* ***« membrane » de SLAVJANSKI*** *(encore parfois difficile à voir en microscopie).*

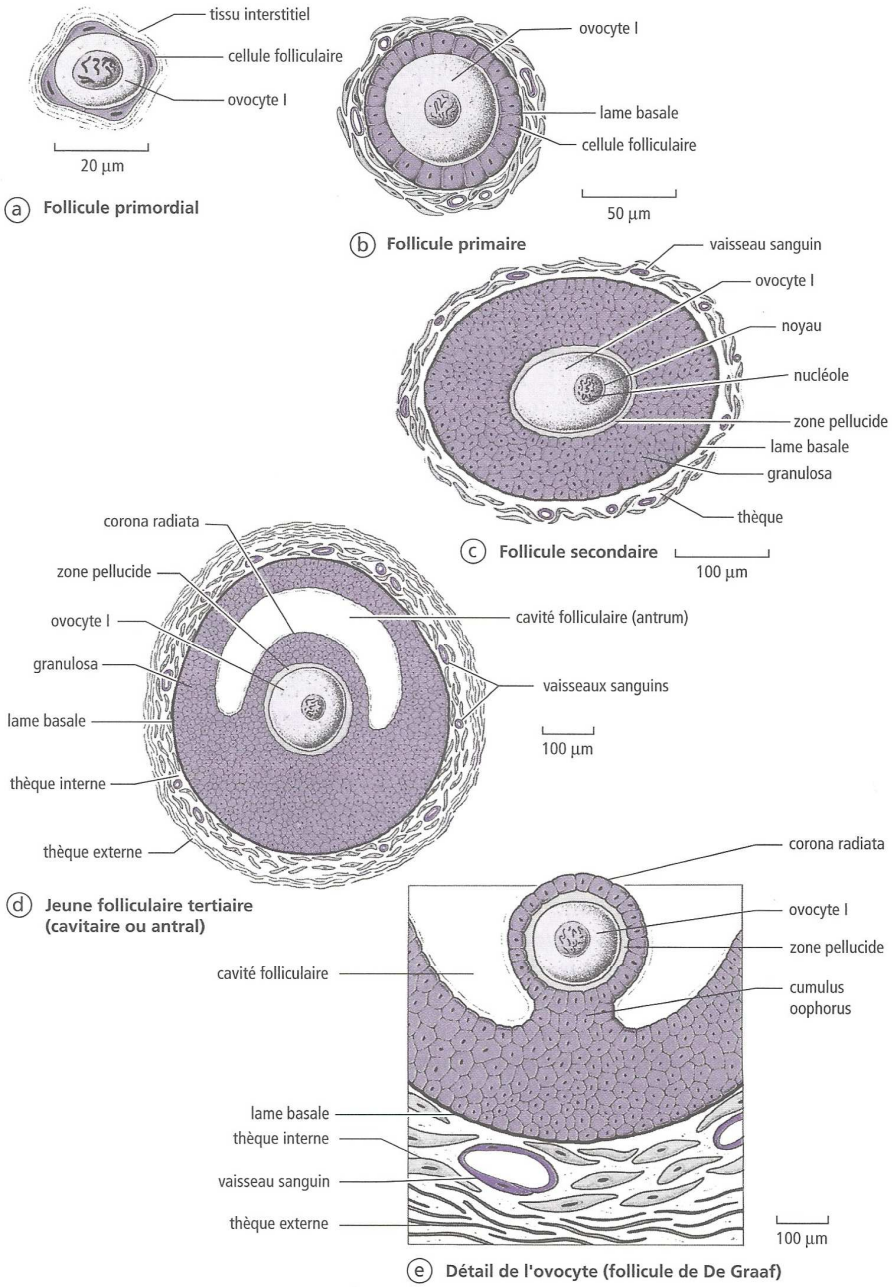
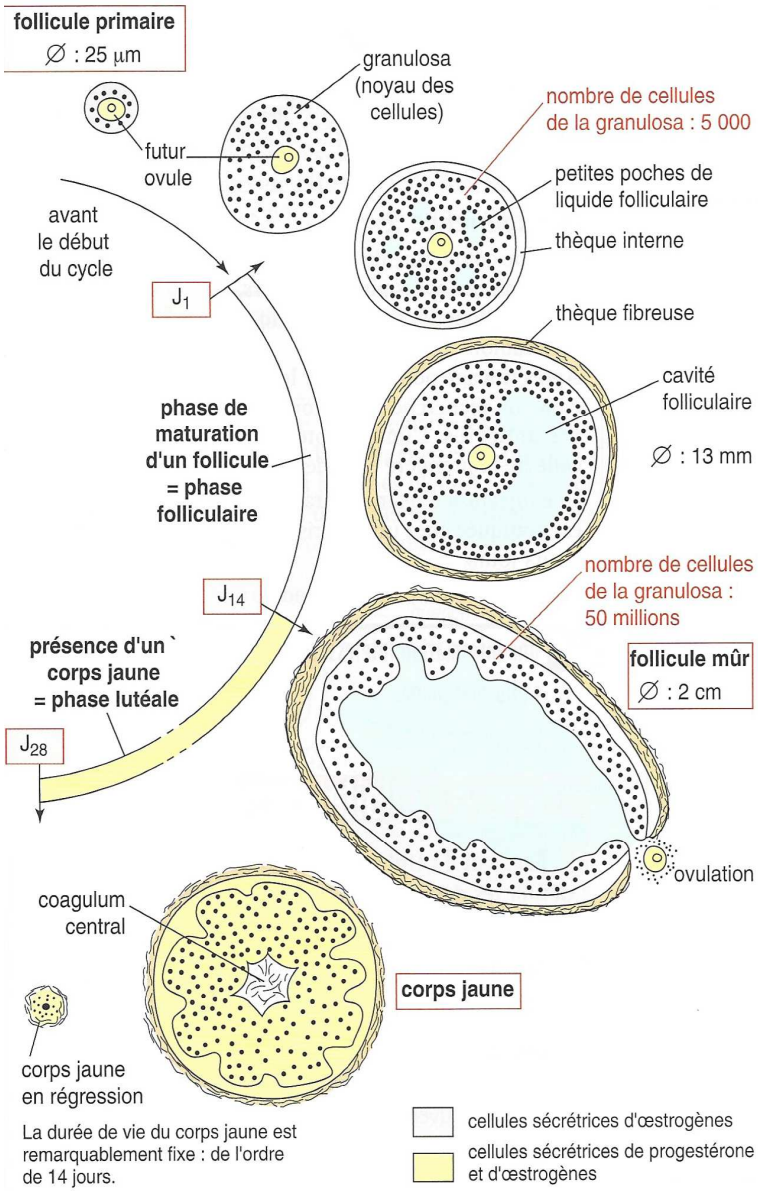


FIGURE 63. Folliculogenèse. D'après SALGUEIRO & REYSS (2002).



Au cours de chaque cycle, le nombre des cellules endocrines de l'ovaire varie considérablement.

FIGURE 64. Évolution folliculaire. D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

TRÈS IMPORTANT !

- Quoi que vous puissiez lire dans certains manuels, ***toutes ces étapes (follicule I / II) se déroulent en amont du cycle menstruel et durent en moyenne 84 jours (soit 3 cycles !!)*** (JOHSON & EVERITT, 2002). On appelle ces étapes la **phase pré-antrale** de la folliculogenèse.
- Ce sont environ **15-20 follicules ayant amorcé leur développement** qui arrivent en **phase folliculaire** (chez la femme) **en début de cycle**.

➢ *Lors de la phase folliculaire du cycle : poursuite de la croissance folliculaire et sélection d'un follicule dominant unique qui poursuit sa maturation en follicule de DE GRAAF*

- En début de **phase folliculaire** (donc en début de cycle menstruel), ***le follicule se creuse d'une cavité liquidienne*** nommée **antrum** (ou parfois « antre »). Il devient alors un **follicule tertiaire** ou **follicule cavitaire** (même si certains auteurs continuent de parler de « follicule secondaire ») (figure 63). L'**antrum** accumule des **hormones** en grande quantité, notamment des **œstrogènes** (probablement fixées par des protéines). Peu à peu, les **cellules folliculaires se multiplient** et la **cavité antrale grandit** et forme finalement une **unique et imposante cavité liquidienne**.

  Pour certains auteurs, le follicule entrant en phase folliculaire est **déjà antral** !

- L'**antrum** est remplie de **liquide folliculaire**, un ***liquide de composition complexe proche du plasma l'on trouve de nombreuses protéines et hormones stéroïdiennes***.
- La **thèque** s'individualise clairement en **deux zones** (**thèque externe** à l'aspect **très fibreux**, **fibro-conjonctive**, et **thèque interne** qui devient une **sorte d'épithélium sécrétoire** produisant des **androgènes**). La **membrane de SLAVJANSKI** devient **clairement visible** et sépare la thèque des **cellules folliculaires**.

- Le ***follicule qui s'apprête à ovuler*** s'appelle **follicule pré-ovulatoire** ou **follicule de DE GRAAF** ou encore **follicule mûr** (figure 63). *C'est en son sein que s'achève, quelques heures avant l'ovulation, la première division de méiose et que s'opère l'entrée en méiose II avec blocage en métaphase II.*

- Les ***cellules folliculaires se multiplient en grand nombre*** dont l'essentiel forme la **granulosa**. ***Les couches de cellules folliculaires situées autour de l'ovocyte et proches de l'antrum*** constituent un ensemble qu'on appelle la **corona radiata**. Elles sont ***reliées au reste de la granulosa par un « pont » de cellules folliculaires*** nommées ***cumulus oophorus***.

  Attention, l'expression « *cumulus oophorus* » n'a toujours le même sens en fonction des auteurs (il peut désigner, chez les Anglo-Saxons, le reste de cellules de la *corona radiata* situées autour de l'ovocyte après ovulation)…
  C'est un peu pénible mais c'est comme ça. Nous donnons ici le sens courant des manuels francophones.

- Sur les ***15-20 follicules antraux présents en début de cycle dans les deux ovaires*** (qu'on appelle **follicules recrutés** – on parle de **recrutement folliculaire**), ***seuls 3-4 semblent poursuivre leur maturation jusqu'au jour 5-7 du cycle*** ; parmi eux, ***un seul poursuit ensuite son développement jusqu'à son terme dans l'espèce humaine*** : c'est la **sélection folliculaire** et le follicule en question est appelé **follicule dominant**.

  Il arrive rarissimement que deux ovocytes II soient ovulés, pouvant alors donner lieu, en cas de fécondation, à des faux jumeaux.

- Les **follicules non sélectionnés *dégénèrent*** (= **atrésie folliculaire**). *Les mécanismes déterminant quels follicules sont recrutés, puis quel follicule devient dominant sont très mal compris.*

➢ *La libération de l'ovocyte II et de la* corona radiata *lors de l'ovulation*

- L'**ovulation** (figure 65) est déclenchée par un **pic de LH** qui induit ***la contraction de la thèque interne, la rupture du follicule de DE GRAAF et ainsi la libération de l'ovocyte II (accompagné de globules polaires et de la* corona radiata*) dans le pavillon de la trompe***. Les **cellules de la *corona radiata* se détachent** assez rapidement (même s'il en reste souvent lors de la fécondation) sous l'effet mécanique des **contractions de l'ampoule** de la **trompe** qui permettent également **l'avancée de l'ovocyte** puis **celle de l'embryon** en cas de **fécondation**, en direction de l'**utérus**.
- Notons que, chez la femme en bonne santé, les **ovaires** ont **très souvent** un **fonctionnement alterne** : c'est un **ovaire différent** qui **ovule à chaque cycle**.

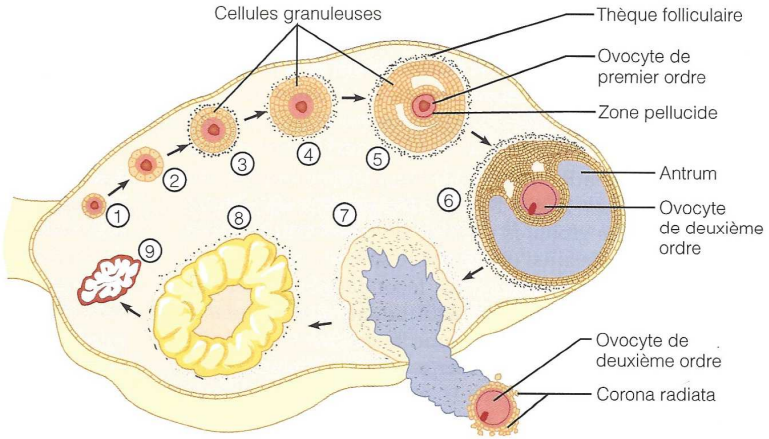


FIGURE 65. Évolution complète d'un follicule. D'après MARIEB & HOEHN (2015).
1-6 : Phase folliculaire (1 follicule primordial, 2 follicule primaire, 3-4 follicule secondaire, 5 follicule tertiaire, 6 follicule de De Graaf) ; 7 : Ovulation (rupture du follicule) ; 8-9 : Phase lutéale (8 : corps jaune, 9 : corps blanc = corpus albicans*)*

➢ *Lors de la phase lutéale du cycle : l'évolution du follicule rompu en corps jaune qui croît puis dégénère*

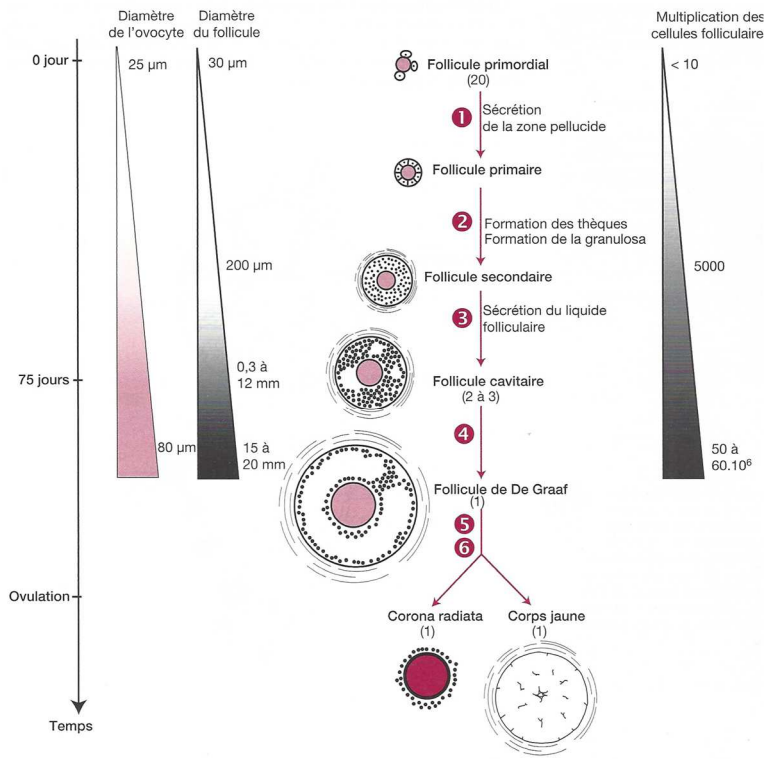
- Rapidement, ***la cavité folliculaire se résorbe*** par **contraction du follicule** sur lui-même et ***les cellules folliculaires deviennent plus massives*** encore, ***se transformant en cellules lutéales (lutéocytes)*** caractéristiques du **corps jaune** (figures 64-65).

Dans un premier temps, la **membrane de SLAVJANSKI disparaît**, laissant pénétrer les **capillaires sanguins des thèques** au sein de la **granulosa**, ce qui entraîne une **transformation des cellules folliculaires**. Ces dernières **augmentent considérablement de volume** et **s'enrichissent en lipides** (d'où la présence de **gouttelettes lipidiques** parfois **observables** en microscopie). Elles sécrètent un **pigment légèrement jaune**, la **lutéine**, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire à l'état frais.

- Le ***corps jaune croît*** puis ***régresse en fin de cycle***, devenant un **corps blanc** ou ***corpus albicans*** qui **dégénère** lors des derniers jours du cycle (figures 64-65).
- Les **cellules lutéales** produisent une **grande quantité d'hormones stéroïdiennes (œstrogènes et plus encore progestérone)**. Cette **production augmente** avec le **développement du corps jaune** puis **chute en fin de cycle** avec la **régression** en *corpus albicans*.

➢ *Bilan structural*

- Voir figure 66 + tableau IV-V.



Étapes de la folliculogenèse. Le nombre de follicules par stade à chaque cycle ovarien est indiqué entre parenthèses. Les étapes 1 à 6 correspondent aux étapes définies figure 3.

FIGURE 66. <u>Évolution complète d'un follicule</u>. D'après DENŒUD *et al.* (2011).
Ne pas s'étonner que les valeurs chiffrées puissent varier d'un auteur à l'autre, ou d'une figure à l'autre… Les 75 jours indiqués, par exemple, me semblent largement sous-estimés.

TABLEAU IV. <u>Bilan sur les caractéristiques structurales des différents types de follicules (corps jaune inclus dans tableau V)</u>. D'après PEYCRU *et al.* (2010b).

Les dimensions sont celles constatées dans l'ovaire de lapine.

Stade	Diamètre du follicule	Diamètre de l'ovocyte	Caractéristiques
Follicule primordial	30 µm	25 µm	– Quelques **cellules folliculaires** aplaties, entourées par une basale.
Follicule primaire	90 µm	50 µm	– Sécrétion de la **zone pellucide** – Cellules folliculaires cubiques formant un épithélium unistratifié.
Follicule secondaire	200 µm	100 µm	– Multiplication des cellules folliculaires formant la **couche granuleuse** (ou *granulosa*), épithélium pluristratifié. – Constitution des **thèques** à l'extérieur de la lame basale.
Follicule tertiaire	0,3 à 1 mm	120 µm	– Multiplication des cellules folliculaires. – Formation d'une cavité, l'***antrum***. – L'ovocyte entouré des cellules de la **couronne radiée** (ou *corona radiata*) fait saillie dans l'*antrum*, constituant le ***cumulus oophorus***
Follicule de De Graaf	1,5 à 2 mm	120 µm	– Multiplication des cellules folliculaires. – Augmentation du volume de l'*antrum*

TABLEAU V. <u>Bilan sur les caractéristiques structurales des différents types de follicules (corps jaune inclus)</u>. D'après SILVERTHORN *et al.* (2007).

Stade	Œuf	Zone pellucide	Cellules de la granulosa	Antre folliculaire	Membrane basale	Thèque
Follicule primordial (avant stimulation par la FSH)	Ovocyte primaire	Très réduite	Une couche simple	Inexistant	Sépare granulosa et thèque	Simple couche de cellules plus vaisseaux sanguins
Follicule secondaire (début de phase folliculaire)	Ovocyte primaire	S'épaissit	2 à 3 couches de cellules	Inexistant	Présente	Simple couche de cellules
Follicule tertiaire (fin de phase folliculaire)	Ovocyte primaire puis ovocyte secondaire avec arrêt de la division	Présente	3 à 4 couches de cellules	Se développe dans la granulosa et s'emplit de liquide ; peut atteindre 15 à 20 mm de diamètre	Présente	Couche interne sécrétoire contenant de petits vaisseaux et couche externe conjonctive contenant des cellules musculaires lisses et des vaisseaux plus gros
Corps jaune (phase lutéale)	Absent	Absente	Transformées en cellules lutéales	Se remplit de cellules migrantes	Disparaît	Transformée en cellules lutéales
Corpus albicans (phase post-lutéale)	Absent	Absente	Dégénérescence des cellules	Inexistant	Inexistante	Dégénérescence des cellules

γ. Quelques remarques sur la contribution des cellules folliculaires à la croissance ovocytaire et au cycle menstruel

- Les **cellules folliculaires interagissent avec l'ovocyte** d'une part et les **thèques** d'autre part.

i. Interactions entre ovocyte et cellules folliculaires, et participation au contrôle de la croissance ovocytaire

- Chez la femme, la **croissance** de l'**ovocyte I bloqué en prophase I** suit celle du **follicule** (mais ce n'est pas le cas chez tous les Mammifères). À la **fin du stade follicule secondaire**, l'**ovocyte I** a déjà atteint les **trois quarts de sa taille finale** selon BREUIL (2009).
- Chez les Mammifères, les **cellules de l'ovocyte I** forment, dans le détail, des **microvillosités** qui interagissent avec des ***prolongements des cellules de la corona radiata*** qu'on peut appeler **filopodes** ; ces filopodes **traversent l'enveloppe pellucide**. Des **jonctions adhérentes** (desmosomes…) permettent d'**ancrer les filopodes** sur l'**ovocyte** ; en outre, des **jonctions communicantes** assurent une **continuité cytosolique entre granulosa et ovocyte**, permettant notamment aux **seconds messagers** (AMPc, Ca^{2+}…) de **circuler des cellules folliculaires à l'ovocyte**, ce qui permet le **synchronisme du fonctionnement** de ces cellules (figure 67). **Les cellules folliculaires contribuent ainsi à contrôler la croissance ovocytaire**.

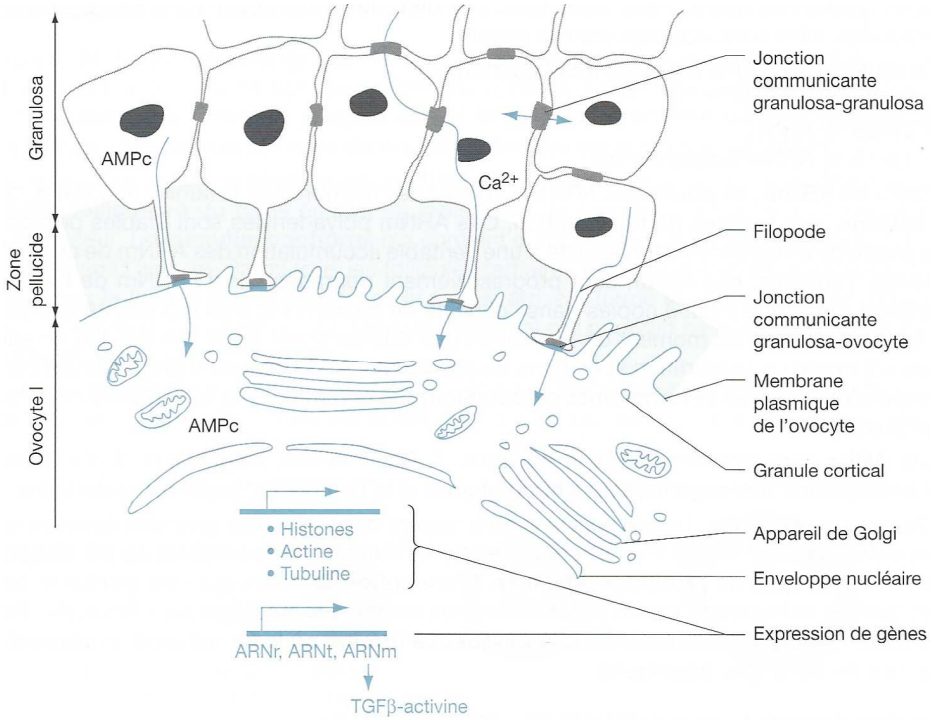
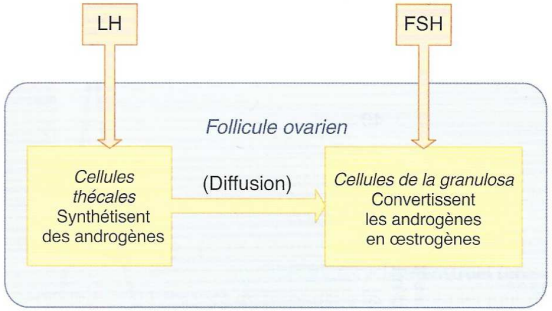


FIGURE 67. Liens structuraux et fonctionnels entre granulosa et ovocyte dans le follicule. D'après BREUIL (2009).

ii. Interactions entre cellules thécales et cellules folliculaires, et co-production des œstrogènes (rôle dans le cycle menstruel)

- Anticipant légèrement sur la point 4 de ce cours, nous pouvons signaler que les **œstrogènes** produits par les **cellules de la granulosa**, sous contrôle de la **FSH hypothalamique**, sont produits à partir d'**andogrènes** (notamment **testostérone**) produits localement par les **cellules de la thèque interne**, sous contrôle de la **LH hypothalamique** (figure 68).



Contrôle de la synthèse d'œstrogènes au cours des phases folliculaires précoce et moyenne. (Le principal androgène sécrété par les cellules thécales est l'androstènedione.) La diffusion de la thèque vers les cellules de la granulosa doit se faire à travers la membrane basale (non figurée).

FIGURE 68. Interactions entre thèque interne et granulosa assurant la production des œstrogènes en phase folliculaire. D'après VANDER *et al.* (2013).

b. Les aspects utérins et cervicaux du fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin : évolution cyclique de l'endomètre et de la glaire cervicale

- Lors du **cycle menstruel**, on assiste à une évolution cyclique de :
  - La **muqueuse utérine** ou **endomètre**.
  - La **glaire cervicale**.

α. Le cycle utérin : un renouvellement cyclique de la muqueuse utérine (menstruations, phase proliférative, phase sécrétoire) qui prépare une éventuelle nidation

- Comme nous l'avons vu plus haut, la **muqueuse utérine** comprend **deux niveaux** essentiellement **conjonctifs** et très **richement vascularisés** (revoir la figure 47 – page 32) : une **couche basale**, ***permanente et plus dense***, et une **couche fonctionnelle**, ***plus lâche et qui se renouvelle cycliquement***. La muqueuse est limitée par ***un épithélium qui, localement, présente des invaginations glandulaires*** constituant les **glandes utérines**.
- On peut distinguer **trois étapes** dans le **cycle utérin** – qui se superpose au cycle ovarien – en se basant sur les **durées moyennes d'un cycle typique de 28 jours** (*rappelons encore que ces durées varient fortement d'une femme à l'autre*) (figures 69-70) :

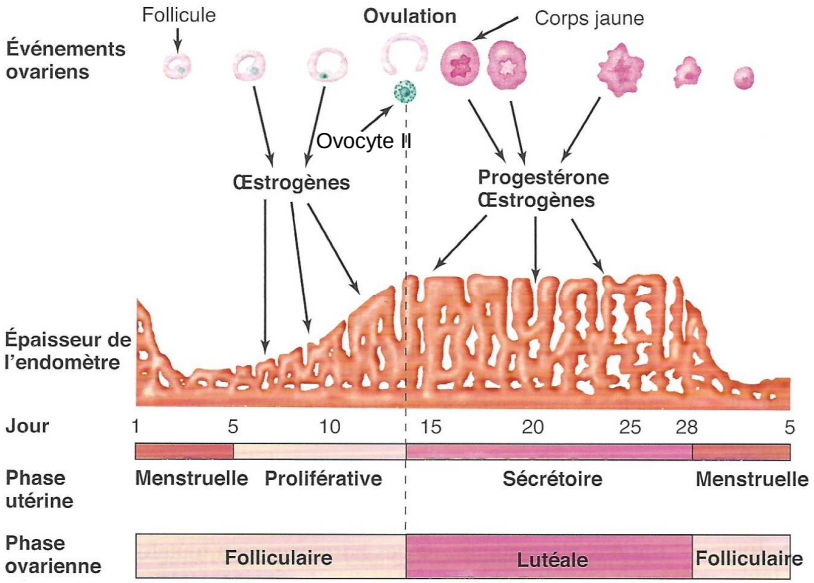


FIGURE 69. Le cycle utérin et le parallèle avec le cycle ovarien.
D'après VANDER *et al.* (2013).

- Les **règles** ou **menstruations** (**phase menstruelle**) [5 jours en moyenne, J 1-5] : ***la couche fonctionnelle de l'endomètre produite lors du cycle précédent se désagrège et s'écoule par le canal cervical puis le vagin***, en raison de **l'effondrement des concentrations plasmatiques** en **œstrogènes** et **progestérone** lié à la **dégénérescence du corps jaune** en fin de cycle précédent (figure 69).
- La **phase proliférative** [9 jours en moyenne, J 5-14] qui se caractérise par ***la mise en place, par la couche basale, d'une nouvelle couche fonctionnelle de l'endomètre*** sous l'effet de l'**augmentation** de la concentration plasmatique en **œstrogènes**.

Les **culs-de-sac** demeurant des **glandes du cycle précédent** permettent la **prolifération d'un nouvel épithélium** qui **régénère** la **couche fonctionnelle**, en mettant en place un **nouveau tissu conjonctif** sous-jacent. Parallèlement les **vaisseaux sanguins** se développement. Enfin, des **invaginations de l'épithélium** se forment et assurent la formation de **nouvelles glandes utérines** (figure 70 + voir TP C2).

- La **phase sécrétoire** [14 jours en moyenne, J 14-28] : ***la couche fonctionnelle continue son expansion, devenant nettement plus épaisse, et voit son activité sécrétoire se mettre réellement en place***, sous l'effet de **concentrations élevées en œstrogènes** mais aussi en **progestérone**. La substance majoritairement sécrétée est du **glycogène**, nutriment qui sera utilisé par un **éventuel futur embryon** en cas de **nidation**.

Les **glandes** deviennent **tortueuses,** prenant un **aspect fortement dentelé (« dentelle utérine »)**, et les **artères** deviennent **sinueuses** (on dit qu'elles **se spiralisent**) (figure 70 + voir TP C2). En coupe transversale, les glandes prennent un **aspect nettement acineux** en lien avec leur fonction de **sécrétion**.

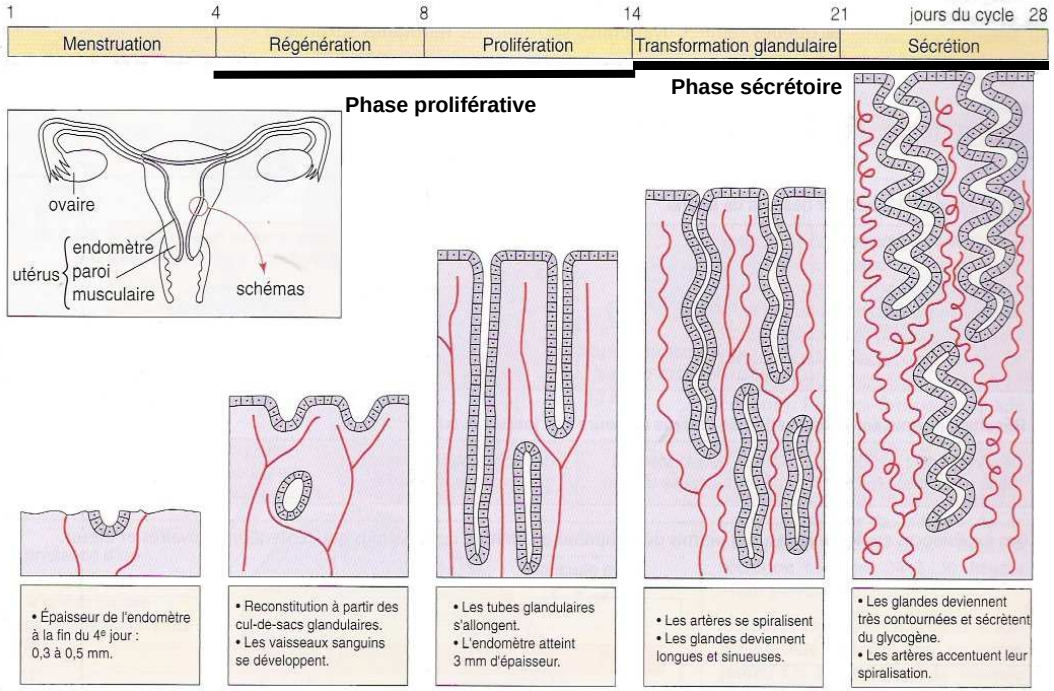


FIGURE 70. Le cycle utérin : les modifications cycliques de l'ovaire.
Document emprunté à H. CORDIER (LEGTA Théodore Monod, Le Rheu, 35), source à préciser.

- En cas de **nidation**, la **muqueuse utérine** permet la **nidation de l'embryon** sur son **épithélium** où il **s'ancre**, sa **nutrition immédiate** par le **glycogène** sécrété, puis **l'ensemble des échanges de matière** entre mère et jeune lors de la **grossesse**.
- Le **renouvellement cyclique** de cette muqueuse **limiterait les risques d'infection**.

β. Le cycle cervical : une évolution cyclique de la glaire cervicale

- La **glaire cervicale** (figure 71) est une ***substance sécrétée par le cervix (= col de l'utérus), remplie de glycoprotéines qui présente un pH légèrement basique favorable à la survie des spermatozoïdes et qui est plus ou moins dense en fonction des périodes du cycle menstruel.***
- Les **fonctions** fréquemment avancées de la **glaire cervicale** sont les suivantes :
  - Assurer une **fermeture de la cavité utérine** (en dehors de la période ovulatoire) limitant l'entrée des pathogènes.
  - **Protéger les spermatozoïdes** de l'**acidité** vaginale.
  - Fournir des **nutriments aux spermatozoïdes** s'apprêtant à pénétrer dans **l'utérus**.
  - **Sélectionner les spermatozoïdes** en **retenant** et **éliminant** les **spermatozoïdes défectueux**, même lorsque la glaire est lâche.

- Le **maillage serré de la glaire cervicale** est favorisé par les **faibles taux d'œstrogènes** (cas lors de l'essentiel de la **phase folliculaire**) et les **forts taux de**

progestérone (cas lors de l'essentiel de la **phase lutéale**). Le **passage des spermatozoïdes** est alors **très restreint** (figure 71).

- Le **maillage lâche de la glaire cervicale** est favorisé par les **forts taux d'œstrogènes** et les **faibles taux de progestérone**, ce qui est le cas **quelques jours avant, pendant et quelques jours après l'ovulation** (figure 71).

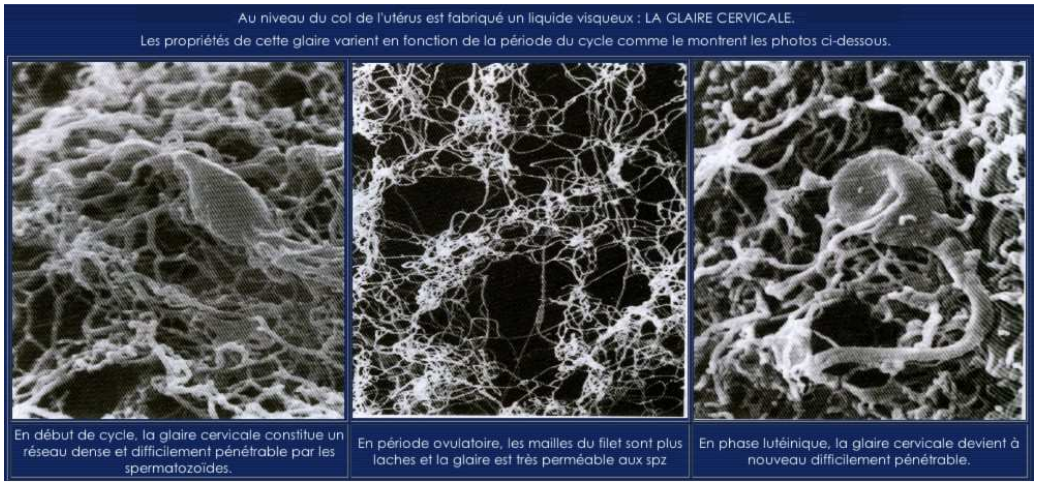


FIGURE 71. Évolution cyclique de la glaire cervicale (MEB).
http://mtkfr.accesmad.org/LotusQuickr/accesmad/PageLibrary85256EA100360389.nsf/h_Index/55DABD0F7E59649AC12572FA0061E259/?OpenDocument (consultation juin 2016)

c. Un fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin de la puberté jusqu'à la ménopause

- L'**appareil reproducteur** féminin **fonctionne cycliquement** depuis la **puberté**, où des **cycles encore irréguliers** et **longs** apparaissent, et la **ménopause**, ***caractérisée par un arrêt des règles accompagnée d'une cessation progressive puis définitive de l'activité ovarienne (gamétogénétique et endrocrine)*** (encadré I).
- La **puberté** est déclenchée par une **augmentation de la production de GnRH** (voir point 4) alors que la **ménopause** semble due à la **raréfaction des follicules** qui ne sont **plus en assez grand nombre** pour produire **suffisamment d'œstrogènes** et **initier les cycles menstruels**.

Encadré I Quelques informations sur la ménopause

(Au-delà du programme : pour information)
http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=menopause_pm (juin 2016)

La **ménopause** correspond à la **fin de la période reproductive de la femme**, habituellement vers l'âge de 50 ans. Elle est marquée par l'arrêt des règles ainsi que par la cessation de l'ovulation et de la sécrétion par les ovaires des hormones sexuelles (oestrogènes et progestérone).

Médicalement parlant, on sait qu'une femme est ménopausée lorsqu'elle n'a **pas eu de menstruations** pendant **12 mois consécutifs**. Néanmoins, le début de la ménopause, c'est-à-dire la cessation permanente des règles, se situe au début de ces 12 mois. Il ne peut donc être établi que rétrospectivement.

La période de **2 à 7 ans** qui précède la ménopause se nomme **périménopause** (et non préménopause). L'ovulation devient plus irrégulière. Le taux d'oestrogènes peut varier de façon très importante. C'est durant ces années de transition qu'apparaissent les irrégularités menstruelles et les symptômes incommodants : bouffées de chaleur, perturbations du sommeil, sautes d'humeur, etc.

Préménopause :	Période de fécondité, à partir de la puberté
Périménopause :	Menstruations irrégulières : de 2 à 7 ans
Ménopause* :	Pas de menstruation depuis au moins 1 an

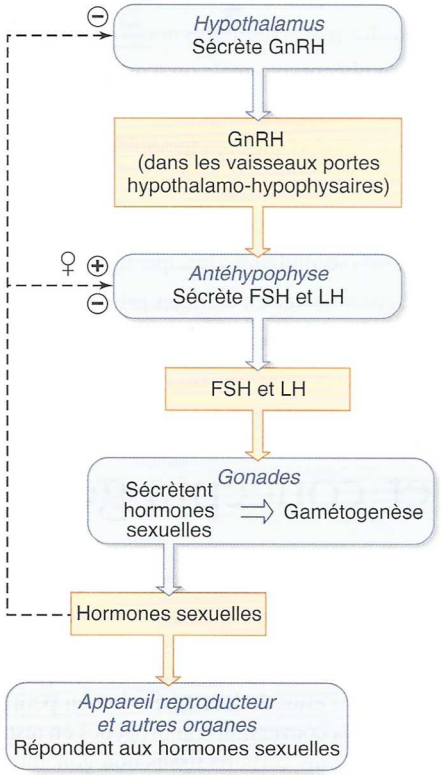
*Certains utilisent le terme post-ménopause pour décrire la période de temps qui suit la ménopause, ce qui n'est pas tout à fait approprié puisque la ménopause est un état définitif. On dira d'une femme qu'elle est « ménopausée ».

L'intensité des **symptômes** varie d'une femme à l'autre : certaines n'ont pas d'autre symptôme que l'arrêt des **menstruations**, tandis que d'autres ont des symptômes d'intensité modérée à grave (20 à 30 % des femmes).

Remarque. Après la ménopause, même si les ovaires ne sécrètent plus d'oestrogènes, les glandes surrénales et le tissu adipeux (les réserves de gras) continuent à en libérer de petites quantités.

4. L'axe gonadotrope et le contrôle neuro-endocrinien de la fonction de reproduction chez l'être humain

a. Un contrôle neuro-hormonal de la fonction de reproduction à trois niveaux (hypothalamus, hypophyse, gonades)



Caractéristiques générales du contrôle de la reproduction chez l'homme et la femme. La GnRH, comme toute hormone hypothalamique hypophysiotrope, gagne l'antéhypophyse par les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires. La flèche dans l'encadré des gonades témoigne du fait que les hormones sexuelles agissent localement sur les gamètes, en tant que facteur paracrine. ⊖ indique une inhibition par rétrocontrôle négatif. ♀ indique une stimulation de la sécrétion de FSH et LH par les œstrogènes en milieu de cycle, chez la femme (rétrocontrôle positif).

FIGURE 72. Principe général du contrôle neuro-endocrinien de la fonction de reproduction.
D'après VANDER *et al.* (2013).

- Le **contrôle de la fonction de reproduction chez les Mammifères** repose sur **trois niveaux** (figure 72) :
  - Un **contrôle par l'hypothalamus** (encadré J) qui produit une **neuro-hormone** stimulant l'**adénohypophyse**. Il s'agit, chez les deux sexes, de la **gonadolibérine** ou **GnRH** (*Gonadotrophin Releasing Hormone*), une ***hormone peptidique***. On parle de **neuro-hormone** car ***il s'agit d'une hormone libérée au niveau d'un capillaire sanguin par une terminaison axonale de neurone***. Elle est libérée dans le **système porte hypophysaire** (encadré J).
  - Un **contrôle par l'hypophyse**, plus précisément **l'adéno-hypophyse** (encadré J), qui produit en **réponse à la GnRH**, deux ***hormones hypophysaires de nature peptidique*** nommées **gonadostimulines**, **gonadotrophines** ou **hormones gonadotropes** : l'**hormone folliculo-stimulante** ou **FSH** (*Follicle Stimulating Hormone*) et l'**hormone lutéinisante** ou **LH** (*Luteising Hormone*).
    Le nom de ces hormones est dû à leur action chez la femme, mais elles sont aussi présentes chez l'homme !
  - Un **contrôle par les hormones sexuelles**, principalement la **testostérone** chez **l'homme**, et les **œstrogènes** et la **progestérone** chez la **femme**. Celles-ci sont produites en **réponse aux hormones hypophysaires**. Il s'agit d'**hormones stéroïdiennes** (= ***dérivées du cholestérol***) qui ***agissent sur les organes de l'appareil reproducteur*** (stimulant notamment la **gamétogenèse**) mais aussi ***exercent un rétro-contrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire***, ce qui permet l'**auto-régulation** du **système**.
    Les gonades produisent en outre de l'**inhibine**, ***hormone peptidique inhibant l'hypophyse***.

L'ensemble des organes impliqués dans le contrôle de la fonction de reproduction – l'axe hypothalamus / hypophyse / gonades – est parfois appelé **axe gonadotrope**. Le **contrôle** est qualifié de **neuro-endocrinien** puisqu'***il implique à la fois des hormones issues de cellules sécrétrices et des neuro-hormones libérées par des neurones***

Encadré J Le complexe hypothalamo-hypophysaire (CHH)

Utile pour bien comprendre les structures impliquées

L'hypothalamus

➢ L'**hypothalamus** est une ***zone de la partie basse de l'encéphale (au niveau de la face ventrale) correspondant à plusieurs noyaux*** (figure a). Un **noyau**, en neuro-anatomie (*ne pas confondre avec le sens du mot en biologie cellulaire !*), désigne un ***ensemble de corps cellulaires regroupés dans une zone du système nerveux central***.

➢ Les **axones des neurones hypothalamiques** descendent ensuite **dans l'hypophyse** (figure a).

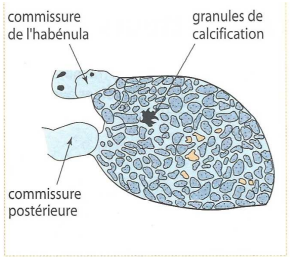
L'hypophyse

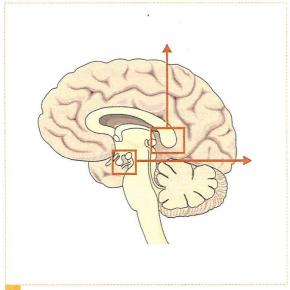
➢ L'**hypophyse** est une ***petite glande cordiforme située sous le plancher ventral du cerveau auquel elle est reliée par l'infundibulum***. Elle est notamment **en lien avec l'hypothalamus**.

➢ L'**hypophyse** est composée de **deux parties** correspondant aux **deux lobes** qui la constituent (figure a) :

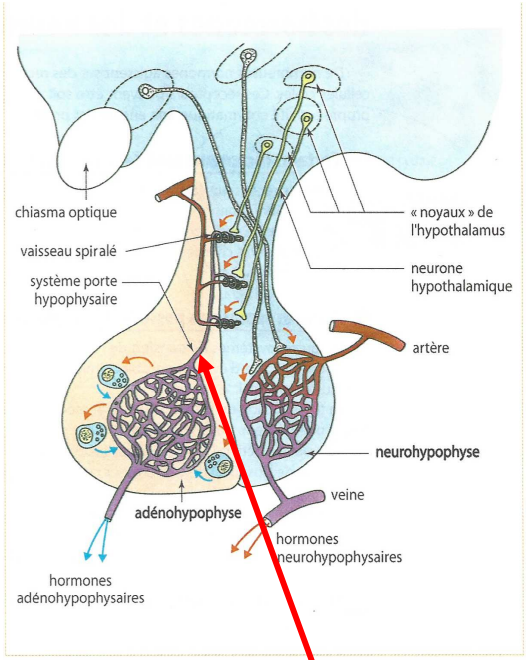
- L'**adénohypophyse** ou **anté-hypophyse** qui **correspond au lobe antérieur**. C'est ***la partie glandulaire de l'hypophyse constituée de cellules endocrines sécrétrice d'hormones peptidiques***. Elle est **alimentée par un système porte** – dit **système hypothalamo-hypophysaire**. ***Ces vaisseaux proviennent de l'infundibulum où ils sont au contact de terminaisons nerveuses de neurones hypothalamiques***. À cet endroit, les **terminaisons axonales** sécrètent des **neurohormones** (exemple GnRH) qui, en passant par ces vaisseaux, **stimulent** ou **inhibent** les **cellules adénohypophysaires** situées en aval qui, à leur tour, répondent en **produisant plus ou moins d'hormones hypophysaires** (exemples : LH, FSH).

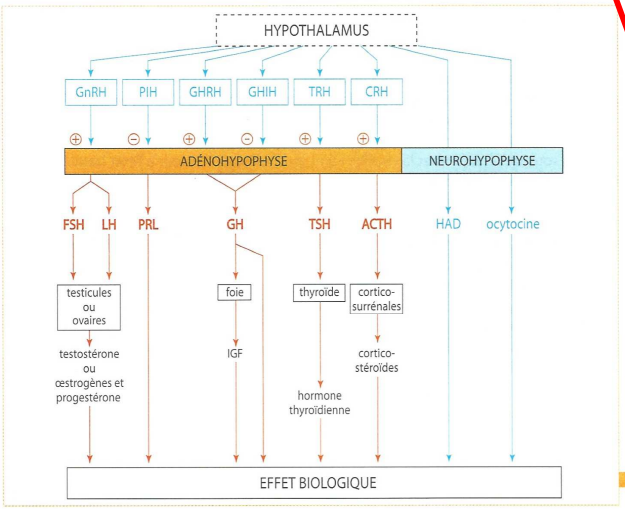
- La **neurohypophyse** ou **post-hypophyse** qui **correspond au lobe postérieur**. C'est ***la partie nerveuse de l'hypophyse constituée d'axones d'origine hypothalamique***. Les **terminaisons axonales** y libèrent des **neuro-hormones** qui partent directement dans le **reste de la circulation**.





Situation et organisation du système hypothalamo-hypophysaire et de l'épiphyse.





Les systèmes contrôlés par l'hypothalamus.

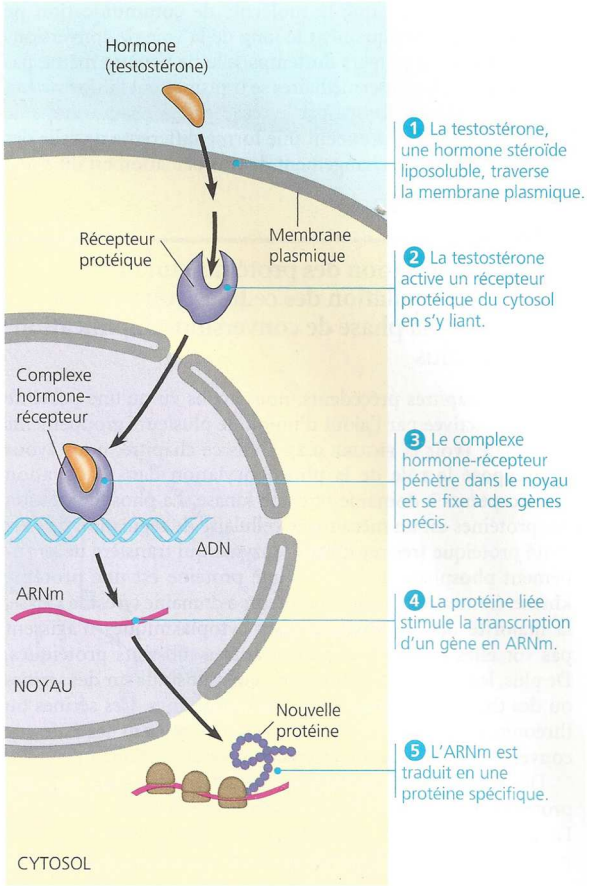
Un **système porte** est un ***système circulatoire qui relie deux réseaux capillaires de même type (soit veineux / veineux, soit artériel / artériel)***.
Les **neurohormones hypothalamiques** sont **libérées** dans le **système porte hypophysaire**, un ***système veineux qui alimente l'hypophyse antérieure***.

FIGURE a. Le CHH. D'après PÉRILLEUX *et al.* (2002).

b. Nature et mode d'action des hormones sexuelles, des hormones stéroïdes

- On rappelle qu'une **hormone** est un ***messager chimique produit en faible concentration par des cellules sécrétrices, sécrété dans le sang et transporté par le sang, qui agit à distance sur des cellules pourvues de récepteurs à l'hormones dites cellules-cibles, en modifiant leur activité*** (revoir chapitres sur la circulation).
- Intéressons-nous au cas des **hormones stéroïdes**, et plus particulièrement des **hormones sexuelles**.

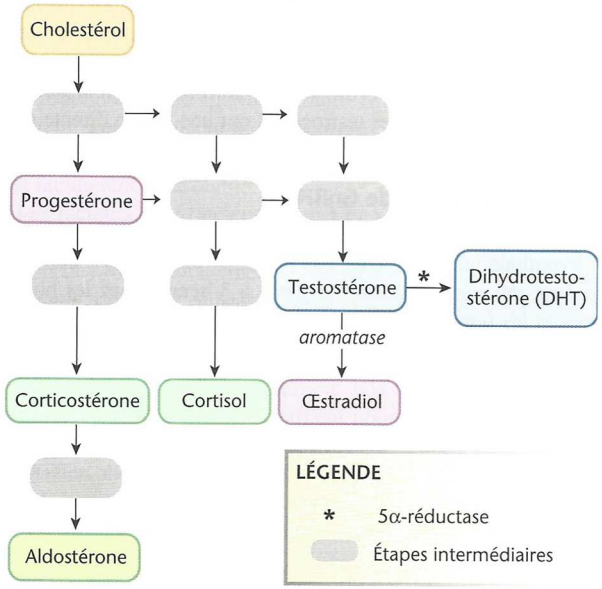
α. Les stéroïdes, des dérivés de cholestérol transportés complexés à des protéines plasmatiques et dont les récepteurs sont cytosoliques



Interaction entre une hormone stéroïde et un récepteur intracellulaire.

FIGURE 73. Principe d'action d'une hormone stéroïde. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Les **hormones stéroïdes** (figure 73) sont des ***lipides dérivés du cholestérol***. Elles circulent dans le **sang** en étant **complexées à un transporteur plasmatique** (protéine), puisque ces molécules sont en grande partie **hydrophobes**.
- Leur **caractère lipophile** leur permet de passer aisément la **membrane plasmique** et de **pénétrer** dans les **cellules**. Au sein des **cellules-cibles**, des **récepteurs intracellulaires cytosoliques** se lient à l'hormone ; le **complexe hormone-récepteur** migre ensuite généralement dans le **noyau** où il se lie au niveau de l'ADN sur des **séquences régulatrices** de l'expression de l'information génétique (figure 73).
- Les **hormones stéroïdes** comprennent les **hormones sexuelles** (testostérone, œstrogènes, progestérone…) et les **corticostéroïdes** (cortisol, cortisone), hormones du stress (figure 74).



Voies de synthèse des hormones stéroïdes.
Les compartiments vides correspondent à des composés intermédiaires, dont les noms ont été omis pour simplifier.

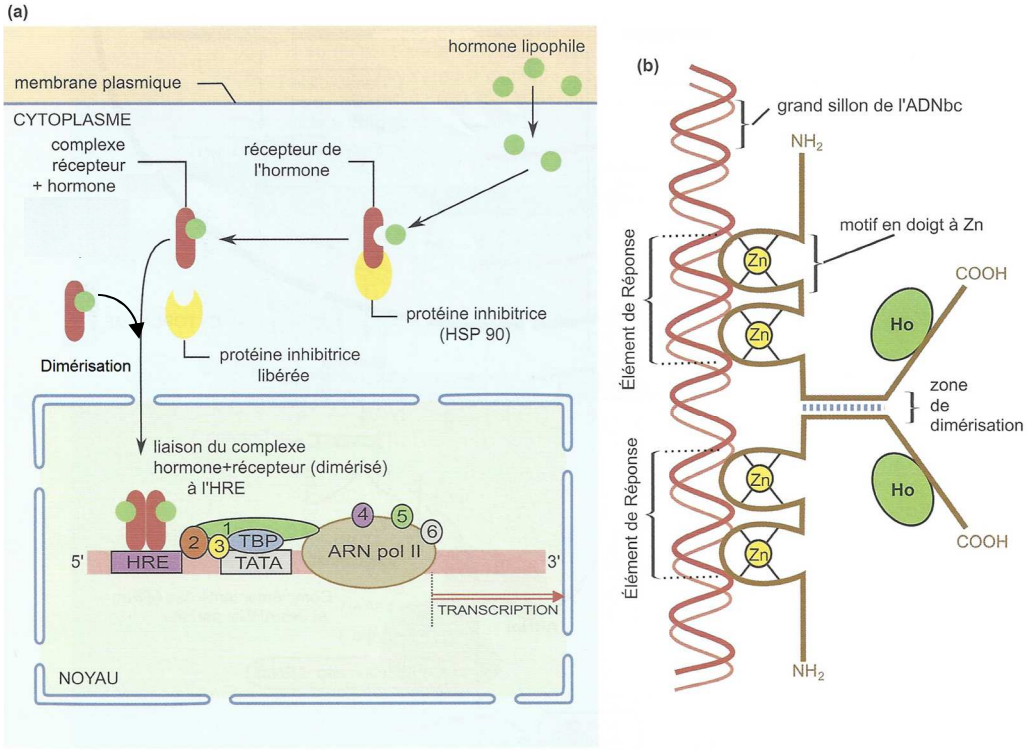
FIGURE 74. <u>Une vision simplifiée des voies métaboliques permettant la production des hormones stéroïdes</u> [*pour information*]. D'après SILVERTHORN *et al.* (2007).

β. Les stéroïdes, des régulateurs d'expression génétique après complexation au récepteur cytosolique : modèle d'action d'une hormone stéroïde

- Le **récepteur** est généralement un ***facteur de transcription à domaine à motifs en doigt de zinc*** (figure 75).

Revoir le chapitre 21 sur l'expression génétique

- En l'absence de l'hormone, il est à **l'état monomérique**, localisé dans le **cytosol** et **inactivé** par une **protéine inhibitrice**. L'arrivée de l'hormone provoque (figure 75) :
  - Sa **fixation** sur le **récepteur** ;
  - La **modification de conformation** du **récepteur** et sa libération de la protéine inhibitrice ;
  - La **dimérisation du complexe hormone-récepteur** avec un **autre équivalent** ;
  - La **migration du complexe hormone-récepteur dimérisé** dans le **noyau** ;
  - Sa **fixation sur l'ADN** au niveau d'une **séquence *enhancer*** ou ***silencer***.



Éléments de réponse aux hormones lipophiles.
(a) Exemple des hormones stéroïdes **(b)** Structure d'un récepteur nucléaire à domaine en « doigt à Zinc » (Ho : molécule d'hormone).

FIGURE 75. <u>Mode d'action d'une hormone stéroïde dans une cellule cible</u>.
D'après PEYCRU *et al.* (2013), modifié.

c. L'axe gonadotrope chez l'homme et la régulation de la fonction de reproduction masculine

α. Évolution de la concentration des hormones impliquées : mise en évidence d'une boucle de régulation

i. La sécrétion pulsatile de testostérone par les cellules de LEYDIG

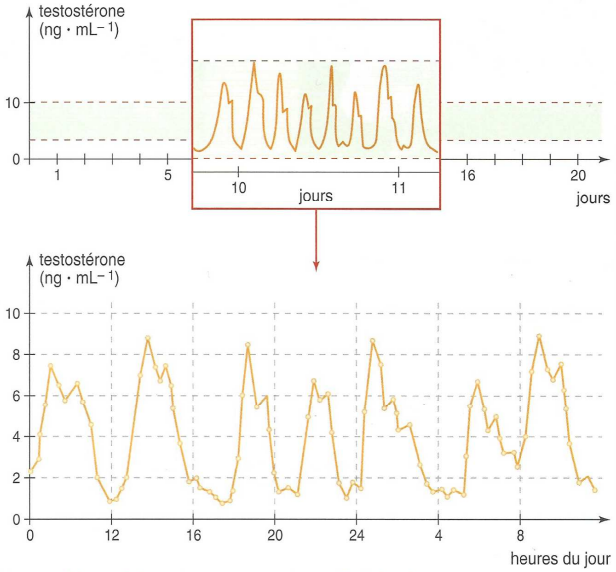
- La **testostérone** est ***produite et sécrétée dans le sang et le liquide interstitiel par les cellules de LEYDIG***. Rappelons qu'il s'agit d'une **hormone stéroïde**.

> Nous l'avons vu plus haut, les **hormones stéroïdes** (dérivées du **cholestérol**) :
> - Se **déplacent dans le sang** en étant **complexés à une protéine plasmatique**.
> - **Pénètrent** dans les **cellules** (étant **lipophiles**, elles passent facilement la **bicouche lipidique** de la membrane plasmique).
> - Se **complexent** à des **récepteurs cytosoliques**.
> - Migrent, sous forme de **complexes hormone-récepteur**, dans le **noyau** où ils **modulent l'expression génétique** en se fixant sur des **séquences régulatrices**.

- La sécrétion de testostérone est **pulsatile**, c'est-à-dire qu'elle ***se fait de manière intermittente par « à-coups »*** **à l'échelle horaire**, de sorte que ***la concentration augmente rapidement puis diminue rapidement, avant de rediminuer***, etc., même si elle reste **globalement constante au cours du temps à l'échelle d'une journée entière** (figure 76).
- Le **moment de la journée**, de **l'année**, l'état de **stress** ou encore **l'âge** sont des facteurs pouvant faire **varier** la **concentration plasmatique moyenne de testostérone**.

• Chez l'homme adulte, le taux plasmatique de testostérone varie d'un individu à l'autre en fonction de l'heure, de la période de l'année, de l'activité physique, de l'âge, du stress... Ces variations étant de faible amplitude, le taux plasmatique de testostérone est considéré comme « globalement » constant, surtout si on le compare aux variations hormonales chez la femme qui seront étudiées au chapitre suivant.

• Des études récentes, basées sur des dosages très rapprochés au cours de la journée, montrent que la testostérone n'est pas libérée dans le sang de manière constante mais sous forme de « **pulses** », chacun correspondant à un épisode **bref** (quelques minutes) de **libération intense d'hormone**. Le taux sanguin de l'hormone augmente alors brutalement puis décroît de plus en plus lentement, ce qui traduit une disparition progressive de l'hormone.



La testostérone n'est pas sécrétée « en continu » mais est libérée de façon intermittente, sur un mode pulsatile.

FIGURE 76. La sécrétion pulsatile de testostérone chez l'homme.
D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

ii. Une sécrétion pulsatile de testostérone qui suit la sécrétion pulsatile de LH par l'hypophyse

- La **LH** est une ***hormone peptidique produite par l'adéno-hypophyse***.

> Nous l'avons vu dans le chapitre 18, les **hormones peptidiques** :
> - Se **déplacent dans le sang** à l'état **libre** puisqu'elles sont **hydrophiles**.
> - **Ne pénètrent pas** dans les **cellules** mais se fixent à des **récepteurs membranaires**.
>
> Les processus qui s'ensuivent sont les suivants :
> - La **fixation de l'hormone sur le récepteur** déclenche le fonctionnement d'une **chaîne de transduction** qui aboutit à la **formation** ou la **libération** dans le **cytosol** d'un **second messager** (AMP cyclique, Ca^{2+}...).
> - Les **seconds messagers** agissent sur des **protéines variées** dont elles **modifient l'activité**, ce qui constitue la **réponse cellulaire** à la présence de l'hormone.
> - Parmi ces protéines, on peut compter des **régulateurs d'expression génétique** qui, une fois **activés**, migrent dans le **noyau** et modulent **l'expression génétique**.

- On peut noter que sa **sécrétion** est également **pulsatile** et que ses **pics de concentration précèdent** de peu (quelques minutes) les **pics de testostérone** (figure 77).
- En réalité, ***la LH agit sur les cellules de LEYDIG et stimule la production et surtout la libération de testostérone***.

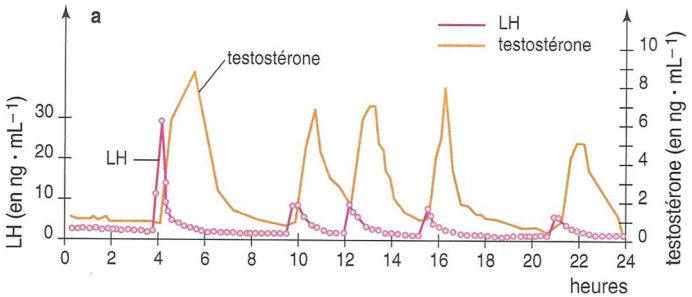


FIGURE 77. Suivi des concentrations plasmatiques d'hormones chez un Bélier (par dosage de prélèvements sanguins effectués à intervalles de temps réguleirs).
D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

iii. Une sécrétion de FSH par l'hypophyse qui agit sur les cellules de SERTOLI, produisant alors de l'inhibine

- La **FSH** est une autre ***hormone peptidique produite par l'adéno-hypophyse***. Sa **sécrétion** est également **pulsatile** et cette hormone agit sur les **cellules de SERTOLI** où elle **induit** notamment la **production d'inhibine**, une ***hormone peptidique*** aussi.
  Bien que je n'aie pas trouver de graphes le montrant, on peut penser que la **sécrétion d'inhibine** est également **pulsatile**.

iv. Une production de LH et de FSH contrôlée par la GnRH

- La **GnRH** est une ***neuro-hormone peptidique sécrétée par des neurones de l'hypothalamus au niveau du système porte hypophysaire***.
- On peut mettre en évidence que ses **pics de concentration précèdent** de peu (quelques minutes) les **pics de LH** (figure 78) mais aussi de **FSH**.
- En réalité, ***la GnRH stimule la production et surtout la libération de LH et de FSH par l'adénohypophyse***.

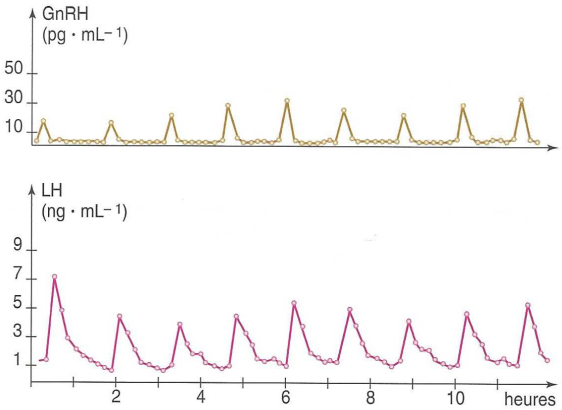


FIGURE 78. Dosage plasmatique de GnRH et de LH au cours d'une demi-journée chez le Bélier. D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

v. Un rétrocontrôle négatif (négative feedback) de la testostérone et de l'inhibine sur le complexe hypothalamo-hypophysaire

- Notons que :
  - ***La testostérone inhibe les cellules adénohypophysaires sécrétrices de LH***, ce qui **diminue la production de LH**, et ***inhibe les neurones hypothalamiques sécréteurs de GnRH***, ce qui **diminue la libération de GnRH**.
  - ***L'inhibine inhibe les cellules adénohypophysaires sécrétrices de FSH***, ce qui **diminue la production de FSH**.
- Comme ***ces hormones inhibent un système de régulation qui module* in fine *leur propre concentration***, on dire que ces hormones exercent un **rétrocontrôle négatif** ou encore une **rétroinhibition** (*negative feedback*) sur **l'axe hypothalamo-hypophysaire**.

*On peut ainsi expliquer les **pics de concentrations hormonales** observés et l'aspect **pulsatile** de leur évolution : par exemple, un **pic de testostérone inhibe le CHH**, donc les **concentrations en GnRH et LH chutent**, donc finalement la **concentration de testostérone chute** puisque les **cellules de LEYDIG** ne sont plus stimulées. Mais si la **testostéronémie chute, l'inhibition du CHH est levée**, donc les **concentrations en LH et FSH augmentent**, donc les **cellules de LEYDIG** sont à nouveau **stimulées** et la **production de testostérone augmente**. Cela va alors à nouveau **rétroinhiber le CHH**, etc.*

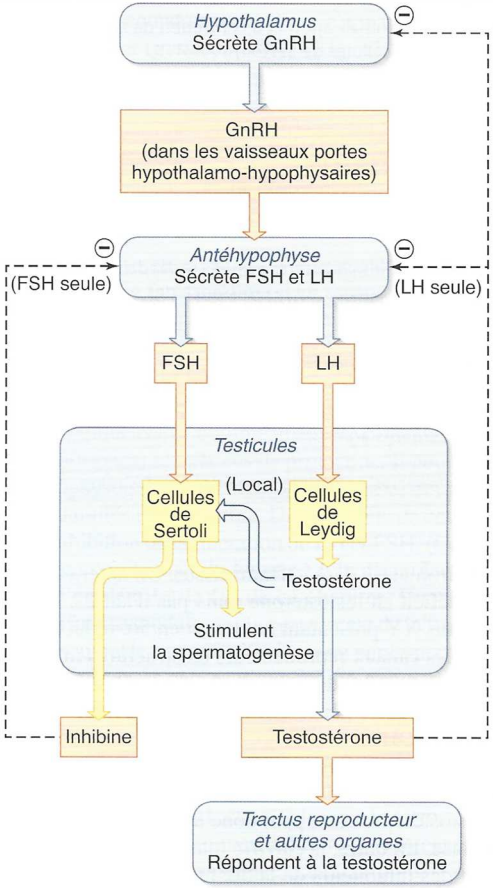
Employons le vocabulaire de la régulation

- Si nous considérons la ***concentration plasmatique de testostérone*** (= **testostéronémie**), il s'agit d'un **paramètre réglé** ou **variable réglé** (= ***paramètre physiologique modulé par un système de régulation***).
- Si l'on lisse les **variations pulsatiles**, on peut dire que la testostéronémie est **globalement maintenue dans une fourchette de concentrations** qui tourne autour d'une **valeur moyenne** constituant la **valeur de consigne** (= ***valeur stable d'un paramètre physiologique réglé dans des conditions physiologiques normales***).
- La **testostéronémie** est un **paramètre du sang** ; le **sang** constitue donc le **système réglé** (= ***tissu ou organe subissant une régulation***).
- Tous les **autres protagonistes (hypothalamus, hypophyse et leurs hormones respectives)** assurent la **régulation de la testostéronémie** : ils constituent le **système réglant** (= ***ensemble des dispositifs assurant la régulation d'un paramètre***).
- Comme le **système** est **fermé** grâce à la **rétroinhibition de la testostérone** sur le **CHH**, on peut dire qu'il s'agit d'une **boucle de régulation** (= ***système de régulation où la variation d'un paramètre aboutit* in fine *à la correction de la perturbation de ce paramètre et au retour à une valeur moyenne***).

Ce vocabulaire de la régulation aurait pu être appliqué à n'importe quel niveau de la boucle.

β. Une vision d'ensemble de la régulation de l'axe gonadotrope masculin

- Il convient de proposer une **vision d'ensemble** de ce système de **régulation** : voir figure 79.



Résumé du contrôle hormonal de la fonction reproductrice chez l'homme. Notez que la FSH n'agit que sur les cellules de Sertoli, et la LH surtout sur les cellules de Leydig. La sécrétion de FSH est inhibée essentiellement par l'inhibine, une hormone protéique sécrétée par les cellules de Sertoli, et celle de LH surtout par la testostérone, l'hormone stéroïdienne sécrétée par les cellules de Leydig. La testostérone, en agissant localement sur les cellules de Sertoli, stimule la spermatogenèse, alors que la FSH stimule la libération d'inhibine par les cellules de Sertoli.

FIGURE 79. Contrôle de la fonction de reproduction chez l'homme. D'après VANDER *et al.* (2013). *À construire par l'étudiant.*

γ. Les divers effets de la testostérone

- Les **effets de la testostérone** sont présentés dans le tableau VI. Ils sont à connaître.

TABLEAU VI. Effets de la testostérone chez l'homme.
D'après SILVERTHORN *et al.* (2007).

Effets de la testostérone chez un homme
1. Nécessaire à l'initialisation et à l'entretien de la spermatogenèse (action *via* les cellules de Sertoli)
2. Diminue la sécrétion de GnRH *via* un effet sur l'hypothalamus
3. Inhibe la sécrétion de LH par un effet direct sur l'antéhypophyse
4. Induit la différenciation des organes reproducteurs accessoires masculins et maintient leur fonction
5. Fait apparaître les caractères sexuels secondaires; s'oppose aux effets des œstrogènes sur la croissance des seins
6. Stimule l'anabolisme protéique, la croissance osseuse et induit l'arrêt de la croissance osseuse
7. Intervient dans le comportement sexuel et peut majorer les comportements agressifs
8. Stimule la sécrétion d'érythropoïétine par les reins

d. L'axe gonadotrope chez la femme et la régulation de la fonction de reproduction féminine

- L'**axe gonadotrope chez la femme** repose des **variations cycliques de concentrations plasmatiques d'hormones neurohypothalamiques**, **adénohypophysaires** et **sexuelles**, qui contrôlent le **cycle menstruel** (figure 80).

α. Un tour d'horizon de l'évolution des concentrations hormonales de l'axe gonadotrope au cours du cycle

i. Une sécrétion d'œstrogènes, de progestérone et d'inhibine par l'ovaire qui varie en fonction de la période du cycle

➢ ***Nature et origine de ces hormones***

- Les **ovaires** produisent **trois types d'hormones** (figures 80-81) :
  - Les **œstrogènes** (œstradiol, œstriol, œstrone) sont des ***hormones stéroïdes produites par les cellules folliculaires des follicules en maturation, puis par le corps jaune.*** Cette synthèse fait appel à une **coopération avec les cellules de la thèque interne** (lors de la phase folliculaire) qui **synthétisent des androgènes convertis en œstrogènes** par les **cellules folliculaires** (revoir page 47), même si les **cellules folliculaires** puis **lutéales** sont capables de les **produire seules**.
  - La **progestérone** est une ***hormone stéroïde produite en faible quantité par les cellules folliculaires mais en forte quantité par le corps jaune***.

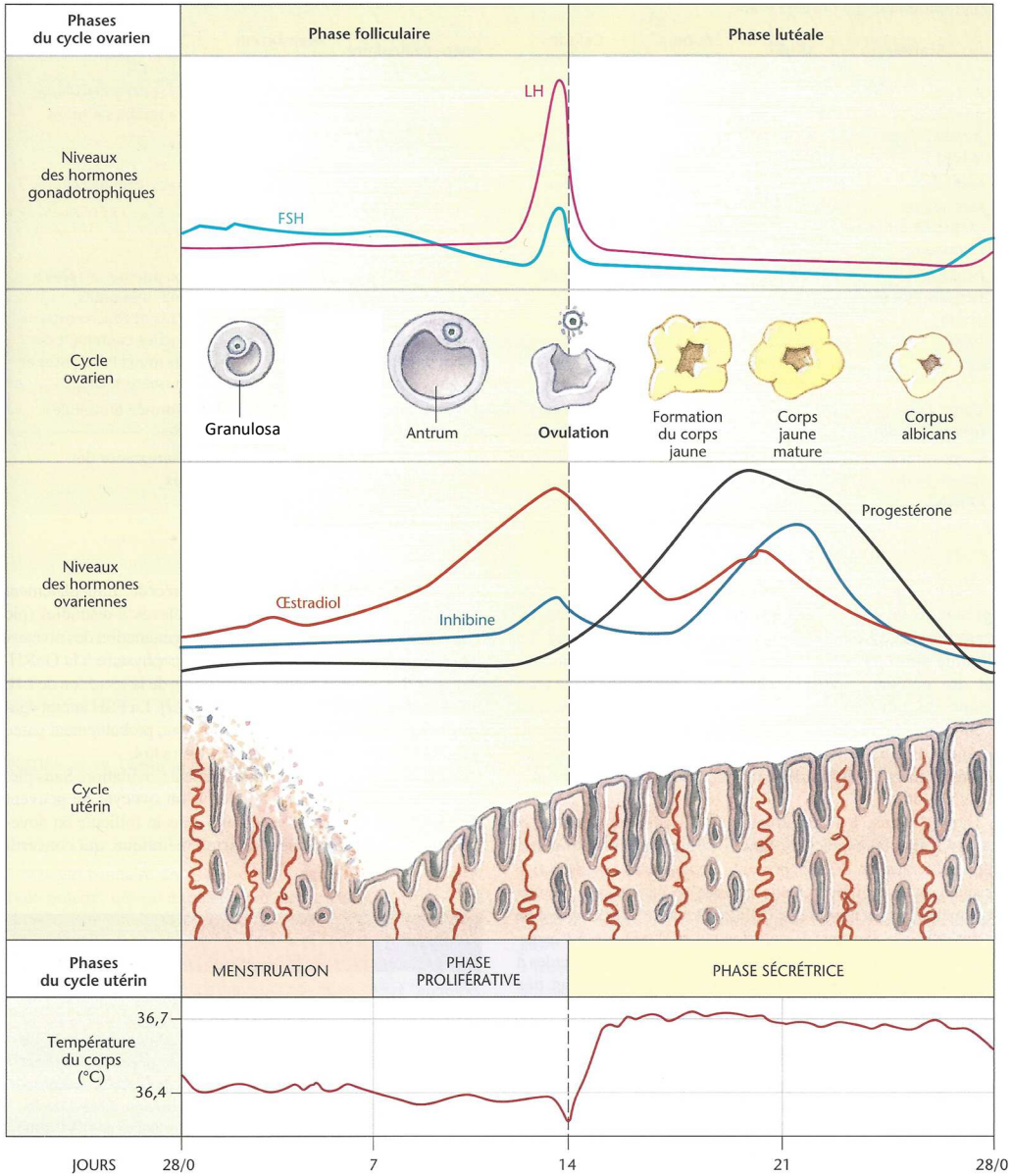
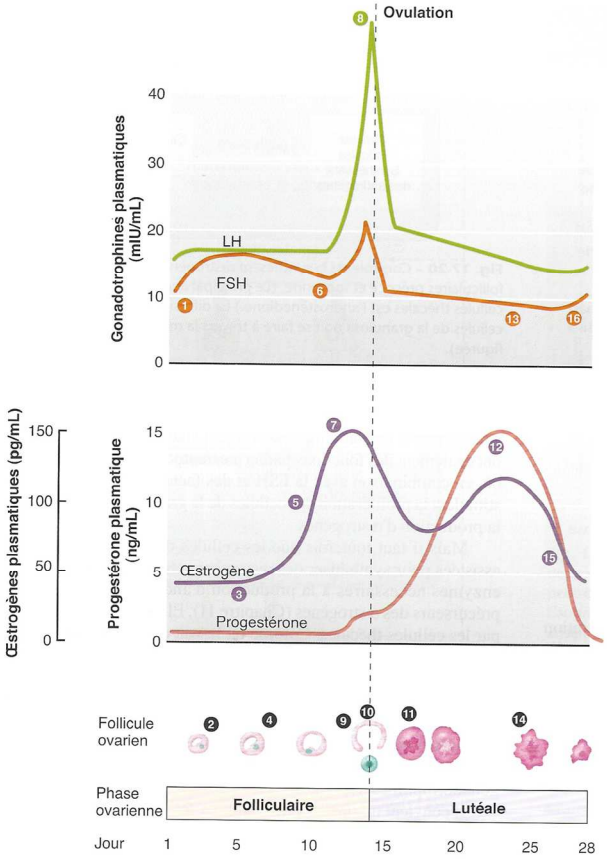


FIGURE 80. Variations cycliques de concentrations hormonales (LH, FSH, hormones sexuelles féminines, inhibine) chez la femme en lien avec le cycle menstruel.
Les concentrations en valeurs absolues peuvent notoirement varier, c'est pourquoi les graphes ne présentent pas d'ordonnée chiffrée. D'après SILVERTHORN *et al.* (2007), corrigé.

- Les **inhibines** sont des ***hormones peptidiques produites par les cellules folliculaires puis lutéales***. Chez la femme, **deux inhibines** sont produites :
  - L'**inhibine A** ***produite par les follicules pré-antraux*** en amont du cycle menstruel.

    J'ai trouvé peu d'infos à son sujet.
  - L'**inhibine B** ***produite par les follicules antraux et le corps jaune*** lors du **cycle menstruel** (c'est celle qui est représentée sur la figure 80).

  NB il semblerait que là aussi, il y ait une **intervention des cellules thécales**.



Résumé des concentrations hormonales plasmatiques systémiques et des événements ovariens au cours du cycle menstruel. Les événements signalés par des chiffres entourés sont décrits dans le texte et cités ici en tant que résumé. Les flèches de cette légende dénotent une relation de cause à effet. ❶ La sécrétion de FSH et LH augmente (car la concentration plasmatique des œstrogènes est faible, exerçant un rétrocontrôle négatif minime). →❷ De multiples follicules antraux commencent à augmenter de taille et à sécréter des œstrogènes. →❸ La concentration plasmatique des œstrogènes commence à s'élever. ❹ Un follicule devient dominant et sécrète de très grandes quantités d'œstrogènes. →❺ La concentration plasmatique des œstrogènes s'élève considérablement. →❻ La sécrétion de FSH et sa concentration plasmatique diminuent, induisant une atrésie des follicules non dominants mais, ensuite, ❼ l'élévation des œstrogènes plasmatiques exerce un rétrocontrôle « positif » sur la sécrétion des gonadotrophines. →❽ Un pic de LH est déclenché. →❾ L'ovule achève sa première division méiotique et sa maturation cytoplasmique, pendant que le follicule sécrète moins d'œstrogènes et qu'il apparaît une certaine sécrétion de progestérone, ❿ l'ovulation a lieu et ⓫ le corps jaune se forme et commence à sécréter de grandes quantités d'œstrogènes et de progestérone. →⓬ Les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone s'élèvent. →⓭ La sécrétion de FSH et LH est inhibée et leurs concentrations plasmatiques diminuent. ⓮ Le corps jaune commence à dégénérer (cause inconnue) et sa sécrétion d'hormones diminue. →⓯ Les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone diminuent. →⓰ La sécrétion de FSH et LH commence à augmenter et un nouveau cycle commence (retour à ❶).

FIGURE 81. Variations cycliques de concentrations hormonales (LH, FSH, hormones sexuelles féminines) chez la femme en lien avec le cycle menstruel.
Cette fois-ci, des chiffres sont avancés même si, d'une femme à l'autre, ceux-ci peuvent varier grandement. D'après VANDER *et al.* (2013).

➢ *Évolution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et d'inhibine, et lien avec le CHH*

- ***La concentration plasmatique d'œstrogènes augmente en phase folliculaire***, en lien avec la **multiplication des cellules de la granulosa** qui les **produisent**, jusqu'à atteindre un **pic peu avant l'ovulation**.
- On observe alors une **chute rapide de cette concentration** puis une **réaugmentation** (sans revenir à la valeur du pic) en lien avec la **croissance du corps jaune**, puis une **diminution en fin de phase lutéale** en lien avec la **dégénérescence progressive du corps jaune**.
- L'**inhibine** suit une **tendance semblable**.

- En phase folliculaire, la **production d'œstrogènes et d'inhibine** est **stimulée** par :
  - La **LH** qui stimule la **production d'androgènes** par les **cellules thécales**.
  - La **FSH** qui stimule la **production d'œstrogènes** à partir de ces androgènes par la **granulosa**, ainsi que la **production d'inhibine**.
- En phase folliculaire toujours :
  - ***Les œstrogènes rétroinhibent les cellules hypophysaires productrices de LH et les cellules productrices de FSH***, et ***les neurones hypothalamiques producteurs de GnRH***.
  - ***L'inhibine rétroinhibe les cellules hypophysaires productrices de FSH***.

- En phase folliculaire peu avant l'ovulation :
  - ***La concentration plasmatique d'oestrogènes dépasse une valeur seuil*** : ***des cellules sécrétrices de LH et de FSH au niveau de l'hypophyse ainsi que des neurones hypothalamiques sont alors activées, ce qui libère de fortes quantités de LH, de FSH et de LH*** : c'est le « **pic de LH** ».

Il y aurait donc **deux populations de cellules** productrices de chaque hormone : LH, FSH, GnRH :
- Des cellules qui **fonctionnent pendant l'essentiel du cycle** et sont **rétroinhibées** par les **œstrogènes** et l'**inhibine**.
- Des **cellules qui fonctionnent seulement peu avant l'ovulation** (et sont **inactives lors du reste du cycle**) et sont au contraire brièvement **rétrostimulées** par une ***forte concentration d'œstrogènes dépassant une valeur seuil***. Ce sont elles qui produisent ces pics de LH, FSH et GnRH.

- En phase lutéale, les **œstrogènes** et l'**inhibine** retrouvent leurs **fonctions rétroinhibitrices** :
  - ***Les œstrogènes rétroinhibent les cellules hypophysaires productrices de LH et les cellules productrices de FSH***, et ***les neurones hypothalamiques producteurs de GnRH***.
  - ***L'inhibine rétroinhibe les cellules hypophysaires productrices de FSH***.
- L'**évolution de leurs concentrations** (diminution, ré-augmentation puis chute jusqu'à des valeurs faibles) est à mettre en lien avec **l'évolution du corps jaune** : **mise en fonction**, **croissance** puis **régression**.

➢ *Évolution de la concentration plasmatique de progestérone, et lien avec le CHH*

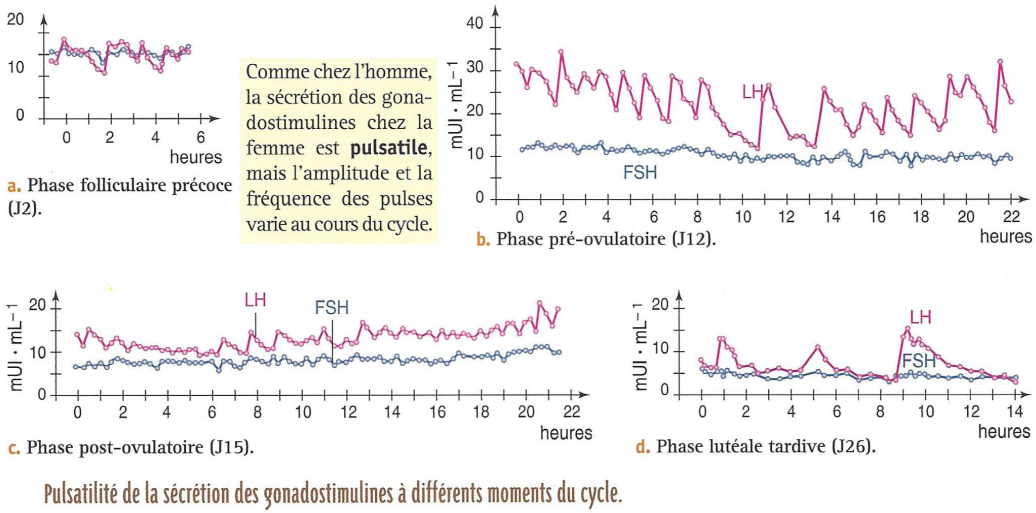
- La **progestérone**, quoique produite en **faible quantité** par le **follicule** (faible concentration pendant la phase folliculaire) est ***essentiellement produite par le corps jaune*** et l'évolution de sa **concentration** (faite d'une augmentation puis d'un retour progressif à de faibles valeurs lors de la phase lutéale) suit **l'évolution du corps jaune** : **mise en fonction**, **croissance** puis **régression**.
- ***La progestérone rétroinhibe les neurones hypothalamiques sécréteurs de GnRH ainsi que les cellules hypophysaires productrices de LH et de FSH***.

ii. Une concentration plasmatique de GnRH, LH, FSH globalement faible lors du cycle, sauf aux alentours de l'ovulation

- Les **hormones hypothalamo-hypophysaires** sont en **faible quantité** lors de **presque tout le cycle** à cause de la **forte rétro-inhibition** exercée par les **œstrogènes**, la **progestérone** et l'**inhibine**.
- Seul le **moment proche de l'ovulation** est caractérisé par un **pic de ces hormones** due à **l'activation de cellules sensibles aux concentrations très élevées d'œstrogènes**. C'est le **pic de LH** qui **déclenche l'ovulation**, amorçant ainsi l'évolution du **follicule** en **corps jaune**.

iii. Remarque : la pulsatilité de la sécrétion des hormones de l'axe gonadotrope à l'échelle d'une journée

- Notons que nous venons d'étudier des **concentrations plasmatiques en hormones** à l'échelle d'un **cycle menstruel entier**, dégageant des **tendances d'évolution** sur des **valeurs moyennes**. À l'échelle d'une **journée**, on retrouve toutefois une **sécrétion pulsatile** comme chez l'homme (la figure 82 l'illustre dans le cas de la LH et la FSH).



a. Phase folliculaire précoce (J2).

b. Phase pré-ovulatoire (J12).

c. Phase post-ovulatoire (J15).

d. Phase lutéale tardive (J26).

Pulsatilité de la sécrétion des gonadostimulines à différents moments du cycle.

FIGURE 82. Pulsatilité de la sécrétion de LH et FSH à l'échelle de la journée.
D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

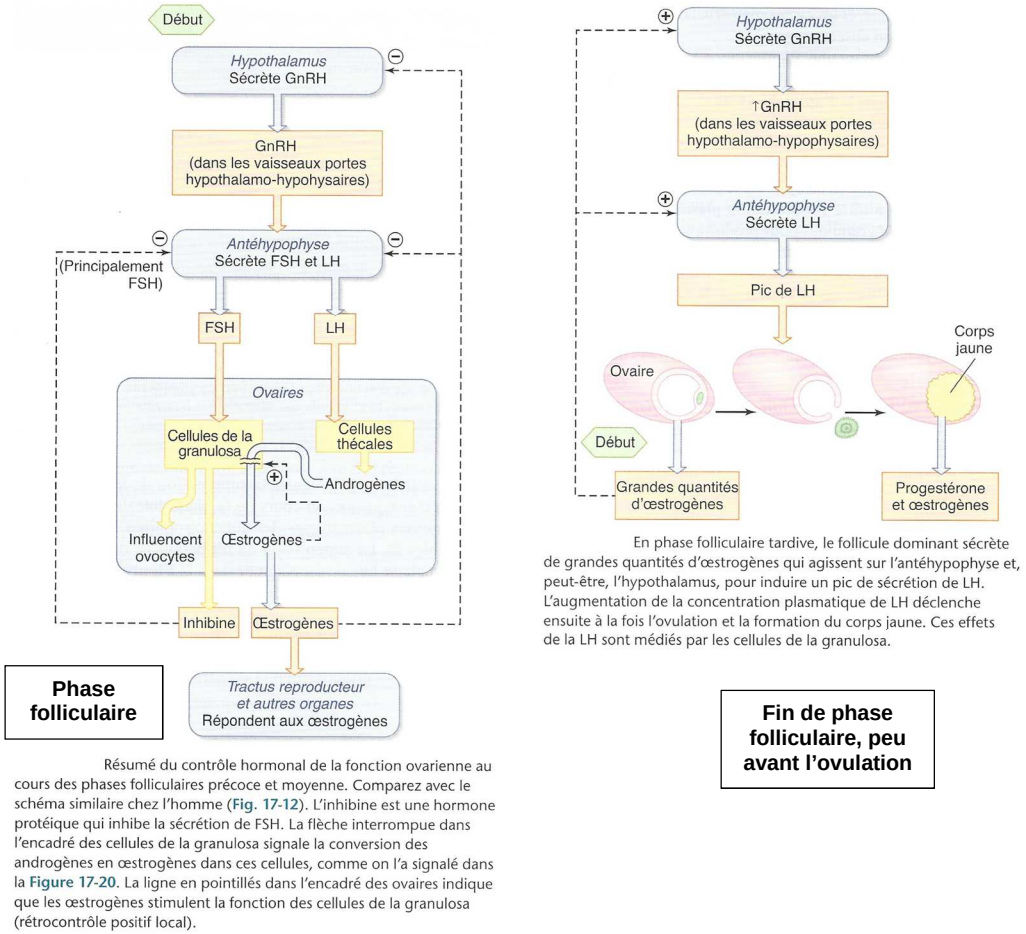
β. Une vision d'ensemble de la régulation de l'axe gonadotrope féminin

i. Lors de l'essentiel de la phase folliculaire

- Voir figure 83.

ii. Peu avant l'ovulation

- Voir figure 83.



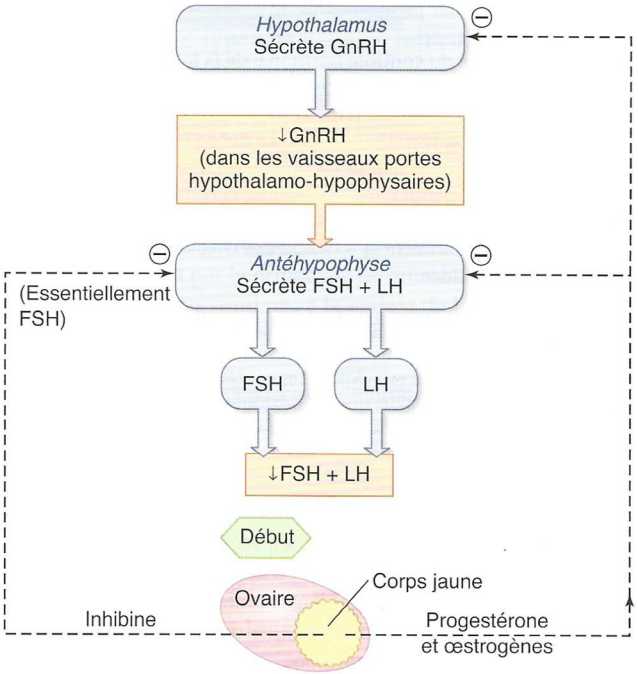
Résumé du contrôle hormonal de la fonction ovarienne au cours des phases folliculaires précoce et moyenne. Comparez avec le schéma similaire chez l'homme (Fig. 17-12). L'inhibine est une hormone protéique qui inhibe la sécrétion de FSH. La flèche interrompue dans l'encadré des cellules de la granulosa signale la conversion des androgènes en œstrogènes dans ces cellules, comme on l'a signalé dans la Figure 17-20. La ligne en pointillés dans l'encadré des ovaires indique que les œstrogènes stimulent la fonction des cellules de la granulosa (rétrocontrôle positif local).

En phase folliculaire tardive, le follicule dominant sécrète de grandes quantités d'œstrogènes qui agissent sur l'antéhypophyse et, peut-être, l'hypothalamus, pour induire un pic de sécrétion de LH. L'augmentation de la concentration plasmatique de LH déclenche ensuite à la fois l'ovulation et la formation du corps jaune. Ces effets de la LH sont médiés par les cellules de la granulosa.

FIGURE 83. Contrôle de la fonction de reproduction chez la femme lors de l'essentiel de la phase folliculaire (à gauche), et quelques heures avant l'ovulation (à droite).
D'après VANDER *et al.* (2013).

iii. Lors de la phase lutéale

- Voir figure 84 (**début** de **phase lutéale**).

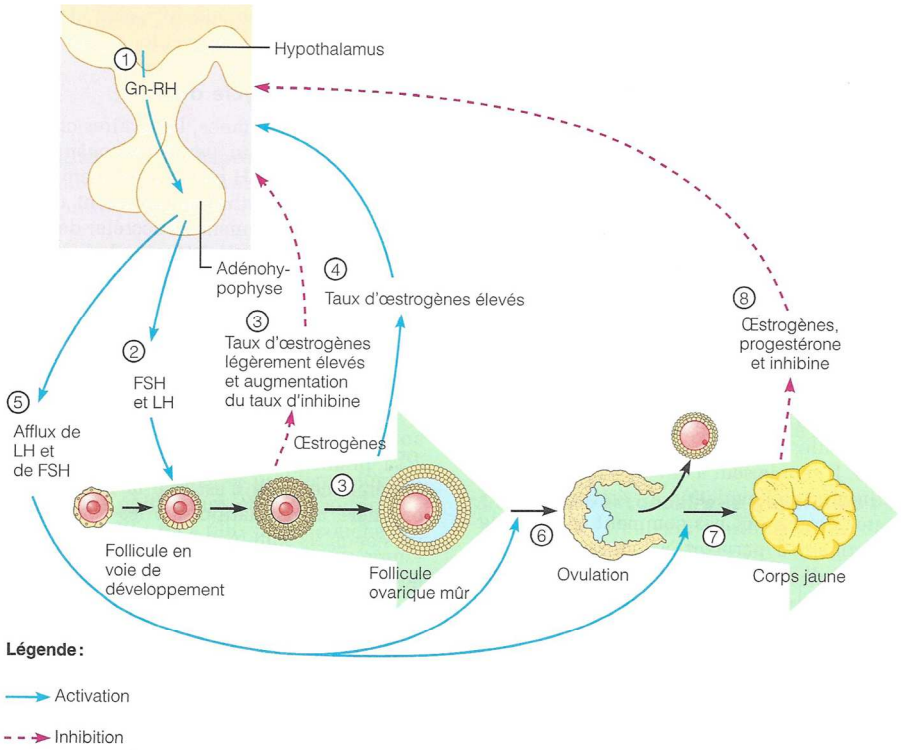


Suppression de FSH et de LH au cours de la phase lutéale.
Si l'implantation d'un embryon en développement n'a pas lieu et si l'hCG n'apparaît pas dans le sang, le corps jaune dégénère, les concentrations de progestérone et d'œstrogènes diminuent, la menstruation a lieu et le cycle menstruel suivant débute.

FIGURE 84. Contrôle de la fonction de reproduction chez la femme lors la phase lutéale.
D'après VANDER *et al.* (2013).

iv. Bilan : une autre présentation

- La figure 85 présenté une **vision synthétique mais simplifiée** de l'activité de l'axe gonadotrope au cours du cycle féminin. Attention, la folliculogenèse est représentée comme débutant avec un follicule I mais vous savez que les **étapes pré-antrales** sont **antérieures au cycle**.



Enchaînement des rétroactions réglant la fonction ovarienne.
Les chiffres renvoient aux phénomènes décrits dans le texte. Les phénomènes postérieurs à l'étape ⑧ (rétro-inhibition de l'hypothalamus et de l'adénohypophyse par la progestérone et les œstrogènes) ne sont pas représentés ; ils entraînent une dégénérescence progressive du corps jaune et, par conséquent, une baisse de la production d'hormones ovariennes. Les hormones ovariennes tombent à leurs taux sanguins les plus faibles vers le jour 28.

FIGURE 85. L'axe gonadotrope chez la femme : une vue d'ensemble.
D'après MARIEB & HOEHN (2015).

γ. Les divers effets des œstrogènes et de la progestérone

- Voir le tableau VII. Les principaux effets sont à connaître.

⮛ TABLEAU VII. Effets des œstrogènes et de la progestérone chez la femme.
D'après VANDER *et al.* (2013).

	Quelques effets des stéroïdes féminins
	Œstrogènes
1.	Stimulent la croissance des ovaires et des follicules (effets locaux)
2.	Stimulent la croissance du muscle lisse et la prolifération du revêtement épithélial du tractus génital. De plus :
	a) trompes de Fallope : augmentent les contractions et l'activité ciliaire
	b) utérus : augmentent les contractions myométriales et la réponse à l'ocytocine. Stimulent la sécrétion d'un mucus cervical liquide et abondant. Préparent l'endomètre aux effets de la progestérone en induisant des récepteurs à la progestérone
	c) vagin : augmentent le nombre de couches des cellules épithéliales
3.	Stimulent la croissance des organes génitaux externes, notamment à la puberté
4.	Stimulent la croissance des seins, notamment des canaux, ainsi que les dépôts de graisse à la puberté
5.	Stimulent le développement d'une morphologie corporelle féminine à la puberté : épaules étroites, hanches larges, distribution féminine des graisses (dépôts dans les hanches et les seins)
6.	Stimulent une sécrétion plutôt liquidienne des glandes sébacées cutanées (glandes productrices de sébum) (Cet effet « anti-acné » s'oppose à l'effet « pro-acné » des androgènes.)
7.	Stimulent la croissance osseuse et finalement l'arrêt de la croissance osseuse (soudure des cartilages de conjugaison); protègent contre l'ostéoporose; n'ont pas d'effet anabolisant
8.	Effets vasculaires (leur carence provoque des « bouffées de chaleur »)
9.	Ont des effets de rétrocontrôle sur l'hypothalamus et l'antéhypophyse (*cf.* **Tab. 17-4**)
10.	Stimulent la sécrétion de prolactine mais inhibent ses effets sur la production de lait par les seins
11.	Protègent contre l'athérosclérose en agissant sur le cholestérol plasmatique (Chapitre 16), les vaisseaux sanguins et la coagulation (Chapitre 12)
	Progestérone
1.	Convertit l'endomètre préparé par les œstrogènes en un tissu sécréteur actif, permettant la nidation de l'embryon
2.	Fait apparaître un mucus cervical épais et collant
3.	Atténue les contractions des trompes de Fallope et du myomètre
4.	Diminue la prolifération des cellules épithéliales vaginales
5.	Stimule la croissance des seins, notamment du tissu glandulaire
6.	Inhibe les effets de la prolactine sur la sécrétion de lait
7.	A des effets de rétrocontrôle sur l'hypothalamus et l'antéhypophyse (*cf.* **Tab. 17-4**)
8.	Augmente la température corporelle

δ. Une vision cyclique de l'effet des hormones au cours du cycle menstruel

- Le tableau VIII présente une vision chronologique du **cycle menstruel** en considérant notamment **l'effet des hormones** impliquées.

⮛ TABLEAU VIII. Déroulé du cycle menstruel.
D'après VANDER *et al.* (2013).

	Résumé du cycle menstruel
Jour(s)	Principaux événements
1-5	Les concentrations d'œstrogènes et de progestérone sont faibles parce que le corps jaune antérieur régresse *Donc :* a) le revêtement endométrial s'évacue b) la sécrétion de FSH et LH n'est plus inhibée, et leur concentration augmente *Donc :* plusieurs follicules en développement maturent
7	Un seul follicule (habituellement) devient dominant
7-12	La concentration des œstrogènes plasmatiques augmente du fait de leur sécrétion par le follicule dominant *Donc :* il y a stimulation de la prolifération endométriale
7-12	Les concentrations de LH et de FSH diminuent, sous l'effet du rétrocontrôle négatif des œstrogènes et de l'inhibine *Donc :* il apparaît une dégénérescence (atrésie) des follicules non dominants
12-13	L'augmentation des œstrogènes plasmatiques induit le pic de LH *Donc :* a) l'ovocyte achève sa première division méiotique et subit une maturation cytoplasmique b) le follicule sécrète des enzymes lytiques et des prostaglandines
14	L'ovulation est médiée par les enzymes et les prostaglandines folliculaires
15-25	Le corps jaune se forme et, sous l'influence de concentrations faibles mais suffisantes de LH, sécrète des œstrogènes et de la progestérone, ce qui élève la concentration plasmatique de ces hormones *Donc :* a) l'endomètre sécrétoire se développe b) la sécrétion de FSH et de LH est inhibée, ce qui abaisse leur concentration plasmatique *Donc :* aucun autre follicule ne se développe
25-28	Le corps jaune dégénère (si l'ovule n'est pas fécondé) *Donc :* les concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone diminuent *Donc :* l'endomètre commence à s'éliminer à la fin du 28e jour, et un nouveau cycle commence

e. Bilan comparatif de la régulation de la reproduction homme / femme

- Voir la figure 86.

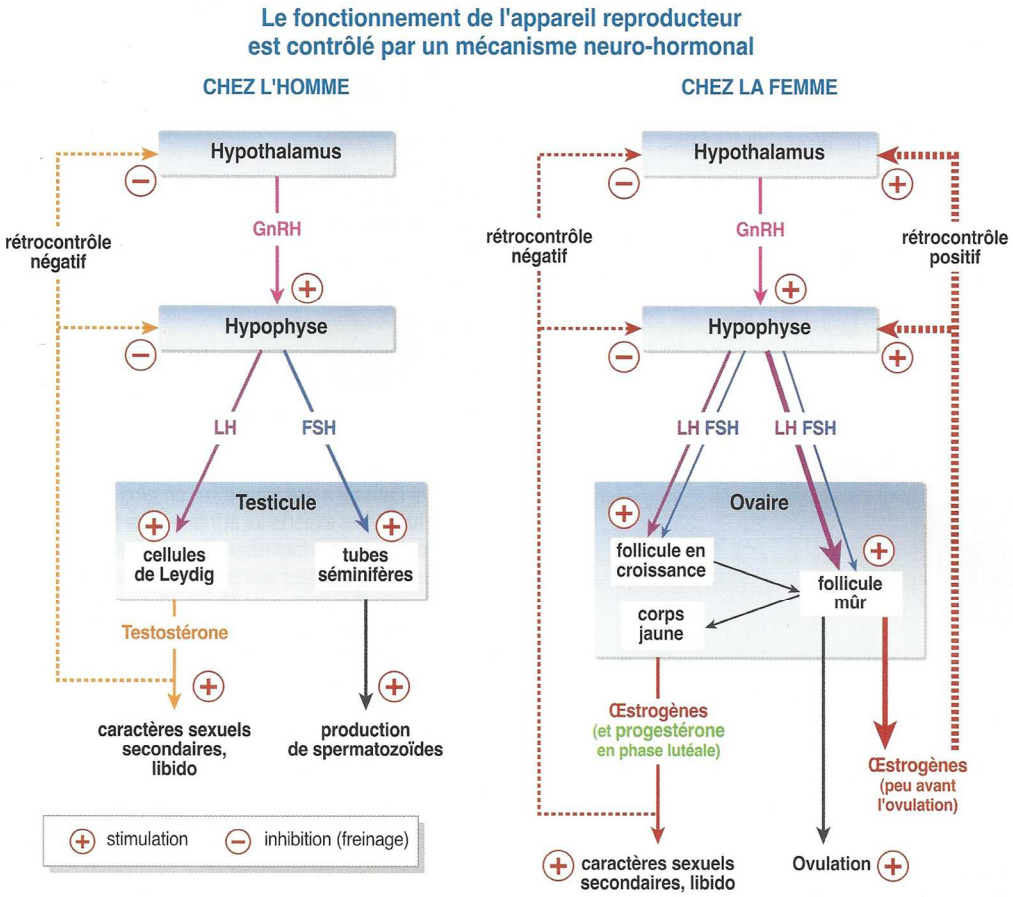


FIGURE 86. Le contrôle de la fonction de reproduction : bilan simplifié.
Les inhibines ne sont pas figurées (vous pouvez les ajouter).
D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

5. Et chez les Mammifères autres que l'Homme ? [*pour information*]

- Chez les **Mammifères non Hominidés**, il existe une relation étroite entre **hormones** et **comportements sexuels**. Une **femelle ovulante** va développer ***un comportement d'attraction envers le mâle en sécrétant souvent des phéromones attractives à l'approche de l'ovulation*** : c'est l'**œstrus** (ou « **chaleurs** »). Parallèlement, les **mâles** vont développer un ***comportement de sensibilité aux femelles voire de recherche active qui est souvent favorisé voire déclenché par la détection des phéromones femelles*** : c'est le **rut** (figure 87).
- Chez ces Mammifères, les **cycles menstruels** peuvent être beaucoup **plus longs que chez l'homme**, voire **annuels** (ils sont alors souvent **déclenchés par l'évolution de la photopériode**).

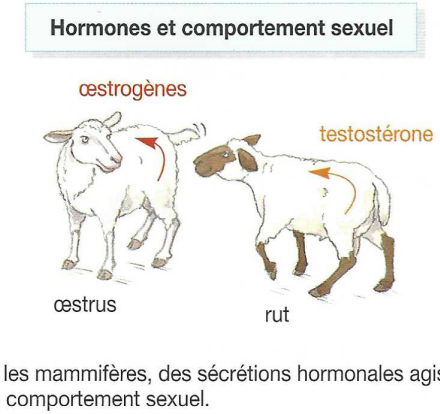


FIGURE 87. Œstrus et rut. D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

C. Le rapprochement des gamètes et les modalités de la fécondation

1. Un rapprochement des gamètes permis par la copulation

- C'est l'**acte sexuel**, supposant l'introduction du **pénis en érection** dans le **vagin** de la femelle, qui permet le **rapprochement des gamètes** : le **sperme** est alors **éjecté** sous pression dans le vagin, sous l'effet de la contraction des **muscles lisses** des **voies génitales** et des **glandes annexes**, ainsi que de **muscles squelettiques** du bas-ventre. Ce phénomène s'appelle **éjaculation**.

2. Maturation, acquisition du pouvoir fécondant et sélection des spermatozoïdes : des processus liés au déplacement dans les voies génitales mâles et femelles

a. L'acquisition de la motilité des spermatozoïdes

- Rappelons que la **motilité des spermatozoïdes** est acquise lors de leur **passage dans l'épididyme** dont les **sécrétions** permettent à la fois leur **nutrition** et cette **motilité progressive**. En moyenne, ceux-ci séjournent **21 jours** dans l'épididyme.

b. L'acquisition du pouvoir fécondant des spermatozoïdes

- Le **pouvoir fécondant** des spermatozoïdes est **progressivement acquis** à différents niveaux (figures 88-89) :
  - Dans les **tubes séminifères** et l'**épididyme**, les **sécrétions du liquide tubulaire** comprennent des **glycoprotéines inhibitrices** qui ***masquent les molécules de la membrane plasmique des spermatozoïdes assurant la reconnaissance et l'adhésion à l'enveloppe pellucide de l'ovocyte*** : c'est la **décapacitation**.

Ce **masquage** assurerait la **protection des spermatozoïdes** contre les **agressions physico-chimiques** des **voies génitales mâles et femelles**, et préviendrait la **libération prématurée des enzymes acrosomiales**.

- Le ***démasquage des récepteurs de la membrane plasmique des spermatozoïdes*** constitue la **capacitation** (au sens strict). Celui-ci s'opère par **dilution du liquide séminal** dans les **voies génitales femelles** et aussi sous l'effet de la **glaire cervicale** et des sécrétions de la **muqueuse utérine**.
- Le **spermatozoïde** est alors en capacité d'effectuer la **réaction acrosomiale**, c'est-à-dire la ***libération des enzymes de l'acrosome suite à la reconnaissance de la zone pellucide***. Il est alors pleinement **fécondant**.

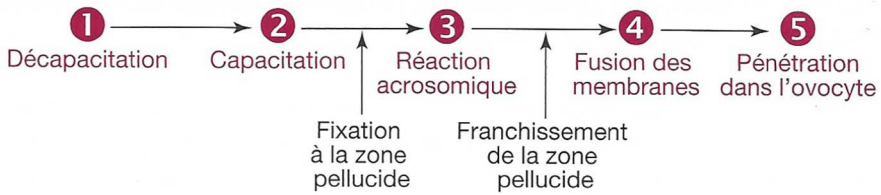
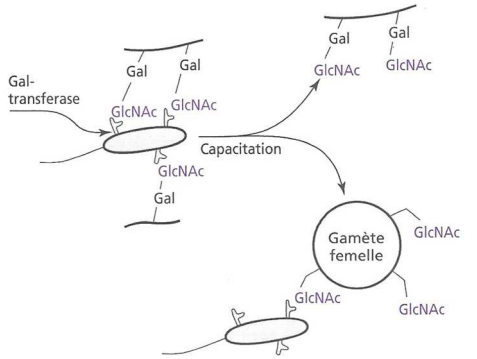


FIGURE 88. L'acquisition du pouvoir fécondant par les spermatozoïdes et la fécondation.
D'après DENŒUD *et al.* (2011).



Masquage de la galactosyl-transférase (Gal-transférase) de la membrane du spermatozoïde par des glycoconjugués présents dans le liquide séminal portant des chaînes de poly-N-acétyl lactosamine (Gal-GlcNAc). Le démasquage a lieu lors de la capacitation.

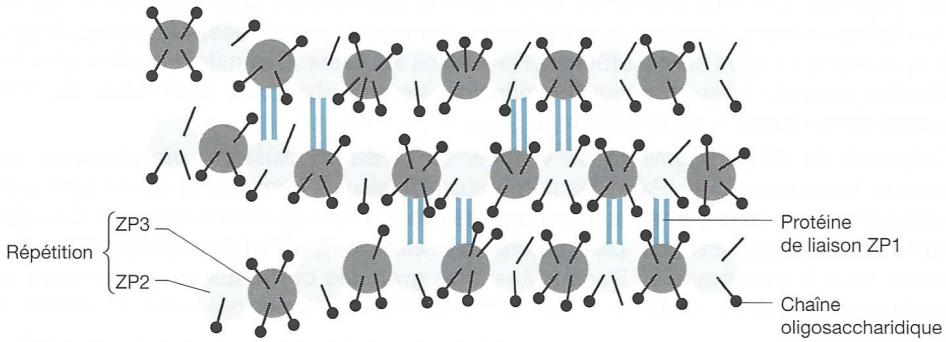
FIGURE 89. Une illustration des phénomènes décapacitation / capacitation [*pour information*]. D'après SALGUEIRO & REYSS (2002).

c. Cheminement dans les voies génitales femelles et sélection des spermatozoïdes

- La **plupart des spermatozoïdes** d'un éjaculat **n'arriveront jamais** jusqu'aux **trompes** : sur les **centaines de millions** initiaux, seuls **quelques centaines** parviendraient jusqu'aux trompes.
- Cela s'explique par les **raisons** suivantes :
  - La difficulté de **franchir la glaire cervicale** : **quasi-infranchissable en dehors des périodes proches de l'ovulation**, elle **retient** tout de même **bon nombre de spermatozoïdes** en **période ovulatoire**.
  - Beaucoup de spermatozoïdes **« se perdent »** : ils sont **évacués par la vulve** ou **« tournent en rond »** dans le vagin ou l'utérus.
  - Ils sont alors **éliminés par les voies génitales femelles** et/ou **meurent** spontanément.
  - Enfin, les spermatozoïdes doivent être au bon endroit (la trompe où a lieu l'ovulation) **au bon moment** : un **ovocyte II** a une durée de vie de **1-3 jours** et les **spermatozoïdes** peuvent vivre **4-5 jours**.
- Ces processus participent à la **sélection des spermatozoïdes**.
- Parmi les rescapés, **un seul fécondra l'ovocyte II** grâce à des mécanismes de **limitation de la polyspermie** (voir ci-après).

3. Des gamètes au zygote : la fécondation

a. Le franchissement de la *corona radiata* et la reconnaissance entre spermatozoïde et ovocyte II



Structure de la zone pellucide
L'acide hyaluronique qui s'intercale entre les chaînes n'est pas représenté.

FIGURE 90. Organisation simplifiée de l'enveloppe pellucide.
D'après BREUIL (2007).

- La **zone pellucide** est un ***revêtement de l'ovocyte constitué de glycoprotéines ZP2 et ZP3 (ZP = zone pellucide) associées par des protéines de liaisons ZP1 et des motifs d'acides hyaluronique*** (figure 90).
- Avant d'atteindre la **zone pellucide**, le spermatozoïde doit **franchir la *corona radiata***, ce qui est permis par sa **grande motilité** due à son **flagelle** (figure 91).
- Le **spermatozoïde** est capable de **reconnaître** la **zone pellucide**. La **capacitation** a mis à jour des ***récepteurs qui se fixent aux motifs glucidiques des glycoprotéines ZP3*** : c'est la **fixation primaire** (figure 92). Les **ZP3** sont **spécifiques d'une espèce** et assurent une **reconnaissance intraspécifique entre gamètes**.

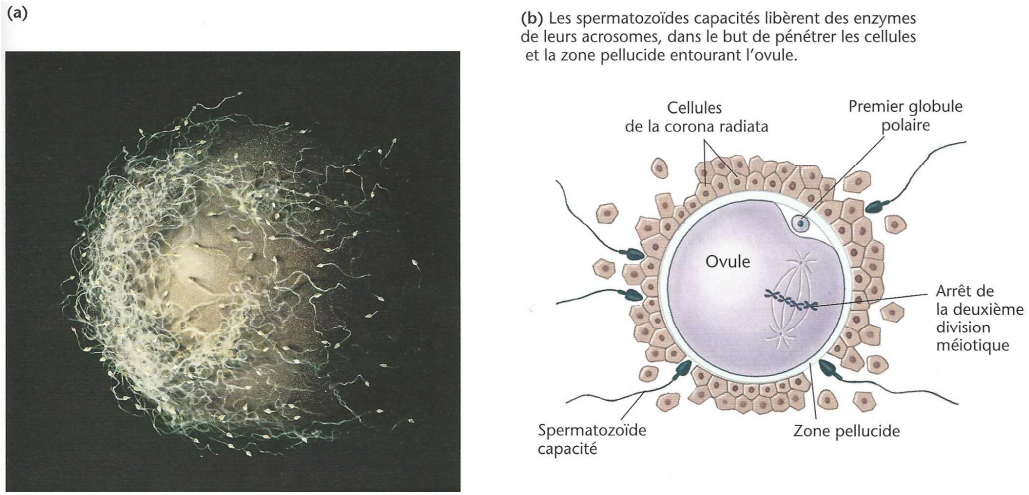
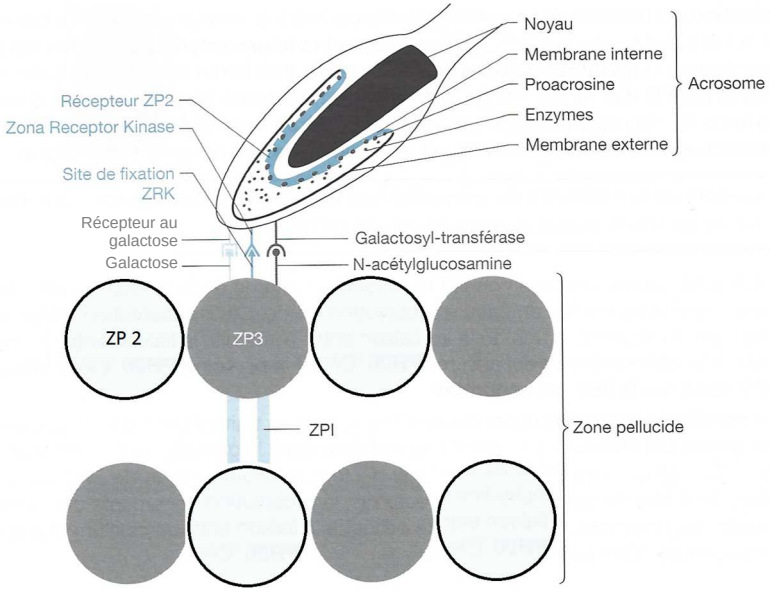
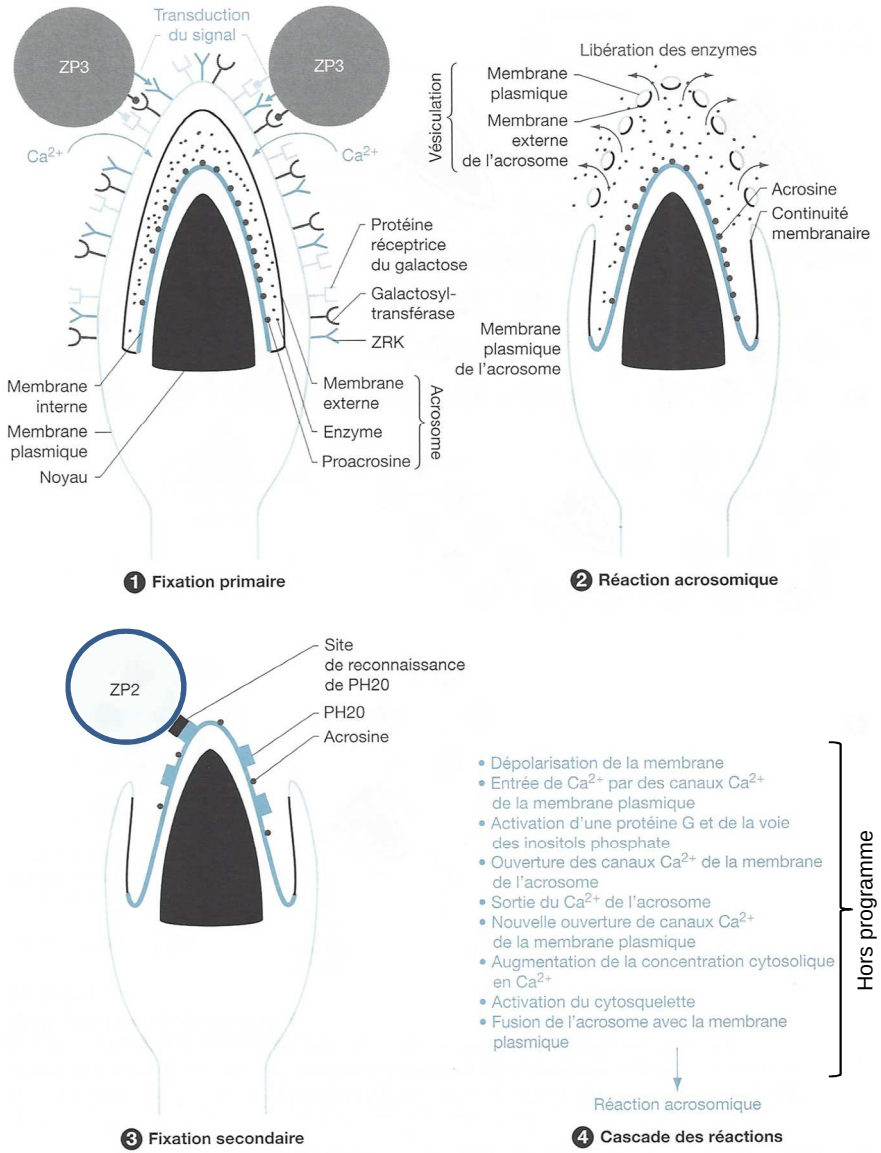


FIGURE 91. Franchissement de la *corona radiata* par les spermatozoïdes.
Parlez plutôt d'ovocyte II que d'~~ovule~~ ! D'après SILVERTHORN *et al.* (2007).



Reconnaissance des gamètes : fixation primaire
La reconnaissance primaire est réalisée par trois récepteurs qui se lient à différents motifs de la ZP3.

FIGURE 92. La reconnaissance primaire entre spermatozoïde et ovocyte II.
D'après BREUIL (2007).



Réaction acrosomique
***1**. Fixation primaire. **2**. Réaction acrosomique et libération des enzymes.*
***3**. Fixation secondaire entre la membrane interne de l'acrosome et la ZP2.*
***4**. Cascade, en partie hypothétique, des réactions déclenchées par la fixation primaire.*

FIGURE 93. La reconnaissance primaire et les processus qui s'en suivent.
D'après BREUIL (2007).

- La **fixation primaire** induit une **transduction** au sein du **spermatozoïde** qui aboutit à la **réaction acrosomiale** : ***le contenu de l'acrosome, riche en enzymes hydrolytiques, est exocyté, ce qui permet la digestion de l'enveloppe pellucide*** (figure 93).
- Sur la **membrane interne de l'acrosome** (qui devient localement la membrane plasmique du spermatozoïde) se trouvent ***des récepteurs qui se fixent aux protéines ZP2*** : il s'agit de la **fixation secondaire** du **spermatozoïde** à l'**ovocyte II** (figure 93). *Cette fixation favoriserait la pénétration du spermatozoïde, en même temps que les enzymes acrosomiales digèrent la zone pellucide*.
- La **dernière étape de reconnaissance** a lieu entre le **spermatozoïde** et la **membrane plasmique de l'ovocyte II** lorsque celle-ci est atteinte.

b. Les modalités et étapes de la fécondation

- La **fécondation** peut être **résumée** comme suit (figure 95) :
  - **Reconnaissance spermatozoïde** / zone **pellucide** (1)
  - **Réaction acrosomiale** (2) permettant le **franchissement** de la **zone pellucide** (3)
  - **Reconnaissance spermatozoïde** / **membrane** de l'ovocyte II (4)
  - ***Fusion des membranes*** (**plasmogamie**) (5)
    >> **Réaction corticale** (***exocytose des granules corticaux aboutissant à la formation d'un espace périvitellin et d'une enveloppe de fécondation***) (suite de 5) ; il y a ainsi blocage de la **polyspermie** : ***aucun autre spermatozoïde ne peut alors féconder l'ovocyte***.
  - **Pénétration** des **composants** du **spermatozoïde** (6), notamment le **noyau** mais aussi le **centrosome**
    >> **Reprise de la méiose II** qui s'achève : l'ovocyte devient un **ovotide** (***vrai gamète femelle haploïde contenant déjà en son sein le pronucléus mâle***) et il y a **expulsion** d'un **second globule polaire** qui **dégénère** ensuite
  - **Décondensation du noyau (pronucléus mâle)** (7)
  - **Rapprochement des noyaux (pronuclei)** s'accompagnant d'une **réplication** (9-10) : le zygote est complet.

Chez les **Mammifères**, il y a **amphimixie** (***mise en commun des deux génomes haploïdes***) mais pas réellement de ~~**caryogamie**~~ puisque ***les noyaux ne fusionnent pas***. C'est lors de la **première division mitotique du zygote** que les **génomes haploïdes** seront **mis en commun** (suite à la vésicularisation des enveloppes nucléaires en **prophase**) (figure 94).

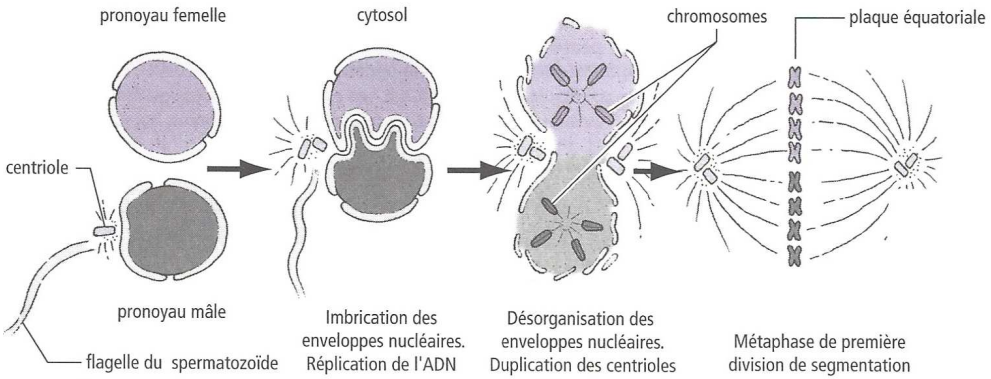
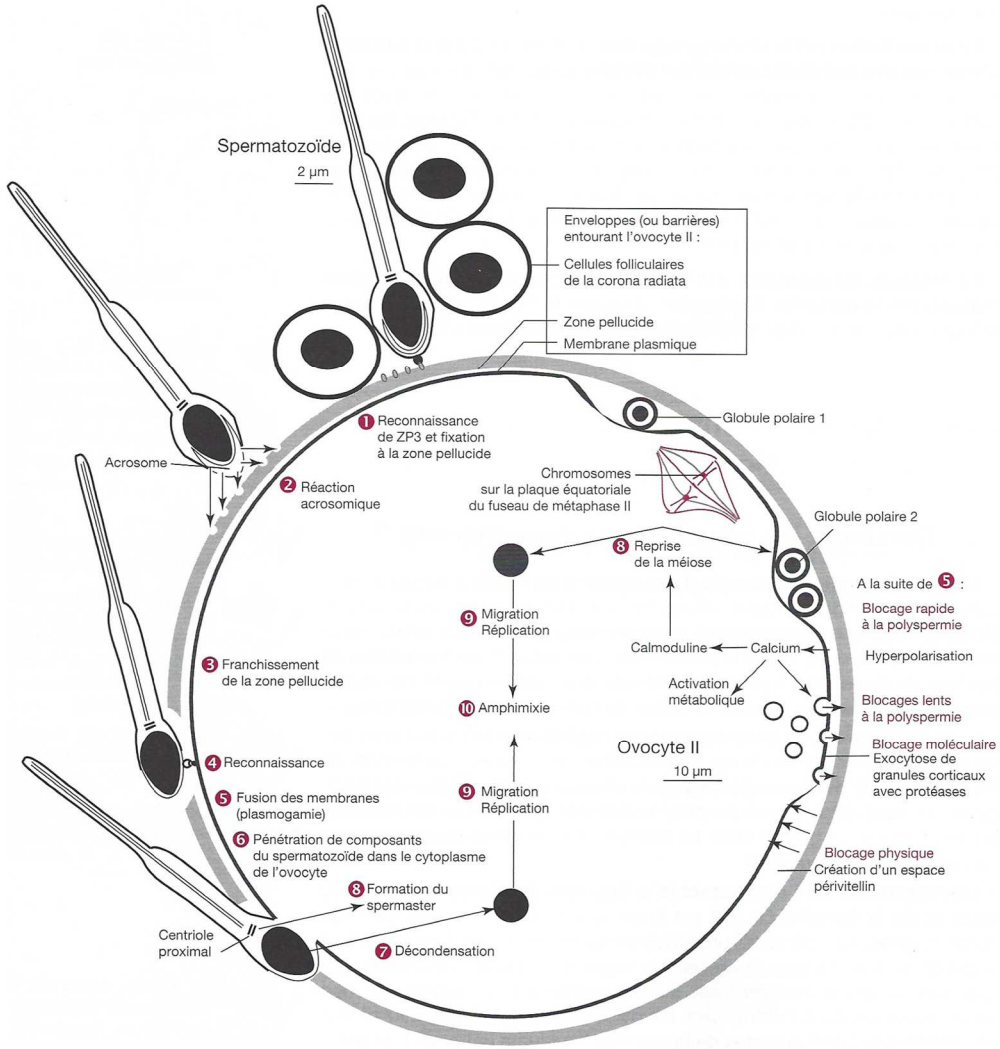


FIGURE 94. Une amphimixie sans caryogamie chez les Mammifères.
D'après SALGUEIRO & REYSS (2002).



Événements de la fécondation.
L'échelle du spermatozoïde diffère de celle de l'ovocyte.

FIGURE 95. La fécondation mammalienne. D'après DENŒUD *et al*. (2011).

c. Les conséquences de la fécondation

α. Rappel des conséquences génétiques : rôle diversificateur, rôle stabilisateur (rétablissement de la diploïdie, maintien du caryotype de l'espèce), empreinte parentale

- Ces aspects ont déjà été abordés dans la partie I. Nous les citons seulement ici.

β. Déblocage de la méiose II de l'ovocyte II

- On notera que la **pénétration du pronucléus mâle** induit **l'achèvement de la méiose** de l'**ovocyte II**.

γ. Blocage de la polyspermie

- La **réaction corticale** entraîne la formation d'une **enveloppe de fécondation** et d'un **espace périvitellin** qui ***empêchent tout autre spermatozoïde de féconder l'ovocyte*** (**blocage de la polyspermie**).

δ. Une asymétrie de contribution des gamètes à la formation du zygote

- Les deux gamètes apportent tous deux au zygote :
  - La **moitié de son information génétique**.
  - Un **centrosome**.
- En revanche, l'**ovocyte II** apporte :
  - L'essentiel du **cytoplasme**, des **organites**, des **réserves**, des **déterminants** qu'il peut contenir…
  - Le **génome** de ses **mitochondries**.

D. Quelques remarques sur les événements post-fécondation [*pour information ?*]

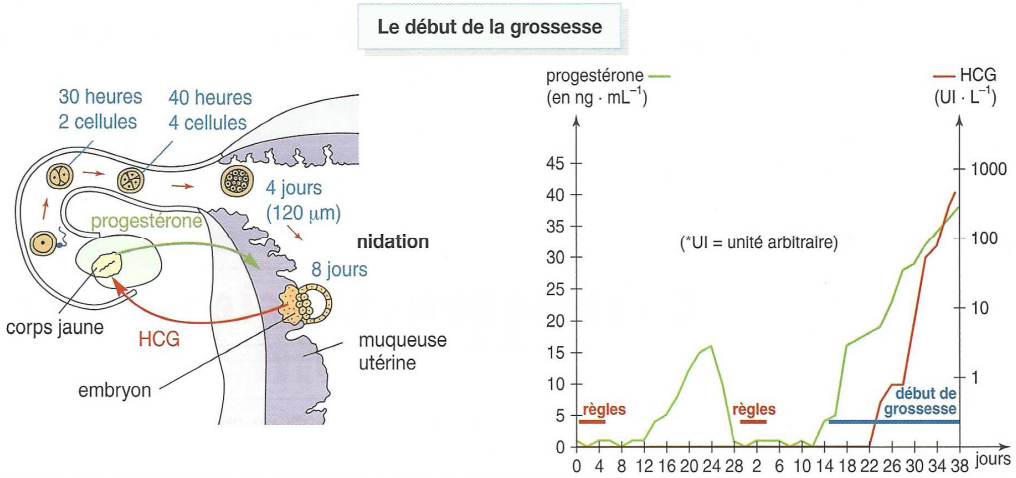


FIGURE 96. Le début de la grossesse. D'après LIZEAUX, BAUDE *et al.* (2008).

1. Migration et implantation de l'embryon (nidation)

- Le **zygote** migre lentement dans les **trompes**, **se divisant** en 2, 4, 8 cellules… Au **4e jour**, on commence à deviner le **blastocœle**. C'est **entre le 6e et le 7e jour** que ***l'embryon s'implante sur la muqueuse utérine*** : c'est la **nidation**. C'est là qu'il poursuivra tout son **développement** (figure 96).

2. Un maintien en place du corps jaune grâce à la production d'hCG

- L'embryon produit rapidement une ***hormone glycoprotéique*** nommée **hCG** (*human Chorionic Gonatrophin*, gonadotrophine chorionique humaine) qui **diffuse dans le sang maternel** *via* le jeune **placenta** en formation : ***cette hormone agit sur le corps jaune et provoque son maintien et même son extension***, ce qui induit la **production** de **progestérone** pendant **toute la grossesse**, induisant ainsi le **maintien en place de l'endomètre**.

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes

Il est conseillé de maîtriser les **grandes lignes du plan**

*Le **plan** ne doit pas être perçu comme un carcan figé, ou comme un modèle de plan de dissertation à ré-utiliser en devoir, mais bien comme un **outil d'apprentissage et de structuration** des **concepts importants**. Vous pouvez en **recopier les grandes lignes** ou **annexer le plan du polycopié** directement.*

Il est conseillé de réaliser un **lexique des principales définitions**.

Il est conseillé de reproduire les **schémas (et tableaux) majeurs** :

Liste indicative.

- *Cycle de vie, cycle cellulaire*

° **Cycle vital** de **l'être humain** (placer **mitose** / **méiose** / **fécondation**)
° **Cycle cellulaire mitotique** : évolution de la **quantité d'ADN**
[Bien voir distinguer **chromosome** / **chromatide**]
° **Cycle cellulaire méiotique** : évolution de la **quantité d'ADN**
[Bien voir distinguer **chromosome** / **chromatide**]
° Principe de l'évolution des **chromosomes** lors de la **méiose**

- *Réplication*

° Revoir les schémas pour les Bactéries
° Chromosome avec **plusieurs yeux de réplication**

- *Mutations*

° Revoir les schémas pour les Bactéries
° **Réparation** par **crossing-over**

- *Mitose*

° Schémas aussi précis que possibles des **différentes phases**
[Attention à bien figurer le **cytosquelette**]
° **Tableau** des **phases de la mitose** et de leurs **caractéristiques**
° **Chromosome double condensé**, version simple
° Fonctionnement du **fuseau mitotique** / types de **microtubules**
° Mécanisme de l'**ascension polaire**
° Mécanisme de la **vésicularisation de l'enveloppe nucléaire**

- *Méiose*

° **Méiose** et toutes ses **étapes**
[° Stades de la **prophase I** ?]
° **Brassage interchromosomique**
° **Brassage intrachromosomique** (*crossing-over*)
° **Complexe synaptonémal** / **nodule de recombinaison**
° **Duplication** de **gène** par **CO inégal**
° **Fission** / **Délétion** / **Insertion** / **Inversion** / **Translocation de K**
[° **Anomalies** de méiose générant des **caryotypes anomaux**]

° Détermination de **l'empreinte parentale**

- *Appareil reproducteur*

° Schéma simplifié de **l'appareil masculin**
° Schéma simplifié de **l'organisation** et **l'histologie du testicule**
° Schéma simplifié de **l'appareil reproducteur féminin**
[Schéma d'un **ovaire** ? de la **paroi utérine** ?]

- *Gamétogenèse*

° Grandes étapes de la **spermatogenèse** [important !!]
[**Multiplication** /**Accroissement** / **Maturation** / **Spermiogenèse**]
[**Mitose** / **Méiose**]
° Grandes étapes de **l'ovogenèse** [important !!]
[**Multiplication** /**Accroissement** / **Maturation**]
[**Mitose** / **méiose** > stades de **blocage**]
♂ ° **Spermatogenèse** dans **tube séminifère**
° **Spermiogenèse** simplifiée
° **Contrôle** de l'activité d'une **cellule de Sertoli**
[Penser à lister toutes les fonctions de cette cellule]
° **Spermatozoïde**
° **Axonème**
♀ ° **Ovogenèse** et **évolution folliculaire** en vis-à-vis
° **Cycle ovarien** avec événements principaux
° **Folliculogenèse** en simplifié (savoir schématiser / légender tous les types de follicules) et le **corps jaune**
[° **Tableau** sur les **follicules** ?]
[° **Liens structuraux et fonctionnels thèque / ovocyte** ?]
° **Cycle utérin** (croiser les schémas pour mettre un max d'infos]

- *Régulation*

[° **Schéma général** des niveaux de régulation ?]
° **Mode d'action** cellulaire des **hormones stéroïdes**
♂ ° **Régulation** de la **reproduction** chez **l'homme**
° Liste des **effets de la testostérone**
♀ ° Évolution des **concentrations d'hormones ovariennes + LH/FSH**
[Faire le lien avec la **folliculogenèse**, le **cycle utérin**, la **glaire**]
° **Régulation** de la **reproduction** chez la **femme** :
> **Phase folliculaire**
> **Juste avant ovulation**
> **Phase lutéale**
° Liste des **effets des œstrogènes / de la progestérone**
[° Liste du **déroulé du cycle** ? Si vous avez besoin…]

- *Fécondation : avant, pendant, après*

° **Décapacitation / capacitation** : déroulé des étapes
[Les schémas plus précis semblent hors programme]
° **Enveloppe pellucide**
° **Pénétration** dans l'ovocyte : **fixation I**, **réaction acrosomiale**, **fixation II**
° **Fécondation** (étapes) : figure bilan

Vous devez en outre **savoir / pouvoir** [faire le lien avec le TP C2]
° Exploiter des **électronographies** de **chromatine** ou de **chromosomes**
° Exploiter des **clichés** ou des **lames** montrant la **mitose** ou la **méiose**
°Exploiter des **caryotypes**
° Exploiter des **graphes** concernant les **concentrations hormonales** des hormones concernées par ce chapitre
° Connaître les **points communs** et **différences** entre les **processus génétiques** chez les **Eubactéries** et chez les **Eucaryotes** (notamment la **réplication**)

Références

ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2004). *Biologie moléculaire de la cellule. Quatrième édition.* Traduction de la quatrième édition américaine (2002) par F. LE SUEUR-ALMOSNI. Flammarion, Paris. Première édition américaine 1983 (1986 1e édition française).

BERNARD, J.-J. (2002). *Bioénergétique cellulaire.* Ellipses, Paris.

BERTHET, J. (2006). *Dictionnaire de Biologie.* De Boeck Université, Bruxelles (Belgique).

BOUJARD, D. (dir). B. ANSELME, C. CULLIN & CÉLINE RAGUÉNÈS-NICOL (2015). *Biologie cellulaire et moléculaire. Tout le cours en fiches. Licence. PACES. CAPES.* 2e édition (1e édition 2012), Dunod, Paris.

BOUTIN, V., L. GERAY, Y. KRAUSS & C. VILBERT (2015). *Atlas de biologie BCPST 1re et 2e années.* Dunod, Paris.

BREUIL, M. (2007). *Biologie 1re année BCPST-véto*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

BREUIL, M. (2009). *Biologie 2e année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

CAMPBELL, N. A. & J. B. REECE (2004). *Biologie*. De Boeck Université, Bruxelles, 2e édition (1e édition 1995).

[CAMPBELL, N. A.], J. B. REECE, L. A. URY, M. L. CAIN, S. A. WASSERAMN, P. V. MINORSKY, R. B. JACKSON (2012). *Campbell Biologie.* Adaptation française J. FAUCHER & R. LACHAÎNE. Pearson, Paris (4e edition).

CROSS, P. C. & K . L. MERCER (1995). *Ultrastructure cellulaire et tissulaire. Approche fonctionnelle*. Traduction J.-F. DENEF & S. HAUMONT. De Boeck, Bruxelles (B).

DENŒUD, J., T. FERROIR, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2011). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

DENŒUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2013). *Biologie-Géologie BCPST-véto 1e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

DENŒUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2014). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

GODINOT, C., H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2010). *Biologie-Géologie 1re année BCPST-véto*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

HARRY, M. (2008). *Génétique moléculaire et évolutive.* Maloine, Paris, 2e édition (1e édition 2001).

HEUSSER, S. & H.-G. DUPUY (2015). *Atlas de biologie animale.* Dunod, Paris.

HIATT, J. & L. P. GARTNER (2012). *Atlas en couleurs d'histologie*. Traduction de la 5e édition américaine par J.-F. BERNAUDIN, A. FAJAC & R. LACAVE, Pradel (Wolters Kluwer France), Rueil-Malmaison.

JOHNSON, M. H. & B. J. EVERITT (2002). *Reproduction*. Traduction de la 5e édition anglais par F. LEROY, De Boeck, Bruxelles (B).

LAFON, C. (2003). *La biologie autrement. 100 questions de synthèse.* Ellipses, Paris.

LATRUFFE, N. (dir.), F. BLEICHER-BARDETTI, B. DUCLOS & J. VAMECQ (2014). *Biochimie. Tout le cours en fiches. Licence. PACES-UE1. CAPES.* Dunod, Paris.

LE GUYADER, H. (dir.) (1998). *L'Évolution.* Belin-Pour la Science, Paris.

LIZEAUX, C., D. BAUDE (dir.), V. AUDEBERT, C. BRUNET, G. GUTJAHR, Y. JUSSERAND, A. MATHEVET, P. PILLOT, S. RABOUIN & A. VAREILLE (2008). *SVT Sciences de la Vie et de la Terre Terminale S. Enseignement obligatoire.* Bordas, Paris.

MARCONIS, C., P. MARTY, D. RICHARD & M. SEBBAH (1990). *Neurobiologie. **1**. Le système nerveux : système de communication.* Hachette, Paris.

MARIEB, E. N. (2005). *Anatomie et physiologie humaines.* Renouveau pédagogique, Saint-Laurent (Québec, Canada), Diffusion Pearson Education France, Paris, 6e édition américaine (2004) adaptée par R. LACHAÎNE.

MARIEB, E. N. & K. HOEHN (2015). *Anatomie et physiologie humaines.* Pearson, Montréal (Québec, Canada), 9e édition américaine adaptée par L. MOUSSAKOVA & R. LACHAÎNE.

MORÈRE, J.-L., R. PUJOL (coord.), J.-C. CALLEN, L. CHESNOY, J.-P. DUPONT, A.-M. GIBERT-TANGAPREGASSOM, G. RICOU, N. TOUZET (dir.) et colloborateurs (2003). *Dictionnaire raisonné de Biologie.* Frison-Roche, Paris.

PÉRILLEUX, É., D. RICHARD, B. ANSELME, J.-M. DEMONT & P. VALET (2002). *Biologie humaine. Anatomie, physiologie, santé.* Nathan, Paris, 2e édition.

PEYCRU, P. (dir.), J.-F. FOGELGESANG, D. GRANDPERRIN, B. AUGÈRE, J.-C. BAEHR, C. PERRIER, J.-M. DUPIN & C. VAN DER REST (2010*a*). *Biologie tout-en-un BCPST 1re année.* Dunod, Paris, 2e édition (2009), réimpression corrigée (2010) (1e édition 2006).

PEYCRU, P. (dir.), J.-C. BAEHR, F. CARIOU, D. GRANDPERRIN, C. PERRIER, J.-F. FOGELGESANG & J.-M. DUPIN (2010*b*). *Biologie tout-en-un BCPST 2e année.* Dunod, Paris, 2e édition (1e édition 2007).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2013). *Biologie tout-en-un BCPST 1re année.* Dunod, Paris, 3e édition (1e édition 2006).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIOU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2014). *Biologie tout-en-un BCPST 2e année.* Dunod, Paris, 3e édition (1e édition 2007).

POULIZAC, J.-A. (1999). *La variabilité génétique*. Ellipses, Paris.

PRAY, L. (2008). DNA replication and causes of mutation. *Nature Education*, **1** (1) : 214.

PURVES, D., G. J. AUGUSTINE, D. FITZPATRICK, W. C. HALL, A.-S. LAMANTIA, J. O. MCNAMARA & L. E. WHITE (dir.) (2011). *Neurosciences.* Traduction J.-M. COQUERY. De Boeck, Bruxelles, 4e édition.

RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, J. B. LOSOS, S. S. SINGER (2007). *Biologie*. De Boeck, Bruxelles.

RICHARD, D. & D. ORSAL (2001). *Neurophysiologie. Organisation et fonctionnement du système nerveux.* Dunod, Paris, 2e édition (1e édition 1994).

RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2012). *Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas*. Dunod, Paris, 2e édition (1e édition 2010).

RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2015). *Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas*. Dunod, Paris, 3e édition (1e édition 2010).

RIEUTORT, M. (1998). *Physiologie animale. **1.** Les cellules dans l'organisme.* Mise à jour M. RIEUTORT & D. PICHARD (coll. M. RIEUTORT). Masson, Paris, 2e édition (1e édition 1982).

RIEUTORT, M. (1999). *Physiologie animale. **2.** Les grandes fonctions.* Mise à jour D. PICHARD. Masson, Paris, 2e édition (1e édition 1982).

SALGUEIRO, E. & A. REYSS (2002). *Biologie de la reproduction sexuée*. Belin, Paris.

SEGARRA, J. (dir.), É. CHAUVET, C. COLSON-PROCH, M. HUILLE, M. LABROUSSE, F. LOUET, F. METZ & E. PIÈTRE (2014). *Biologie BCPST 1re année.* Ellipses, Paris.

SEGARRA, J., E. PIÈTRE (dir.), G. BAILLY, O. CHASSAING, D. FAVRE, T. JEAN, F. METZ & C. MEUNIER (2015). *Biologie BCPST 2e année.* Ellipses, Paris.

SILVERTHORN, D. U., avec W. C. OBER, C. W. GARRISON, A. C. SILVERTHORN & B. R. JOHNSON (2007). *Physiologie humaine. Une approche intégrée.* Pearson Education France, Paris, 4e édition américaine traduite sous la dir. de J.-F. BRUN.

TAVERNIER, R. & C. LIZEAUX (dir.), D. BAUDE, C. FABRE, C. PEYRIDIEU, P. ROGER, M. SAUTEREAU, R. SOULAT & A. VAREILLE (2001). *Sciences de la Vie et de la Terre Première ES.* Bordas, Paris.

TORTORA, G. J. & B. DERRICKSON (2009). *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. Adaptation française L. MARTIN & M. FOREST. De Boeck, Bruxelles, B.

[VANDER, A. J.], E. P. WIDMAIER, H. RAFF & K. T. STRANG (2013). *Physiologie humaine. Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Maloine, Paris, 6e édition.

VINCENT, P. (1962). *Sciences naturelles. Classe de 1reM'*. Vuibert, Paris.

VINCENT, P. (1964). *Sciences naturelles. Classe de 2eM'*. Vuibert, Paris.

VINCENT, P. (1968). *Sciences naturelles. Classe de 1eD*. Vuibert, Paris.

VOGEL, G. & H. ANGERMANN (1994). *Atlas de la biologie*. Illustrations R. & R. FAHNERT. Traduit de l'allemand. La Pochothèque, Librairie générale française, Paris.

WILKINSON, L. S., W. DAVIES & A. R. ISLES (2007). Genomic imprinting effects on brain development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, **8** : 832-843. doi:10.1038/nrn2235

Plan du chapitre

Objectifs : extraits du programme **1**
Introduction **2**

I. Cycle de vie des Mammifères, cycle cellulaire, divisions cellulaires et aspects génétiques de la reproduction sexuée **2**

A. Le cycle de vie des Mammifères : un cycle monogénétique diplophasique **2**

B. Le cycle cellulaire et ses étapes **3**
1. Notions de cycle cellulaire, mitose, méiose **3**
2. Rappel : la notion de chromosome simple (= à une chromatide) et de chromosome double (= à deux chromatides) [important] **3**
3. Étapes du cycle cellulaire mitotique et évolution de la quantité d'ADN **4**
a. Un cycle divisé en interphase et mitose 4
b. Une interphase divisible en phases G1, S et G2 4
4. Cas du cycle cellulaire des cellules germinales s'engageant dans la méiose **5**

C. La réplication, un processus semi-conservatif et plutôt conforme de duplication de l'information génétique lors de la phase S **5**
a. La réplication, un processus très semblable chez les Eucaryotes à celui qui se déroule chez les Bactéries 5
b. Quelques particularités de la réplication eucaryote 6
α. La réplication : un processus à plusieurs origines chez les Eucaryotes, et donc plusieurs yeux de réplication 6
β. Le problème de la réplication des télomères et l'intérêt des télomérases que l'on rencontre dans certaines cellules [pour information ?] 7

D. Les mutations ponctuelles, des modifications génétiques aléatoires généralement corrigés mais pouvant être transmises **8**
1. Un phénomène commun aux Eucaryotes et aux Bactéries **8**
a. Rappel : définition de mutation et mutation ponctuelle 8
b. Des processus de mutations ponctuelles globalement semblables entre Eucaryotes et Eubactéries 8
2. Quelques petites particularités des organismes pluricellulaires et des Mammifères **8**
a. Des mutations qui ne peuvent se répandre dans les populations qui se elles touchent les cellules à l'origine de gamète (cellules germinales dans le cas des Mammifères) 8
b. Une photolyase qui n'existe pas chez les Mammifères 8
c. Une correction possible des mutations lors des processus de recombinaison : la réparation par crossing-over 8

E. La mitose, une division cellulaire qui assure une conformité génétique entre les cellules-filles **9**
1. Les étapes de la mitose **10**
a. La prophase et la prométaphase 10
b. La métaphase 10
c. L'anaphase 10
d. La télophase et la cytodiérèse 11
e. Bilan des étapes de la mitose 12
2. Les mécanismes importants de la mitose **13**
a. Importance de la condensation de l'ADN 13
b. Importance du cytosquelette 13
α. Des microtubules organisés en un fuseau de division (microtubules polaires, astériens et kinétochoriens) 13
β. Importance de la polymérisation-dépolymérisation des microtubules dans leur allongement ou leur raccourcissement 14
γ. Rôle des lamines dans la vésicularisation et la reformation de l'enveloppe nucléaire 15
δ. Rôle des interactions actine-myosine dans la cytodiérèse des cellules animales 15
c. L'existence d'un contrôle du cycle cellulaire et de la division cellulaire 15
3. Discussion de la conformité de la mitose **15**
a. La mitose, un processus fondamentalement conforme 15
b. Des limites à la conformité 16
α. Une inégalité de répartition du matériel cytoplasmique lors de la cytodiérèse 16
β. L'existence (très rare) de recombinaisons mitotiques : les crossing-over mitotiques [pour information] 16

F. La méiose, une division cellulaire qui conduit à l'haploïdie et assure un brassage génétique des génomes parentaux originels **16**
1. Un processus comprenant deux divisions successives sans réplication intermédiaire **16**
a. Principe général : d'une cellule-mère diploïde à quatre (en théorie) cellules-filles haploïdes 16
b. La division réductionnelle (méiose I) : une étape assurant la réduction chromosomique et générant deux cellules-filles haploïdes 16
c. La division équationnelle (méiose II) : une étape techniquement assimilable à une mitose à l'état haploïde 18
2. La méiose, un processus où un brassage génétique permet la production d'une recombinaison génétique **18**
a. Notions de recombinaison génétique et de brassage génétique 18
b. Un brassage interchromosomique lors de l'anaphase I assurant une répartition aléatoire des chromosomes paternels et maternels 18
c. Un brassage intrachromosomique lors de la prophase I 19
α. Les crossing-over (CO) : des échanges habituellement réciproques de portions de chromatides entre chromosomes appariés en prophase I 19
β. Un processus permis par le complexe synaptonémal et le nodule de recombinaison 19
γ. Un processus non aléatoire qui a lieu au niveau de zones préférentielles : les points chauds de recombinaison 20
d. Bilan : les cellules issues de la méiose, des cellules haploïdes génétiquement originales porteuses de combinaisons alléliques uniques 20
3. La méiose, un processus où peuvent survenir des anomalies aux conséquences chromosomiques et/ou caryotypiques **21**
a. Rappels : notion de caryotype et caryotypes normaux 21
α. Notion de caryotype 21
β. Des caryotypes diploïdes normaux humains 21
b. La méiose, un processus pouvant générer des remaniements chromosomiques (= mutations chromosomiques au sens strict) 21
α. Les crossing-over inégaux, un processus permettant la duplication de gènes 21
β. Les crossing-over inégaux ou anormaux, un processus permettant des remaniements chromosomiques d'ampleur : fissions, insertions, délétions, inversions, translocations 22
c. La méiose, un processus pouvant générer des modifications du caryotype 23
α. Les aneuploïdies, des caryotypes anormaux provenant souvent de non-disjonctions de chromosomes homologues ou de chromatides lors de la méiose 23
β. Les euploïdies, des caryotypes affectant le nombre total de paires de chromosomes [pour information ?] 24

G. Quelques aspects génétiques de la fécondation croisée 24
1. La fécondation, source de variabilité : la production d'une combinaison génétique diploïde nouvelle par réunion de gamètes originaux 24
2. La fécondation, source de stabilité : la restauration de la diploïdie et le maintien du caryotype de l'espèce et du nombre de gènes 24
3. Le phénomène d'empreinte parentale : un marquage épigénétique issu des gamètes et fixé lors de la fécondation qui modifie l'expression de certains gènes 24
α. Mise en évidence de l'empreinte parentale par des expériences de transplantation de pronuclei 24
β. L'empreinte parentale : un état de condensation de certains gènes hérités des gamètes et qui perdure lors de la vie de l'individu (et peut-être parfois au-délà ?) 25

II. Les modalités de la reproduction sexuée chez les Mammifères : gamétogenèse, rapprochement des gamètes, fécondation 27

A. Préambule sur l'organisation fonctionnelle de l'appareil reproducteur des Mammifères 27
1. La notion d'appareil reproducteur 27
2. Anatomie fonctionnelle de l'appareil reproducteur mâle 27
a. Vue d'ensemble de l'appareil génital mâle 27
α. Les gonades mâles ou testicules : lieu de production des spermatozoïdes (activité gamétogénétique) et de la testostérone (activité endocrine) 27
β. Les voies génitales mâles ou voies spermatiques : lieu de transit des spermatozoïdes jusqu'à l'extérieur du corps 28
γ. Les glandes annexes : lieu de production du liquide séminal 28
γ. Le pénis : organe de la copulation 29
b. Zoom sur l'organisation anatomique et histologique des testicules 29
3. Anatomie fonctionnelle de l'appareil reproducteur femelle 30
a. Les gonades femelles ou ovaires : lieu de production des ovocytes II (activité gamétogénétique) et des hormones sexuelles femelles (œstrogènes, progestérone : activité endocrine) 30
b. Les voies génitales femelles : lieux de transit des gamètes, de la fécondation et du développement embryonnaire (et fœtal) 31
c. Le vagin et la vulve, organes de la copulation 32

B. Les modalités de la gamétogenèse, quelques processus associés et la régulation de la fonction de reproduction 33
1. La gamétogenèse, une étape qui comprend une prolifération mitotique des cellules germinales, leur accroissement et une maturation avec méiose 33
2. Les modalités de la spermatogenèse 34
a. Un processus qui se déroule dans les tubes séminifères 34
b. Un processus testostérone-dépendant et continu qui se déroule de la puberté à la mort 35
c. Un processus en plusieurs étapes 35
α. La multiplication mitotique des spermatogonies, un processus qui entretient le stock de cellules germinales 35
β. L'accroissement et la maturation des cellules : l'engagement dans la méiose et la réalisation de la méiose produisant des spermatides 35
γ. La spermiogénèse, différenciation des spermatides en spermatozoïdes 36
δ. Et après la spermatogenèse ? Quelques remarques sur le devenir des spermatozoïdes 38
i. Le transit dans les voies génitales masculines puis féminines 38
ii. L'acquisition de la motilité et du pouvoir fécondant 39
➢ L'acquisition de la motilité des spermatozoïdes 39
➢ L'acquisition du pouvoir fécondant des spermatozoïdes 39
d. Un processus qui fait intervenir les cellules de Sertoli (= cellules de soutien, cellules nourricières), des cellules épithéliales aux fonctions variées 39
e. En guise de bilan : quelques caractéristiques du spermatozoïde 39
3. Les modalités de l'ovogenèse et le fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur féminin 41
a. Les aspects ovariens du fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin : la production cyclique d'ovocytes II au sein de follicules 41
α. La production de gamètes femelles ou ovogenèse 41
i. La multiplication mitotique des cellules germinales femelle (ovogonies) lors du développement embryonnaire 41
ii. Un accroissement caractérisé par une accumulation de réserves, une entrée précoce en méiose et un blocage en prophase I de méiose (stade diplotène) 41
iii. Une maturation caractérisée par le déroulement de la méiose I et de la méiose II jusqu'en métaphase aboutissant au gamète femelle (et à un 1er globule polaire) 42
iv. Une maturation qui s'achève lors de la fécondation avec la fin de la méiose II produisant un ovotide (et un 2nd globule polaire), la méiose étant asymétrique 43
β. L'évolution des follicules ovariens au cours du cycle menstruel 43
i. La notion de follicule ovarien (et de corps jaune) 43
ii. La notion de cycle menstruel ovarien : phase folliculaire, ovulation, phase lutéale 43
iii. L'évolution des follicules jusqu'à maturité (folliculogenèse) puis l'évolution du corps jaune 43
➢ En amont du cycle : transformation de follicules primordiaux en follicules cavitaires (follicules III) 43
➢ Lors de la phase folliculaire du cycle : poursuite de la croissance folliculaire et sélection d'un follicule dominant unique qui poursuit sa maturation en follicule de De Graaf 45
➢ La libération de l'ovocyte II et de la corona radiata lors de l'ovulation 45
➢ Lors de la phase lutéale du cycle : l'évolution du follicule rompu en corps jaune qui croît puis dégénère 45
➢ Bilan structural 45
γ. Quelques remarques sur la contribution des cellules folliculaires à la croissance ovocytaire et au cycle menstruel 47
i. Interactions entre ovocyte et cellules folliculaires, et participation au contrôle de la croissance ovocytaire 47
ii. Interactions entre cellules thécales et cellules folliculaires, et co-production des œstrogènes (rôle dans le cycle menstruel) 47
b. Les aspects utérins et cervicaux du fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin : évolution cyclique de l'endomètre et de la glaire cervicale 47
α. Le cycle utérin : un renouvellement cyclique de la muqueuse utérine (menstruations, phase proliférative, phase sécrétoire) qui prépare une éventuelle nidation 47
β. Le cycle cervical : une évolution cyclique de la glaire cervicale 48
c. Un fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin de la puberté jusqu'à la ménopause 49
4. L'axe gonadotrope et le contrôle neuro-endocrinien de la fonction de reproduction chez l'être humain 50
a. Un contrôle neuro-hormonal de la fonction de reproduction à trois niveaux (hypothalamus, hypophyse, gonades) 50
b. Nature et mode d'action des hormones sexuelles, des hormones stéroïdes 51
α. Les stéroïdes, des dérivés de cholestérol transportés complexés à des protéines plasmatiques et dont les récepteurs sont cytosoliques 51
β. Les stéroïdes, des régulateurs d'expression génétique après complexation au récepteur cytosolique : modèle d'action d'une hormone stéroïde 52
c. L'axe gonadotrope chez l'homme et la régulation de la fonction de reproduction masculine 53
α. Évolution de la concentration des hormones impliquées : mise en évidence d'une boucle de régulation 53

i. La sécrétion pulsatile de testostérone par les cellules de Leydig 53
ii. Une sécrétion pulsatile de testostérone qui suit la sécrétion pulsatile de LH par l'hypophyse 53
iii. Une sécrétion de FSH par l'hypophyse qui agit sur les cellules de Sertoli, produisant alors de l'inhibine 53
iv. Une production de LH et de FSH contrôlée par la GnRH 53
v. Un rétrocontrôle négatif (négative feedback) de la testostérone et de l'inhibine sur le complexe hypothalamo-hypophysaire 54
β. Une vision d'ensemble de la régulation de l'axe gonadotrope masculin 54
γ. Les divers effets de la testostérone 55
d. L'axe gonadotrope chez la femme et la régulation de la fonction de reproduction féminine 55
α. Un tour d'horizon de l'évolution des concentrations hormonales de l'axe gonadotrope au cours du cycle 55
i. Une sécrétion d'œstrogènes, de progestérone et d'inhibine par l'ovaire qui varie en fonction de la période du cycle 55
➢ Nature et origine de ces hormones 55
➢ Évolution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et d'inhibine, et lien avec le CHH 56
➢ Évolution de la concentration plasmatique de progestérone, et lien avec le CHH 56
ii. Une concentration plasmatique de GnRH, LH, FSH globalement faible lors du cycle, sauf aux alentours de l'ovulation 57
iii. Remarque : la pulsatilité de la sécrétion des hormones de l'axe gonadotrope à l'échelle d'une journée 57
β. Une vision d'ensemble de la régulation de l'axe gonadotrope féminin 57
i. Lors de l'essentiel de la phase folliculaire 57
ii. Peu avant l'ovulation 57
iii. Lors de la phase lutéale 57
iv. Bilan : une autre présentation 58
γ. Les divers effets des œstrogènes et de la progestérone 59
δ. Une vision cyclique de l'effet des hormones au cours du cycle menstruel 59
e. Bilan comparatif de la régulation de la reproduction homme / femme 60
5. Et chez les Mammifères autres que l'Homme ? [pour information] 60

C. Le rapprochement des gamètes et les modalités de la fécondation 60
1. Un rapprochement des gamètes permis par la copulation 60
2. Maturation, acquisition du pouvoir fécondant et sélection des spermatozoïdes : des processus liés au déplacement dans les voies génitales mâles et femelles 60
a. L'acquisition de la motilité des spermatozoïdes 60
b. L'acquisition du pouvoir fécondant des spermatozoïdes 60
c. Cheminement dans les voies génitales femelles et sélection des spermatozoïdes 61
3. Des gamètes au zygote : la fécondation 61
a. Le franchissement de la corona radiata et la reconnaissance entre spermatozoïde et ovocyte II 61
b. Les modalités et étapes de la fécondation 63
c. Les conséquences de la fécondation 64
α. Rappel des conséquences génétiques : rôle diversificateur, rôle stabilisateur (rétablissement de la diploïdie, maintien du caryotype de l'espèce), empreinte parentale 64
β. Déblocage de la méiose II de l'ovocyte II 64
γ. Blocage de la polyspermie 64
δ. Une asymétrie de contribution des gamètes à la formation du zygote 64
D. Quelques remarques sur les événements post-fécondation [pour information ?] 64
1. Migration et implantation de l'embryon (nidation) 64
2. Un maintien en place du corps jaune grâce à la production d'hCG 64

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes 65
Références 66
Plan du chapitre 67

© Tanguy JEAN. Les textes et les figures originales sont la propriété de l'auteur. Les figures extraites d'autres sources restent évidemment la propriété des auteurs ou éditeurs originaux.
Document produit en avril 2016 • Dernière actualisation : janvier 2017. Contact : Tanguy.Jean4@gmail.com
Adresse de téléchargement : http://tanguyjean.businesscatalyst.com/

Ces données sont placées sous licence *Creative Commons Attribution – Pas d'Utilisation commerciale 4.0 CC BY NC* qui autorise la reproduction et la diffusion du document, à condition d'en citer explicitement la source et de ne pas en faire d'utilisation commerciale.