

# Biologie de la Reproduction

## LA MEIOSE

### I) Reproduction :

- **Asexuée** : perpétuation à l'identique chez les **organismes unicellulaires** (ex : bactéries) qui assure :
  - La **permanence des caractéristiques de l'espèce**.
  - L'**immortalité des individus** qui se multiplient par 2 en se reproduisant.
  - L'ensemble des cellules issues de la cellule mère constitue un **clone**.
  - L'apparition d'un nouveau clone est permise uniquement par une **mutation accidentelle**.
- **Sexuée = procréation** : chez les **organismes pluricellulaires**, elle est basée sur le dimorphisme sexuel (anisogamie).
  - Elle permet la **diversité** au sein d'une même espèce. Un individu n'est **jamais identique** à ses deux parents.
  - Elle permet l'**adaptation** à l'environnement
  - Elle a un rôle dans la **survie et l'adaptation** des espèces.

### II) Gamètes :

- ✓ **Le soma** = cellules somatiques. Elles sont **diploïdes** =  $2n$  K soit 46 K (23 paires de K homologues).
- ✓ **Le germen** = gamètes. Elles sont **haploïdes** =  $n$  K soit 23 K dont un seul chromosome sexuel.

La gonade a une fonction **endocrine** = production des hormones sexuelles et **exocrine** = production des gamètes.

	Ovocyte	Spermatozoïde
Taille	Plus <b>grande</b> cellule de l'espèce humaine	Très <b>petite</b>
Réserves	Réserves portée par l'ovocyte : <b>ARNm</b>	Peu de cytoplasme donc peu de réserves
Mobilité	Cellule <b>passive</b> , ne se déplace pas de façon autonome	Cellule <b>active</b> (flagelle)

### ☠ 3 conditions à remplir :

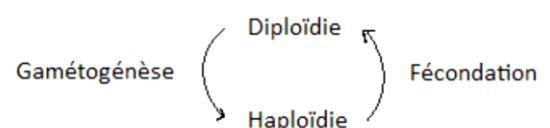
- **Taille suffisante** (réserve nutritive) = ovocyte.
- Production de **beaucoup de cellules** pour augmenter les chances de rencontre = spermatozoïde.
- Le **cout de fabrication**, soit l'énergie dépensée, doit être raisonnable.

### III) La mitose : pour les *cellules somatiques*

- × **1 réplication** : la cellule est  $2n$  K et  $4n$  ADN (2 chromosomes homologues avec chacun 2 chromatides sœurs).
- × **1 division** forme 2 cellules diploïdes à  $2n$  K et  $2n$  ADN.

### IV) La méiose : pour les *cellules germinales*

- × **1 seule réplication**
- × **2 divisions** forment 4 cellules haploïdes à  $n$  K et  $n$  ADN.
  - 1<sup>ère</sup> division : **réductionnelle** en termes de K, **équationnelle** en termes d'ADN.
  - 2<sup>ème</sup> division (sans synthèse d'ADN) : **équationnelle** en termes de K, **réductionnelle** en termes d'ADN.



	Ovogénèse	Spermatogénèse
Multiplication	<b>Faible</b> et très vite perdue (au 7 <sup>e</sup> mois de la grossesse)	<b>Important</b> et qui se maintient longtemps
Croissance	<b>Très importante</b>	<b>Peu importante</b> (touche le spermatocyte I surtout)
Méiose = maturation nucléaire	Longue, discontinue, incomplète	Complète, continue, rapide
Différenciation = maturation cytoplasmique	<b>Absente</b>	<b>Importante = Spermiogénèse</b>

➔ **1<sup>e</sup> division méiotique** = Réduction chromatique.

✓ **Prophase 1** : très longue avec **5 stades**. Où ont lieu les processus permettant la diversité.

- **Leptotène** : apparition des filaments chromatiques.
- **Zygotène** : appariement des chromosomes homologues.
- **Pachytène** : épaissement des chromosomes → initiation des **crossing over** (échange de portion d'ADN entre 2 chromosomes homologues).
- **Diplotène** : formation de **chiasmata** et terminalisation des crossing over.
- **Diacinèse** : les chromosomes migrent et terminaisons des chiasmata.

✓ **Métaphase 1** : les chromosomes homologues se séparent pour aller rejoindre la plaque équatoriale.

- ☠ - Dans la **mitose** les centromères s'alignent **parallèlement** sur le plan équatorial.
- Dans la **1<sup>e</sup> division méiotique** les centromères s'alignent **perpendiculairement** au plan équatorial.

✓ **Anaphase et télophase 1**

➔ Les 2 processus qui permettent la **diversité de l'espèce** sont tous les 2 en méiose I :

- **Recombinaison méiotique = crossing over** au cours de la Prophase I (sauf pour les K sexuels).
- **Répartition aléatoire des sous-unités chromatiques** en Métaphase I :  $2^n$  combinaisons possibles.

En plus, lors de la formation des gamètes, la **répartition aléatoire des chromosomes sexuels** (soit X soit Y) au cours de la spermatogénèse fournit un 3<sup>e</sup> mécanisme qui augmente le nombre de recombinaisons méiotiques.

*Pas de réplication de l'ADN !*

➔ **2<sup>e</sup> division méiotique** : mitose = prophase (5 stades), métaphase, anaphase, télophase.

## L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

La gonade = testicule qui produit des gamètes excrétées par les voies génitales. Elle se trouve à l'extérieur du corps, dans les bourses, à une température de **35°C** (soit 2° de moins que la température du reste du corps) ce qui permet de maintenir la spermatogénèse.

Les gamètes passent dans l'**épididyme** pour subir la **maturation épidaire** → devient fécondant. Ils passent ensuite par le **canal déférent**, ils s'enrichissent de sécrétions issues de la **vésicule séminale** et de la **prostate** puis sont excrétés par l'**urètre**.

### 1) Ontogénèse de l'appareil génital masculin

- **Stade indifférencié** jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine de vie intra-utérine.
- **Stade de différenciation sexuelle** : à la **7<sup>e</sup> semaine** la première étape de différenciation se fait dans le sens du testicule sous l'action du **gène SRY** porté par le **chromosome Y**. De la période embryonnaire à la période fœtale, la gonade se différencie en testicule et les canaux excréteurs se différencient dans le sens masculin.
- **Période pubertaire** : acquisition des **caractères sexuels secondaires** sous l'effet des hormones sexuelles.
- **Stade fonctionnel** = période adulte.

## II) Acquisition du sexe gonadique

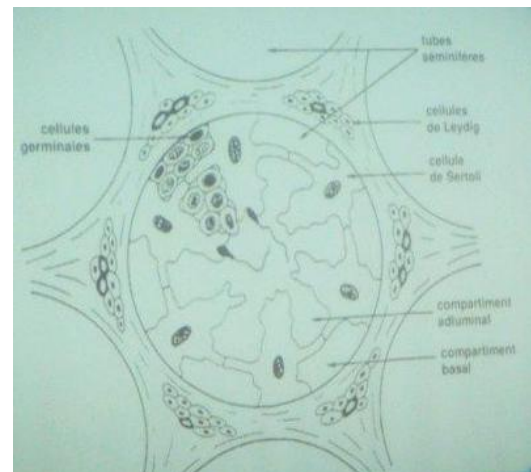
- Les gonades indifférenciées et le corps de Wolff se différencient dans le mésenchyme extra-embryonnaire.
- Les cellules germinales primordiales apparaissent près de l'allantoïde et migrent pour coloniser la gonade indifférenciée où elles prennent le nom de **gonocytes primordiaux**. Ils induisent alors la formation des cordons sexuels primaires.
- Développement des canaux de **Wolff** sous l'effet de la **testostérone**, régression des canaux de **Muller** sous l'effet de l'**AMH**.
- A partir de la 7<sup>e</sup> semaine les cordons sexuels primitifs dégèrent dans la zone corticale et s'organisent, dans la zone médullaire, en **cordons testiculaires** = ébauches des tubes séminifères à l'intérieur desquels les gonocytes primordiaux prolifèrent.

## III) Le tube séminifère

### → Unité fonctionnelle du testicule.

Les tubes séminifères sont constitués des **cellules de Sertoli** et sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif contenant les **cellules de Leydig**.

Les tubes séminifères sont entourés par la **barrière hémotesticulaire**, formée de myocytes et d'une membrane basale. Un de ses principaux rôles est de protéger les cellules germinales.



### 1. Cellule de Leydig :

- Les cellules de Leydig sont dans le **tissu interstitiel** à l'extérieur des tubes séminifères et sont regroupées en amas. Elles sont proches des vaisseaux sanguins de façon à exercer leur **fonction endocrine** en déversant leurs stéroïdes sexuels dans la circulation sanguine. Elle a les attributs d'une cellule endocrinienne :
  - un **appareil de Golgi** très développé,
  - des **mitochondries à crêtes tubulaires**,
  - un **réticulum endoplasmique lisse**
  - des **gouttelettes lipidiques** qui contiennent le cholestérol.
- Elles sécrètent l'œstradiol et la **testostérone** (stéroïde = lipophile donc passant passivement à travers la membrane basale du tube séminifère) qui a une double fonction :
  - **Endocrine** = action sous forme d'hormone agissant à distance en passant par la circulation sanguine.
  - **Paracrine** = action sous forme de facteur loco-régionale.

### 2. Cellule de Sertoli :

- Au sein du tube séminifère, ce sont elles qui assurent la **spermatogénèse**.
  - Elles sont **polarisées** = possèdent un pôle **basal** (fixé à la membrane basale du tube séminifère) et **ad luminal** n'assurant pas les mêmes fonctions.
- La spermatogénèse a lieu au contact des cellules de Sertoli avec un caractère **centripète**, en partie dans l'espace basal (1<sup>e</sup> partie), puis fini dans l'espace ad-luminal après ouverture **transitoire** de la limite imperméable (au stade leptotène de la méiose).
- Elles sont reliées entre elles par des prolongements de leurs parois latérales avec des **jonctions serrées** imperméables en temps normal → **barrière hémotesticulaire** qui protège les cellules germinales et va s'ouvrir transitoirement de manière cyclique. A la moindre effraction de la barrière, les cellules différenciées ne vont pas être reconnues et vont être détruites avec la fabrication d'**anticorps anti-spermatozoïdes**.

- Les cellules de Sertoli ne se multiplient que durant la période fœtale. Et plus on a de cellules de Sertoli, plus la spermatogénèse sera abondante.

- **Rôle** : de soutien, de nourricier, de chef d'orchestre = contrôle et régulation, de protecteur et de nettoyage.

- **Régulation** :

- **Endocrine** : régulation par la **FSH hypophysaire**. Les cellules de Sertoli sont les seules à avoir un récepteur à FSH dans le sexe masculin.

- **Paracrine** : **testostérone** en provenance des cellules de Leydig.

- **Autocrine** : substances sécrétées par la cellule de Sertoli elle-même.

La FSH stimule l'expression de l'**aromatase** par la cellule de Sertoli qui transforme la testostérone en œstradiol.

☠ L'**œstradiol** permet la soudure des cartilages donc l'**arrêt de la croissance** et a aussi un effet sur la spermatogénèse.

- **Protéine sécrétées par la cellule de Sertoli** :

- ★ **Hormone Anti-Müllérienne (AMH)** : spécifique à Sertoli. Hormone polypeptidique de la famille des TGFβ.

- **Fonction endocrine** : au cours de la différenciation sexuelle. L'AMH va **inhiber la prolifération des canaux de Muller** donc la formation des futures trompes, de l'utérus, du col et du 1/3 interne du vagin.

- **Fonction paracrine** : dans le testicule entre la cellule de Sertoli et les cellules germinales. L'AMH contrôle la prolifération = **multiplication des spermatogonies**.

- ★ **Inhibine B** : facteur de croissance et hormone.

- **Fonction endocrine** : rétrocontrôle négatif sur la FSH hypophysaire qu'elle inhibe en passant dans la circulation sanguine.

- **Fonction paracrine** : facteur de communication entre Sertoli et Leydig.

- ★ **Androgen-binding protein (ABP)** : hormone polypeptidique spécifique de Sertoli. Elle va transporter la testostérone (éventuellement l'œstradiol) vers les cellules germinales en passant par les voies génitales masculines.

Analogie structurale avec la **SHBG** (sex hormone binding protein) retrouvée dans le **sang circulant** qui lie et transportent les hormones sexuelles (œstradiol et testostérone) chez l'homme ou la femme.

- ★ **Transferrine** : protéine transporteuse de **fer**, non spécifique à Sertoli. Fer indispensable à la spermatogénèse.

- ★ **Ceruloplasmine** : protéine transporteur du **cuivre**, non spécifique à la Sertoli. Cuivre indispensable à la spermatogénèse.

- ★ **Transcobalamine** : protéine transporteuse de **vitamine B12**, indispensable à la spermatogénèse.

- ★ **Facteurs de croissance** : de la famille des cytokines nécessaire au contrôle de la différenciation et la prolifération. Elles vont agir en tant que facteur paracrine → régulation des étapes de la spermatogénèse.

- **IGF1 (Insulin Growth Factor 1)** : facteur de croissance ubiquitaire.

- **GDNF** : présent au niveau du cerveau et des testicules qui contrôle la prolifération des cellules souches.

- ★ **Activateur du plaminogène** : protéase qui sert à lyser les jonctions serrées entre les cellules de Sertoli = **ouverture transitoire de la barrière hémotesticulaire** pour le passage des **spermatocytes I** de l'espace basal à l'espace adluminal.

- ★ **Glycoprotéines sertoliennes (SGP)**.

**Facteurs non protéiques** :

- ★ **Lactates** : métabolites énergétique nécessaire à la spermatogénèse.

- ★ **Œstradiol (aromatase)** : transformation de la testostérone en œstradiol par le complexe aromatase. Facteur stéroïdien issu du cholestérol.

- **Fonction endocrine** en repassant dans les tissus interstitiels et circulation sanguine.

- **Fonction paracrine** : agit sur les cellules germinales.

## IV) La spermatogénèse

- **Régulation** : - Endocrine : **FSH** via la cellule de Sertoli.  
- Paracrine : via tous les **facteurs sertoliens**  
- Communication intercellulaire par **Gap Junctions** ou jonctions communicantes.

### • Les 3 étapes de la spermatogénèse :

#### 1. Mitoses :

Spermatogonies → spermatocytes I  
dans l'**espace basal**.  
= Phase de multiplication

#### **Spermatogonies** :

- **Ad**: dark = **Division hémiblastique** → Ad + Ap
- **Ap**: pale = **Division hétéroblastique** → Ap + Ap
- **B**

*Passage de la barrière hémotesticulaire*

#### 2. Méiose :

**Méiose I** : spermatocytes I → spermatocytes II et **Méiose II** : spermatocytes II → spermatide  
dans l'**espace adluminal**  
= Phase de maturation nucléaire

A partir d'une spermatogonie on obtient théoriquement **16 spermatozoïdes**. A partir d'un spermatocyte I on obtient **4 spermatozoïdes**.

#### 3. Spermiogénèse :

Spermatide → spermatozoïde  
= Phase de différenciation

Passage du **spermatide** (cellule ronde non polarisée) au **spermatozoïde** (cellule très différenciée polarisée) :

##### ✓ **Formation de l'acrosome** :

Sac rempli d'enzymes (protéases dont l'acrosine) qui permettent au spermatozoïde de **digérer la zone pellucide**. Sans acrosome il ne peut pas féconder l'ovocyte, sauf en cas de micro-injection (FIV).

##### ✓ **Formation du flagelle** :

Constitution idem aux cellules cillées pour la **mobilité**. Il se forme à partir du **centriole distal**. Permet au spermatozoïde de parcourir les voies génitales féminines.

##### ✓ **Condensation du noyau** :

Conservation et **protection du capital génétique** à travers le tractus génital féminin

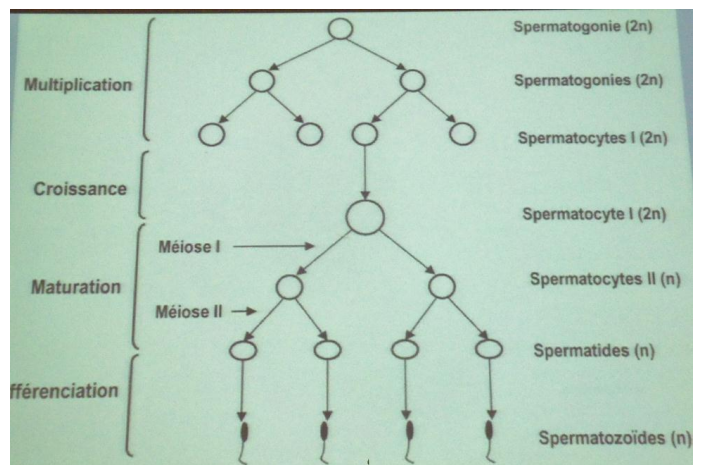
##### ✓ **Formation du manchon mitochondrial** :

Le spermatozoïde va se débarrasser de presque la totalité de son cytoplasme et garde seulement un petit manchon de **mitochondries pour les mouvements du flagelle**.

##### ✓ **Isolement des restes cytoplasmiques** :

Le reste du cytoplasme = **gouttelettes cytoplasmiques** vont être évacuées vers l'extérieur et **phagocytées par les cellules de Sertoli** → **signe de démarrer un nouveau cycle de spermatogénèse**.

- **Partie antérieure de la membrane plasmique** : 2/3 antérieur de la tête du noyau, possède des récepteurs pour la **zone pellucide**.



- Zone de fusion post acrosomique : partie latéral de la tête du spermatozoïde. Permet la **fusion avec l'ovocyte**.
- Dans le cytoplasme sous membranaire → **oscilline** : premier facteur qui entre dans le cytoplasme ovocytaire et qui **entraîne une vague calcique**.

- **Les durées des phases de la spermatogénèse :**

- La **multiplication** = 27 jours.
  - La **croissance** (prophase de la 1e division méiotique) = 23 jours.
  - La **2e division méiotique** : = 24h → **très bref**.
  - La **spermiogénèse** = 23 jours.
- Donc un cycle de la spermatogénèse dure **74** jours.

- **Les facteurs influençant la spermatogénèse :**

- ✎ **Facteurs nutritionnels** : carence en métaux, vitamines, substrats nécessaires à la spermatogénèse
- ✎ **Facteurs vasculaires** : facteurs nutritionnels apportés via la circulation sanguine.
- ✎ **Température** : la température intra-scrotale est de **34 à 35 degrés** = température spécifique pour qu'il y ait production de spermatozoïdes. Si on augmente la température cela va bloquer la spermatogénèse, c'est ce qui se passe avec la **cryptorchidie** (testicules qui ne sont pas descendu dans les bourses).
- ✎ **Radiations ionisantes** : détruisent les cellules souches.
- ✎ **Facteurs pharmacologiques** : médicaments.
- ✎ **Substances toxiques** : DDT (pesticide) et son dérivé le DDCD. Entraînent une baisse de la fertilité masculine.
- ✎ **Facteurs infectieux** : virus.
- ✎ **Obstruction des voies spermatique** : infections génitales.

## V) La stéroïdogénèse

Chez l'homme à partir du **cholestérol** par la **voie Δ5** qui conduit à la **testostérone**, sous l'action de la LH.

- La sécrétion de testostérone apparait à la **fin du 1er trimestre** car la gonade indifférenciée commence à s'orienter vers un testicule à partir de la 7e semaine de gestation = différenciation des voies génitales masculines.
- Le taux de testostérone s'effondre ensuite au 3e trimestre.
- **Vague néo natale** dans les 6 premiers mois de la naissance avec une forte sécrétion de testostérone.
- A partir de 6 mois et pendant l'enfance la testostérone est effondrée et elle ne va remonter qu'à partir de 7-8 ans au moment du début de la maturation pubertaire.

- **Synthèse de testostérone au niveau moléculaire** : Le stéroïde lipophile pénètre à travers la paroi plasmique de façon passive et va se fixer sur son **récepteur nucléaire ou cytoplasmique**. Ce complexe hormone-récepteur va agir en tant que **facteur de transcription** et va se lier sur un élément de réponse aux androgènes ce qui stimule la synthèse d'ARN messager qui va être traduit.

- **Sécrétion d'HCG** : pendant la grossesse, elle est sécrétée pendant le **1er trimestre jusqu'au début du 2e** trimestre et elle stimule la sécrétion de la testostérone. Puis l'hypophyse prend le relais avec la LH et la FSH. Chez le fœtus il n'y a pas d'hypophyse fonctionnel pendant le 1er trimestre et le début du 2e.

### 1. La testostérone

- 3 formes circulantes dans le sang : - liée à la **SHBG** (à 70%)  
- liée à l'**albumine** (à 28%)  
- sous **forme libre** (2%) → pénètre à travers la membrane cytoplasmique.
- **Principaux rôles des androgènes** :  
- La différenciation sexuelle (période foetal) = développement des caractères sexuels primaires.  
- La maturation pubertaire = acquisition des caractères sexuels secondaires.  
- Maintien des caractères sexuels secondaires à l'âge adulte.  
- Contrôle de la spermatogénèse  
- Régulation de l'épididyme et des glandes annexes.

- **Effet physiologique de la testostérone chez l'homme adulte :**

- Trophicité des organes génitaux externes. Régulation de l'épididyme, les glandes annexes comme la prostate et les vésicules séminales, la verge.
- Reproduction : spermatogénèse, régulation gonadotrope.
- Pilosité et peau : pilosité corporelle masculine, cheveux, séborrhée et acné.
- Anabolisme : masse et force musculaire, masse osseuse, stimulation de l'érythropoïèse.
- Système nerveux central : libido, humeur, fonctions cognitives, orientation dans l'espace.

## 2. Dérivés de la testostérone

Chez l'homme la testostérone agit en tant que :

- **Testostérone** sur le muscle, l'intestin, le cerveau.
- **DHT** après sa réduction par la **5 $\alpha$  réductase** directement au niveau des organes cibles : organes génitaux externe, peau, hypophyse, hypothalamus.
- **Oestradiol** après aromatisation par l'**aromatase** au niveau du testicule et au niveau local : glande mammaire, os, tissu graisseux, peau, foie, cerveau.

## 3. La différenciation sexuelle du cerveau

### **1) Période organisatrice du système nerveux central**

- **Irréversible** = différenciation sexuelle
- Période de sensibilité critique foetale, post-natale = **précoce**.
- Rôle important des androgène, surtout de la testostérone mais aussi de l'oestradiol et peut être de la DHT et de la progestérone.

### **2) Période activatrice**

- **Réversible**
- **Tardive**, adulte (à partir de la puberté)
- Rôle de la testostérone qui agit sur la libido, les fantasmes, l'érection, l'orgasme...

## VI) Régulation de la sécrétion de androgènes

### 1. Régulation hypothalamo-hypophyso-gonadique

- La **GNRH hypothalamique** est sécrétée de façon pulsatile discontinue chez l'homme et est véhiculé via le système porte hypothalamo-hypophysaire pour stimuler la sécrétion de LH et de FSH.
  - la **LH** stimule la production de **testostérone**
  - la **FSH** stimule la cellule de Sertoli, ce qui va favoriser la **spermatogénèse**.
- Le testicule sécrète 3 substances qui vont avoir un effet de rétrocontrôle :
  - La **testostérone** qui a un rétrocontrôle - sur la **LH**
  - L'**oestradiol** va avoir un rétrocontrôle - sur la **LH** et éventuellement + sur la **FSH**.
  - L'**inhibine B**, hormone polypeptidique de la famille du TGFb $\beta$  qui a rétrocontrôle - sur la **FSH**.

2. Rôle du cortex et des neuromédiateurs : avec la **mélatonine** qui active la GNRH.

## **L'APPAREIL GENITAL FEMININ**

- Siège de la fécondation, l'implantation, la parturition et l'allaitement.
- Mode de fonctionnement **cyclique, discontinue et limité dans le temps**.
- ☠ La **prolactine** sécrétée grâce à la succion du mamelon **inhibe la sécrétion de GNRH** : c'est la contraception naturelle de l'espèce humaine.

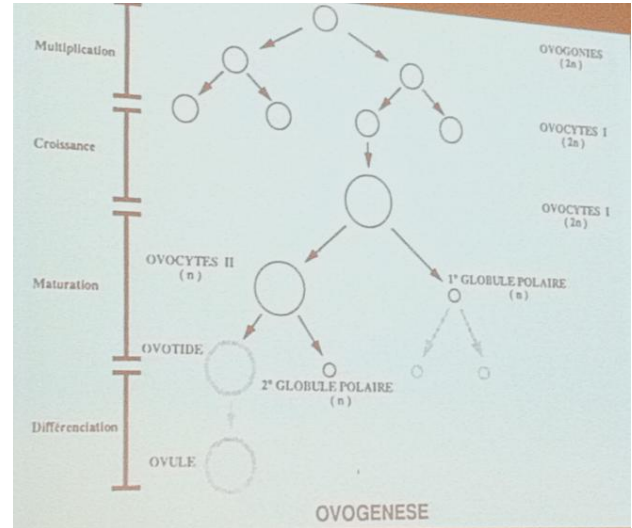
- La gonade primitive se différencie dans le sens de l'ovaire :
  - **Zone médullaire** centrale : **tissu conjonctif, sanguin et nerfs**.
  - **Zone corticale** périphérique : **cellules germinales** et cordons sexuels → **follicules**. Elle contient la **réserve ovarienne** = follicule **primordiaux** et **primaire**
- Les **canaux de Muller** ont fusionné pour former les **trompes**, l'**utérus**, le **col utérin** et le **tiers interne du vagin**. Les canaux de Wolff ont régressés.

## I) Ovogénèse

- **Multiplication** : seulement avant la naissance.
- **Croissance** : très importante (l'ovocyte I est la cellule la plus grosse de l'organisme, 0,1 mm).
- **Maturation** : incomplète car elle se bloque au stade **diacnèse de prophase de 1e division** (du 7e mois de la vie foetal jusqu'à l'ovulation) et en **métaphase de 2e division méiotique** (jusqu'à la fécondation).
- **Différenciation** : absente.

Très peu d'ovocytes sont produits mais avec plus de cytoplasme, grâce à la création des **globules polaires** :

- La 1e division méiotique produit un ovocyte I et un globule polaire de 1er ordre dans l'espace péri-vitellin.
- La 2e division méiotique produit un ovocyte II et un globule polaire de 2e ordre qui rejoint le 1<sup>er</sup>.



### 1. L'atrésie

L'atrésie concerne **99% des cellules germinales féminines**. Elle commence déjà dans la vie foetale et concerne tous les stades de maturation ovocytaire jusqu'au follicule antral.

- Evolution de la réserve ovarienne chez la femme :
- Multiplication durant la vie foetale.
  - **Pic au 7e-8e mois** de la vie foetale : **7 millions** d'ovogonies
  - A la **naissance** : **1 million** d'ovocytes
  - A la **puberté** : **400 000** ovocytes.
  - A la **ménopause** : **moins de 1000**.
  - Seulement **450** ovocytes arriveront au stade pré-ovulatoire.

Accélération de l'atrésie à partir de 38 ans.

### 2. Différences ovogénèse et spermatogénèse

Spermatozoïde	Ovocyte
Très différencié	Peu différencié
Mobile (flagelle)	Immobile
Pauvre en cytoplasme	Très riche en cytoplasme
Isolé	Entouré d'enveloppes : zone pellucide et cellules du cumulus
Méiose continue	Méiose incomplète
Cinétique brève = 74 jours	Cinétique longue, dure jusqu'à la ménopause
Rendement : - Une spermatogonie donne 16 spz - Un spermatocyte I donne 4 spz	Rendement : une ovogonie donne dans le meilleur des cas un seul ovocyte mature.
Pool de spermatogonies renouvelables.	Pool d'ovogonie fixe.
Nombre de gamètes très élevé	Nombre de gamètes faibles
Production permanente après la puberté	Production limitée de la puberté à la ménopause
Production régulière	Production cyclique

## II) La folliculogénèse

- **Rôles** : maturation ovocytaire, compétence au développement et stéroïdogénèse.

### 1. Les follicules

1) **Follicule primordial** : l'ovocyte I est entouré de **cellules folliculeuses** en nombre très faible (4 ou 5) et qui sont **aplaties**.

2) **Follicule primaire** : les cellules folliculeuses se sont multipliées (il y en a une dizaine) et sont devenues **cubiques**.

3) **Follicule secondaire** : les cellules folliculeuses se multiplient beaucoup et sont appelées **cellules de la Granulosa**.

Autour de l'ovocyte se constitue une matrice extracellulaire = **zone pellucide**.

4) **Follicule secondaire pré-antral** : Les couches cellulaires qui entourent l'ovocyte :

- Cellules de la Granulosa,

- **Membrane de Slavjanski**

- **Cellules de la thèque interne**, épithélioïdes → stéroïdogénèse ( $\Delta 4$ -androstendione aromatisée en oestrogènes).

- **Cellules de la thèque externe**, un tissu conjonctif qui sert de protection.

5) **Follicule antral** : formation de l'antrum qui va se remplir de liquide folliculaire.

6) **Follicule pré-ovulatoire de De Graaf** : l'antrum va grossir énormément, les cellules de la granulosa vont se multiplier à l'extrême. Le follicule est donc très gros et saïlle contre l'épithélium ovarien.

L'ovocyte est entouré d'un massif de cellules de la granulosa qui le rattache à la périphérie appelé **cellules du cumulus proliger**. Les cellules spécialisées directement au contact de l'ovocyte et qui font partie de ce cumulus sont appelées **cellules de la corona radiata**.

- Les cellules de la Granulosa sécrètent des **facteurs OMI** qui bloquent l'ovocyte en méiose I, dont l'**AMPc**.

Il y a des prolongements partant des cellules de la corona radiata, traversant la zone pellucide et atteignant l'ovocyte = **jonctions communicantes** grâce à des connexines qui permettent le passage de Calcium et l'OMI.

- Le follicule est **FSH-indépendant** jusqu'au stade de follicule antral.

Le follicule est **FSH-dépendant** jusqu'au stade de follicule pré-ovulatoire.

### 2. L'ovulation

1) **Rupture folliculaire**. Elle est favorisée par :

✓ Les cellules de la granulosa fabriquent l'**activateur du plasminogène** → dissociation de l'apex.

✓ **Vasodilatation au niveau de la thèque** qui entraîne un œdème → augmentation du liquide folliculaire → dilatation du follicule.

✓ **Vasoconstriction** → ischémie puis nécrose → dissociation de l'apex.

✓ **Rupture des jonctions communicantes** entre les prolongements des cellules du cumulus et la membrane ovocytaire à la suite du pic de LH.

✓ Les cellules de la granulosa sécrètent de l'**acide hyaluronique** dans le liquide folliculaire → effet osmotique qui épaissit le liquide folliculaire.

✓ **Libération de prostaglandine PGF2alpha**

✓ **Sécrétion de progesterone** avant l'ovulation dans le liquide folliculaire → dilatation du follicule et maturation ovocytaire.

2) **Modification de l'ovocyte** : terminaison de la méiose I, émission du 1<sup>er</sup> globule polaire, début de la méiose II et blocage en métaphase.

3) **Formation du corps jaune**.

\* Formation du **follicule déhiscent** après expulsion de l'ovocyte :

- les **cellules de la granulosa** donnent les **grandes cellules lutéales**,

- les **cellules de la thèque interne** donnent les **petites cellules lutéales**.

\* Formation du **corps jaune** grâce à la **rupture de la membrane de Slavjanski** et l'invasion du follicule par le sang qui va se fibroser → synthèse des **stéroïdes** durant la phase lutéale.

### III) Le cycle menstruel et sa régulation

- **Courbe ménothermique** : la **progestérone** à un rôle de thermorégulateur qui permet de connaître le moment de l'ovulation = **augmentation de 4 dixièmes de degrés** en phase lutéale.
- **Sécrétions hypophysaires** : - pic de **LH** pré-ovulatoire  
- faible pic de **FSH** au moment de l'ovulation.
- **Sécrétions ovariennes** : - pic pré-ovulatoire d'**œstradiol** qui précède le pic de LH  
- sécrétion de **progestérone** en phase lutéale.

#### 1. Régulation

- **Endocrine** :
  - **FSH** : à partir du stade antral sur les **cellules de la granulosa** qui se mettent à exprimer des récepteurs à la FSH. Rôle dans la sélection de la dominance des follicules.
  - **LH** : sur les **cellules de la thèque interne** pour la stéroïdogénèse tout au long du cycle et pour rompre les jonctions communicantes de la corona radiata lors de l'ovulation.
- **Paracrine** : facteurs de croissance (inhibine, TGFβ) et cytokines.  
Les cellules de la granulosa et de la thèque communiquent par des facteurs paracrines.  
Les cellules de la thèque sécrètent des facteurs qui contrôlent les cellules de la granulosa :
  - **EGF** : stimule la **prolifération** et freiner la différenciation en 1<sup>e</sup> partie de la folliculogénèse.
  - **TGF β** : stimule la **différenciation** et freiner la prolifération en fin de phase folliculaire → la granulosa exprime alors l'inhibine B, l'œstradiol et les récepteurs à la LH.
- **Autocrine** : œstradiol
- **Communication jonctionnelle** : **gap jonction** entre - Corona radiata/Ovocyte  
- Granulosa/Granulosa  
- Cumulus/Cumulus  
- Thèque/Thèque

☠ **La leptine** : hormone polypeptidique sécrétée par les **adipocytes**. Il faut une masse adipeuse suffisante pour qu'il y ait production de leptine donc **levée du frein sur la sécrétion pulsatile de GNRH** donc **ovulation** (faut pas être trop maigre !).

#### 2. Le cycle menstruel

- ✓ **Phase préovulatoire** :
  - La **LH** stimule la thèque interne qui permet la sécrétion d'androgènes qui vont se transformer en œstrogènes.
  - La **FSH** a une action au niveau de la granulosa pour permettre la sécrétion de l'aromatase, la prolifération de la granulosa, la stimulation de ses propres récepteurs, la sécrétion d'inhibine.
  - ✓ **Ovulation** : Les **œstrogènes** qui exerçaient un rétrocontrôle négatif sur la LH vont ensuite exercer un **rétrocontrôle positif sur la LH** ce qui entraîne le pic de LH → rupture des jonctions communicantes, expression des récepteurs de la LH (transformation en cellules lutéales).
  - ✓ **Phase post-ovulatoire** : la **LH** stimule le corps jaune pour la sécrétion de **progestérone** qui a un rétrocontrôle négatif sur la LH mais positif sur la FSH.
- **Follicule primordiaux de la réserve** : phénomène d'initiation spontanée **hormono-indépendante**.
- **Recrutement d'une cohorte de 200 follicules pré-antraux**, 3 mois avant un cycle considéré sous l'effet de la FSH. Les follicules se développent lentement et leur stéroïdogénèse est pratiquement nulle.
- **Sélection de 10 follicules antraux** avec l'augmentation de la FSH.
- **Un seul follicule dominant** va prendre le dessus qui va devenir le follicule pré-ovulatoire de De Graaf, c'est celui qui possède le plus de récepteur à la FSH et va donc survivre à la baisse du taux de FSH.

- **Effet sur l'endomètre :**

- En phase pré-ovulatoire, l'augmentation de la **progestérone et de l'œstradiol** permet la prolifération de l'endomètre et des glandes.
- En phase lutéale, l'endomètre devient sécrétoire.
- A la fin du cycle, la baisse de la progestérone et de l'œstradiol entraîne les menstruations.

## LA FECONDATION

Fusion des 2 gamètes et restauration de la diploïdie. Dans l'espèce humaine, la fécondation est interne, elle a lieu dans l'appareil génital féminin dans la trompe contrairement aux les invertébrés (ex de l'oursin).

### I) Trajet des spermatozoïdes

- Les spermatozoïdes sont déposés dans le **cul de sac vaginal**, ils vont se réfugier dans la **glair cervicale** qui a un **aspect filant** en phase pré-ovulatoire, puis rejoignent la cavité utérine.

Les *glandes endocervicales* fabriquent du mucus qui est un réseau de **mucopolysaccharides** formant des **rails parallèles** favorables au passage des spermatozoïdes pendant la période pré-ovulatoire, sous l'effet des **œstrogènes**. En dehors de la période préovulatoire (progestérone), il n'est pas possible aux spermatozoïdes de franchir cette barrière.

- Ils peuvent faire halte dans des **cryptes** de la paroi utérine et seront relargués par vagues successives. Cela permet de **retarder la progression des spermatozoïdes** → augmente statistiquement les chances de rencontre des deux gamètes (les spermatozoïdes n'arrivent pas tous en même temps au niveau de l'ovocyte).

### II) Capacitation

Modification des spermatozoïdes à travers les sécrétions de l'appareil génital féminin. Acquisition du pouvoir fécondant du spermatozoïde, permettant de déclencher la réaction acrosomique.

#### 1. Avant la capacitation

La membrane du spermatozoïde possède des phospholipides, du cholestérol et des protéines transmembranaires :

- Des glycoprotéines = **Cell coat** avec des **liaisons lâches**. Elles sont adsorbées lors de la décapacitation en passant dans l'épididyme. Elles masquent les récepteurs à la ZP et les canaux calciques.
- Des **protéines intra-membranaires** qui contribuent à la **solidité** de la membrane
- Des **protéines transmembranaires** (canaux ioniques, jonctions communicantes, RZP3)

#### 2. La capacitation

× **Disparition du Cell coat.**

× **Modifications des lipides membranaire** : diminution du cholestérol dans la membrane = fluidification.

× **Déplacement transversal des protéines membranaires** : les protéines membranaires se déplacent transversalement pour donner des zones sans protéines.

→ **Fragilisation de la membrane**

### III) Traversée des enveloppes

#### 1. Traversée du cumulus

Le spermatozoïde doit être capité et avoir un mouvement hyperactivé et très sinusoïdal qui permet une rencontre plus facile avec l'ovocyte et le passage entre les cellules du cumulus.

## 2. Traversée de la zone pellucide

La zone pellucide n'est pas une membrane mais une matrice extracellulaire faite de 3 **glycoprotéines ZP1, ZP2 et ZP3**.

- Le spermatozoïde va se lier à la zone pellucide par la **partie antérieure de sa membrane plasmique** qui possède des **récepteurs à ZP3**. Le niveau de **phosphorylation sur tyrosine** de RZP3 qui avait commencé lors de la capacitation va brutalement s'élever au contact de ZP3.

→ Le ligand est ZP3 situé sur la zone pellucide → c'est l'oeuf qui active le spermatozoïde

→ Le récepteur est RZP3 situé sur le spermatozoïde.

- **ZP3** est une glycoprotéine possédant :

✓ une partie **glycosylée** : responsable de la **spécificité d'espèce**.

✓ une partie **polypeptidique** : responsable de la **transmission du signal** = activation du spermatozoïde avec l'**entrée brutale de calcium** (activation de l'adénylate cyclase → AMPc et de la phospholipase C → IP3 et DAG)

## 3. Réaction acrosomique

- **Fusion membranaire** entre la **portion antérieure de la tête du spermatozoïde** et de la **membrane externe de l'acrosome**.

- **Vésiculation de l'acrosome** : les 2 membranes fusionnées vont se vésiculiser pour libérer le contenu acrosomique.

- La réaction acrosomique permet l'**externalisation de la membrane interne de l'acrosome** pour :

→ la libération des protéases (acrosine) qui digèrent la zone pellucide ce qui permet au spermatozoïde de la traverser.

→ Sur cette membrane acrosomique interne se trouvent des protéines de fusion qui vont permettre au spermatozoïde réagit de fusionner avec la membrane ovocytaire.

- La zone équatoriale post-acrosomique est modifiée pour préparer la fusion avec l'ovocyte = point de fusion.

## 4. Traversée de la zone pellucide

La membrane interne de l'acrosome qui est externalisée va exprimer des récepteurs à la glycoprotéine **ZP2** pour favoriser la traversé.

# IV) Fécondation

## 1. La fusion des gamètes

• **Fusion du spermatozoïde avec la membrane ovocytaire** : de façon **tangentielle** (≠ oursin). Fusion virale ou phagocytose.

- Le spermatozoïde touche la membrane ovocytaire par la partie antérieure de sa tête, au niveau de la membrane interne de l'acrosome = **adhésion**.

- Le spermatozoïde va se coller à la membrane ovocytaire par le **segment équatorial ou post-acrosomique** = **fusion**. Le ligand est sur le spermatozoïde dans la partie équatoriale et les récepteurs sont sur l'ovocyte, c'est donc l'ovocyte qui est activé.

- Phagocytose qui **incorpore le spermatozoïde dans l'ovocyte**.

Cela entraîne une vague calcique :

→ **Réaction corticale** : les **granules corticaux** sont libérés dans l'espace péri-vitellin et vont entraîner le **blocage de la polyspermie** par **modification de la trame de la zone pellucide** et **modification de la surface ovocytaire** = terminal web (modification des microvillosités cytoplasmiques).

→ **Réaction nucléaire** : l'ovocyte reprend sa méiose avec l'expulsion du 2e globule polaire qui rejoint l'espace péri-vitellin.

- **Fusion du pronucléus mâle et du pronucléus femelle :**

**Réaction cytoplasmique** qui va digérer la membrane nucléaire de la tête du spermatozoïde et **décondenser la chromatine** du noyau.

Puis il y a reconstitution d'une enveloppe nucléaire : il devient le **pronucléus mâle**. En même temps se forme le pronucléus femelle. Ils vont alors se rapprocher tout en **répliquant leur ADN**.

Ensuite il y a **amphimixie** = mélange les 2 jeux de chromosomes. Les chromosomes vont s'aligner perpendiculairement à la plaque équatoriale et pouvoir se diviser.

## 2. Chronologie

- Le temps 0 est le **début de la fécondation**.

- La **fusion des gamètes** : **moins de 1h**.

- La **fin de la méiose II** et l'expulsion du 2e globule polaire : **6 à 7h**.

- L'**amphimixie** : **moins de 18h**.

- La **1e division** de l'oeuf fécondé : **24h**. Cela est possible de 24 à 48h.

En fécondation in vitro on implante l'embryon **48h** après la fécondation, au stade de 4 cellules.

## V) Moyens contraceptifs

- ★ **Le stérilet ou DIU** (Dispositif intra-utérin)

- Ce n'est pas un contraceptif mais un **contragestif** : il n'empêche pas la fécondation mais l'implantation par **modification de l'endomètre**.

- Il est efficace à 99%. L'**indice de Pearl** (nombre de grossesses pour 100 années d'exposition soit 1200 cycles) est de 1 à 1,5 (1 à 1,5 grossesse pour 1200 cycles d'exposition).

- ★ **Les oestroprogestatifs contraceptifs**

- Pilule **efficace à 100%** car l'indice de Pearl est à 0 à condition qu'il n'y ait pas d'oubli.

- **Triple verrou de sécurité** :

- Les **oestrogènes** et les **progestatifs** **bloquent l'hypophyse gonadotrope** par rétrocontrôle négatif donc il ne peut pas y avoir de pic pré-ovulatoire de LH donc d'ovulation.

- Les **progestatifs** empêchent la prolifération de l'endomètre qui ne deviendra jamais un endomètre implantatoire = **effet anti-nidatoire**.

- Les **progestatifs** modifient la glaire cervicale en la rendant infranchissable aux spermatozoïdes = **verrou cervical**.