

Chapitre 5 - Procréation

La procréation est l'acte de procréer, de se reproduire. L'étude de la reproduction sera dans ce chapitre principalement orienté sur les mécanismes physiologiques de la reproduction humaine, toutefois mise en perspective avec des exemples de situation particulière chez d'autres Mammifères.

Ce chapitre illustre et complète les notions acquises en classe de Première scientifique concernant le rôle des gènes dans la réalisation des phénotypes et permet le réinvestissement des notions d'*hormone* et de *régulation*, acquises dans la même classe.

Les exemples choisis illustrent uniquement la reproduction sexuée chez les Mammifères placentaires (*distincts des Marsupiaux*) et tout particulièrement chez l'Homme, voire les grands Singes anthropomorphes.

Des mécanismes hormonaux interviennent à divers niveaux de ce sujet sur la *Procréation* : lors de la mise en place du phénotype du sexe, lors du fonctionnement des fonctions reproductrices adultes, ainsi que lors de la grossesse. Il s'agit de communication entre organes par le biais de substances généralement très spécifiques et agissant en très faible dose, constante ou variable selon les situations physiologiques.

I. Du sexe génétique au sexe phénotypique

Le sexe est déterminé selon la conception donnée en biologie par les gènes et plus particulièrement selon les chromosomes sexuels. Chez l'Homme la combinaison XX donne une fille et XY un garçon. Nous allons voir que selon ce schéma généralement admis, des exceptions existent. L'analyse des mécanismes de la détermination du sexe vont permettre de comprendre ces exceptions, mais en priorité de comprendre comment les gènes vont influencer par un jeu de production hormonales le sexe phénotypique, à savoir celui qui se voit, celui qui s'exprime.

Première étape - Sexe indifférencié

L'appareil génital de l'embryon humain est indifférencié, et est visible aux environs de la 5^{ème} semaine du développement. Que les chromosomes soient XX ou XY (résultat particuliers de deux types possibles de fécondation ovule systématiquement X, spermatozoïde respectivement porteur du chromosome X ou Y), on ne constate aucune différence pour les embryons des deux sexes.

Chez l'Homme l'appareil urogénital présente à ce stade et aux stades ultérieurs des connexions intimes. On observe à ce stade selon une symétrie bilatérale (droite-gauche ; cf. cours de seconde sur les trois axes du développement : droite-gauche, antéro-postérieur, dorso-ventral) :

- deux glandes symétriques indifférenciées : les gonades (terme générique pour désigner les glandes sexuelles).
- chapeautant ces deux glandes, deux canaux en partent en direction du conduit urinaire. Ils sont nommés canaux de Wolff.
- en parallèle aux canaux précédents, deux autres canaux partent en direction du conduit urinaire. Ce sont les canaux de Müller.

A ce stade il est parfaitement impossible de distinguer le sexe de l'embryon. Evidemment aucune échographie ne permet de le diagnostiquer.

Deuxième étape en l'absence de chromosome Y - Sexe dit "neutre"

En l'absence de chromosome Y, ce qui est le cas d'un embryon XX, l'évolution spontanée des gonades vers la 7^{ème} ou 8^{ème} semaine embryonnaire se déroule ainsi, en l'absence de toute hormone venant intervenir dans leur différenciation :

- les gonades indifférenciées se différencient spontanément en une paire d'ovaires.

Troisième étape en l'absence de testicules - Sexe dit "neutre"

En l'absence de toute hormone masculinisante, l'évolution spontanée des deux paires de canaux en phase foetale se déroule ainsi :

- les canaux de Wolff régressent et n'existeront plus que de manière très relictuelle.
- les canaux de Müller se développent fortement et se différencient en deux trompes de Fallope venant coiffer les deux ovaires au niveau des pavillons, fusionnés en partie distante des ovaires en un utérus et

un vagin. Ils se détachent lors de la fusion du système urinaire qui devient ainsi indépendant : vessie puis urètre.

Cette évolution conduit à la naissance d'un bébé dont le sexe phénotypique est féminin. Il n'est pas prévu au programme de développer les détails de la mise en place des structures externes comme les grandes et petites lèvres, ainsi que celle du clitoris.

Deuxième étape, mais en présence du chromosome Y - Sexe masculin

De même aux alentours de la 7^{ème} ou 8^{ème} semaine embryonnaire : le chromosome Y porteur du gène SRY (*Sex determining Region of the Y chromosome*) induit la production de la protéine TDF (*Testis Determining Factor*) (dite parfois protéine SRY).

- Ceci se traduit sous l'action de la TDF à une différenciation des gonades en testicules.

Troisième étape, mais en présence de testicules - Sexe masculin

Les Testicules présentent entre les tubes séminifères des cellules nommées cellules de Leydig et dans la paroi des tubes séminifères les cellules de Sertoli. Chaque type de cellule va sécréter dès le début de la phase foetale, une hormone qui va avoir une action spécifique sur chacune des paires de canaux indifférenciés :

- les cellules de Sertoli*, testiculaires, sécrètent de l'AMH (*Anti-Mullerian Hormon*) qui comme le suggère leur nom va avoir une action sur les canaux de Müller qui régresseront jusqu'à leur quasi disparition.
- les cellules de Leydig* sécrètent de la testostérone qui stimule le développement et la différenciation des canaux de Wolff, qui vont venir couvrir et se joindre à la multitude de tubes séminifères que contient chaque testicule, former deux vésicules séminales symétriques et une prostate centrale, les deux canaux aboutissent chacun dans l'uretère et restent ainsi en relation avec l'appareil urinaire (vessie, uretère). L'uretère se poursuit dans le pénis qui s'est développé à la même période. Vers la fin du développement foetal, les testicules jusqu'alors dans la cavité abdominale à l'instar des ovaires, se déplacent vers l'extérieur de l'appareil génital au niveau du scrotum. Ainsi ces deux glandes prennent une position relativement externe vis à vis de l'anatomie abdominale.

* : le schéma du livre p.281 a inversé les sécrétions réalisées par chaque cellule, il suffit pour le corriger de remplacer Leydig par Sertoli et Sertoli par Leydig afin que tout rentre dans l'ordre.

Cette évolution conduit à la naissance d'un bébé dont le sexe phénotypique est masculin. Il n'est pas prévu au programme de développer les détails de la mise en place des structures externes comme celles du scrotum ou du pénis. Toutefois, il est intéressant de souligner que le pénis est issu, tout comme le clitoris de la même structure initiale : le tubercule génital de l'embryon. D'autres détails hors programmes sont donnés dans le livre sur la formation des organes génitaux externes (p.278 § I.2).

Le gène SRY intervient comme un gène "architecte" car il construit par une cascade d'événement le phénotype masculin. Son absence se traduit par la mise en place du phénotype féminin.

Quatrième étape - Expression et mise en fonction du sexe à la puberté

La puberté (*pubescere* (latin) : se couvrir de poils) est la dernière étape de la mise en place du sexe phénotypique. Elle survient dès l'âge de 8 ans chez la fille et l'âge de 10 ans chez le garçon. Le taux moyen des hormones sexuelles qui étaient jusqu'alors très faible, sinon nul, augmente alors fortement. Ceci se traduit à plus ou moins court terme par le développement de caractères sexuels primaires (production de gamètes : ovocytes ou spermatozoïdes) et secondaires (divers, propres à la féminité et la compétence à accueillir physiologiquement un embryon, et la masculinité).

Caractères sexuels primaires

- Chez la jeune fille on notera les premières ovulations à raison d'un cycle qui tendra à se régulariser selon une valeur moyenne de 28 jours (voir § III).
- Le jeune garçon produirait désormais régulièrement des spermatozoïdes, toutefois selon une valeur progressivement en augmentation au cours de la période pubertaire, pour atteindre des valeurs très importants (milliers à millions par jour) (voir § II).

Les caractères sexuels primaires correctement réalisés sont fondamentaux pour permettre la procréation.

Caractères sexuels secondaires

Si les caractères sexuels secondaires contribuent à la "féminité" ou "masculinité" des jeunes adultes, ils ne sont pas fondamentaux en terme de la bonne réalisation de la procréation. Leur acquisition concerne des transformations morphologiques, psychologiques, voire physiologiques.

- Chez la jeune fille ceux-ci se traduisent par le développement des seins, de la pilosité pubienne (sexe) et axillaire (sous les bras), l'apparition des premières règles (syn. menstruations ; voir § III), qualité particulière de la peau, développement et élargissement du bassin...
- Chez le jeune garçon ceux-ci se traduisent par un développement de l'appareil génital externe, de la pilosité générale, d'une mue de la voix suite à la croissance particulière du larynx, développement de la musculature...

On peut ajouter selon chaque sexe des tendances psychologiques particulières, agressivité plus masculine par exemple ou physiologiques différentes... par exemple tendance cardiomodératrice dominante chez la femme, et cardioaccélérateur dominante chez l'homme. Toutefois ces tendances varient fortement selon les individus et ne savent être généralisables.

Si au cours de la puberté, garçon et fille sont susceptibles de procréer, on doit souligner que le développement incomplet des organes et structures, n'est pas propice à une réalisation optimale de la reproduction et du suivi du développement de l'enfant à naître. Par exemple la relative étroitesse du bassin de la jeune fille n'est pas adaptée à la réalisation optimale de l'accouchement. Le développement optimal atteint, le jeune adulte est en situation de procréer en pleine amplitude.

Ces évolutions sont similaires chez les autres Mammifères, toutes durées et dates différent selon les espèces. On peut donc généraliser ainsi la mise en place du sexe phénotypique à partir sexe génétique :

1^{ère} étape - Mise en place d'un **sexe phénotypique indifférencié** (gonades, canaux de Müller et de Wolff), au début du développement embryonnaire

2^{ème} étape - Acquisition du **sexe gonadique** : différenciation des gonades à la charnière du développement embryonnaire et foetal (Y-SRY > TDF > testicules, sinon développement d'ovaires).

3^{ème} étape - Acquisition du **sexe phénotypique différencié** au cours du développement foetal : ovaire > développement spontané des structures féminines (Müller > trompes, utérus, vagin) *OU* testicules > AMH (régression des canaux de Müller) + testostérone (développement des canaux de Wolff). A la naissance, le sexe est phénotypiquement différencié.

4^{ème} étape - Développement du **sexe fonctionnels** à la puberté : caractères sexuels primaires (production de gamètes) et secondaires (divers). Acquisition de la maturité sexuelle atteinte à l'âge adulte.

Chez l'Homme on peut considérer une "5^{ème} étape" tardive dans la vie de l'individu au-delà d'une période de maturité sexuelle de plusieurs dizaine d'années : la ménopause qui se traduit chez la femme par un arrêt de la production cyclique d'hormones sexuelles, et ainsi l'arrêt des ovulations (généralement pas avant l'âge de 50 ans), et l'andropause précédée par un lent fléchissement de la production de testostérone chez l'homme au cours de sa vie et donc une limitation progressive de la production de spermatozoïdes (très tardive, voire très progressive, le taux de testostérone étant supérieur à 50 % du taux optimal chez certains hommes âgés de 90 ans).

Anomalies, approche explicative ou expérimentale

- Les chromosomes sexuels s'ils sont très régulièrement XX ou XY chez les individus, on connaît divers exemples trisomiques ou polysomiques comme XXY, XXXY, XXXXY, etc. ou XYY, X, XX... dans chacune de ces situation la présence d'au moins un chromosome Y porteur du gène SRY, conduit par l'intermédiaire de la TDF à une différenciation gonadique de testicules, puis d'un sexe différencié fondamentalement masculin. Toutefois il faut noter que selon le nombre de chromosomes considérés, ce développement est plus ou moins perturbé.
- La réalisation de souris génétiquement modifié (OGM) par transgénèse du gène SRY dans une cellule-oeuf de souris femelle conduit à la masculinisation des embryons transgéniques.
- Un dysfonctionnement du gène SRY (mutation par exemple) peut se traduire par l'apparition d'un phénotype féminin, alors que l'individu possède un sexe génétique masculin (XY).
- On avait constaté depuis longtemps que lors du développement embryonnaire de deux veaux jumeaux (cas rare chez l'espèce) de sexe génétique différent : le mâle devient un taureau fertile, alors que la femelle est le plus souvent stérile et possède des ovaires masculinisés de petite taille. Ce phénomène est nommé le free-martinisme. L'interprétation donnée est que des hormones produites par l'embryon mâle interfèrent sur le développement correct du phénotype féminin de l'autre embryon.
- D'autres anomalies du phénotype sexuel s'expliquent généralement correctement par des explications issus des éléments présentés dans ce paragraphe.

> TEST...

II. La régulation de la fonction de reproduction chez l'homme (?)

Dès la puberté un système de régulation contrôle de manière simple la fonction de reproduction chez l'homme de sexe masculin.

Les testicules sont des glandes mixtes : exocrines et endocrines.

- La fonction exocrine, se traduit par la fabrication de spermatozoïdes (spermatogenèse + spermiogenèse) libérés à l'extérieur de la glande dans le canal déférent, puis associés aux sécrétions séminales de la vésicule séminale et de la prostate acquiert leur mobilité et leur pouvoir de procréation.
- La fonction endocrine, est une sécrétion hormonale régulière et régulée de testostérone.

Fabrication des spermatozoïdes (fonction exocrine)

Elle est réalisée de manière centripète (de la périphérie à la lumière) au niveau des tubes séminifères. La spermatogenèse, méiose produisant quatre spermatides à partir d'une cellule mère, puis la spermiogenèse, différenciation cellulaire des spermatides en cellules très spécialisées, les spermatozoïdes, est guidée par les cellules de Sertoli. Ceci abouti à la synthèse de spermatozoïdes, toutefois immobiles à ce stade, qui sont libérés et entraînés passivement dans la lumière du tube séminifère, lieu de leur production, l'épididyme puis le canal déférent. L'ajout de substance, notamment glucose, au niveau des liqueurs séminales plus en aval (vésicule, prostate), fournit les éléments nécessaires au fonctionnement énergétique des spermatozoïdes, alors mobiles dans le sperme.

Production régulée de testostérone (fonction endocrine)

La fonction endocrine, sécrétion de testostérone, des testicules est assurée par les cellules de Leydig (ou interstitielles) situées dans l'espace interstitiel entre les tubes séminifères et en contact étroit avec les vaisseaux sanguins qui irriguent la glande. Cette proximité structurelle est propice à la diffusion de la testostérone dans le sang, et, ainsi à son action hormonale.

Comment est régulée la sécrétion apparemment constante de la testostérone ?

Dès la puberté taux de testostérone dans le sang (testostéronémie) est constant à l'échelle de la journée, la semaine, voire le mois. On constate chez l'homme toutefois un léger flechissement du taux en période de raccourcissement des jours, notamment en automne, sans que cela affecte fondamentalement le caractère constant du taux plasmatique de testostérone, qui est simplement légèrement plus bas qu'au printemps par exemple.

Une analyse plus fine, indique que si le taux par dilution dans le plasma tend à être constant, la sécrétion de testostérone est cyclique à l'échelle des heures : elle passe par un maximum selon un rythme d'environ 4 heures, soit six cycles au cours d'une journée. On parle de sécrétion pulsatile. Aussi la sécrétion n'est pas constante selon un examen à cette échelle de temps courte de quelques heures contrairement aux apparences lisibles sur des durées plus longues.

Celle-ci est à mettre en relation avec la sécrétion pulsatile d'une hormone de l'hypothalamus, la GnRH, qui induit elle-même une sécrétion pulsatile de deux hormones de l'hypophyse, la FSH et la LH.

Il est démontré que celle la LH stimule la sécrétion de testostérone au niveau des cellules de Leydig.

L'action de la FSH est spécifique sur les cellules de Sertoli, qui en présence de FSH produisent des récepteurs à testostérone, l'action de la testostérone pouvant en conséquence agir en stimulant la fabrication des spermatozoïdes. La FSH permet ainsi la stimulation correcte de la testostérone sur la production des gamètes mâles.

Ainsi la testostérone agit sur le développement des caractères sexuels primaires, ainsi que, comme nous l'avons vu plus haut (§ I), le développement des caractères sexuels secondaires.

On peut considérer comme une troisième action, l'inhibition des sécrétions hypothalamo-hypophysaires par la testostérone. Si le taux de testostérone augmente légèrement, cette inhibition augmente, ce qui se traduit par une baisse de la sécrétion des hormones hypophysaires notamment de LH, avec pour conséquence une baisse la stimulation des cellules de Leydig à produire de la testostérone. On constate ainsi que ce système révèle que toute hausse légère de testostérone, se traduit par une baisse la testostérone, ainsi une baisse le l'action inhibitrice de cette hormone sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (ou gonadotrope), alors une augmentation de la sécrétion de LH, d'où une augmentation de la sécrétion de testostérone. Toute baisse se traduit par une augmentation qui a pour conséquence une nouvelle baisse : le système est dit régulé par rétrocontrôle (sur lui-même) : le taux de testostérone est ainsi amené à varier dans une faible proportion et semble ainsi relativement constant. Un tel rétrocontrôle inhibiteur est dit "négatif".

Exploration expérimentale

L'action d'une hormone est révélée par des expériences d'ablation suivie de greffe ou par l'utilisation d'extraits glandulaires. C'est par une telle série d'approches expérimentales qu'a été révélée historiquement l'action précise des testicules et de la testostérone sur l'organisme. Le modèle animal pouvant être généralisé à l'homme a été confirmé par d'autres analyses cliniques ou de situations accidentelles.

Ainsi la castration précoce se traduit par une régression des caractères sexuels secondaires, plus tardive, il y a généralement régression de ces caractères.

L'injection d'extraits issus des testicules remédie après castration à ces perturbations. On en déduit expérimentalement, que ce n'est pas l'organe qui agit, mais des substances qu'il contient. Des extraits purifiés de testostérone montrent la parfaite action sélective de cette hormone.

Une greffe après castration initiale, qui permet les reconnections de la glande avec le système vasculaire, indique clairement que l'action n'est pas d'origine nerveuse puisque les connexions nerveuses ne sont pas restaurées lors d'une greffe classique. Il est à souligner que la greffe peut se faire à un endroit quelconque du corps (le cou par exemple) et être tout aussi efficace : le rôle des connexions vasculaires restaurant la circulation de substances depuis la glande est ainsi révélé de manière plus spectaculaire encore et on doit exclure en l'occurrence toute reconnexion nerveuse accidentelle par exemple et donc nier l'action possible d'une communication nerveuse entre les organes pour cette analyse physiologique.

Application aux principes de systèmes physiologiques réglés

La régulation de l'homéostasie (maintien *stasie* de la constance *homéo/identique*) de la testostéronémie est un bon exemple de système physiologique réglé.

La testostéronémie a un taux de référence, ou valeur de référence, dite aussi valeur normale ou de consigne, lorsque cette valeur s'écarte de la "consigne", le fonctionnement du système réglant (axe hypothalamo-hypophysaire) est modifié. Le résultat est une correction de l'écart et le retour du paramètre réglé (ici la testostéronémie) à sa valeur de consigne. Il s'agit d'une régulation dynamique caractéristique du fonctionnement d'un **servomécanisme** (mécanisme réalisant en autonomie un certain programme d'action à la suite d'une comparaison entre les consignes et le travail qu'il exécute).

- Le paramètre réglé est la concentration plasmatique en testostérone (testostéronémie).
- La fonction réglée est la fonction de reproduction.
- Le système réglant fait intervenir des capteurs (cellules de l'axe hypothalamo-hypophysaire), des centres intégrateurs (hypothalamus et hypophyse), des messagers (FSH et LH) et des effecteurs (cellules interstitielles des testicules sécrétant la testostérone qui est le paramètre réglé).

> TEST...

III. D'autres processus biologiques contrôlés par les hormones (?)

Le fonctionnement hormonal féminin s'il se base sur des principes de régulation globalement similaires à ceux de l'homme sont plus complexes et agissent selon un système cyclique d'une durée moyenne de 28 jours.

Acquis et définitions préliminaires

Lors des classes antérieures de nombreux détails du cycle féminin ont été étudiés et doivent être remobilisés ici.

- **Cycle ovarien : phase folliculaire** (durée variable de 12 à 18 jours : en moyenne 14 jours) : développement d'un seul follicule tertiaire (ou cavitaire) en follicule de De Graaf (ou follicule mûr) - **Ovulation** (14^{ème} jour en moyenne) - **phase lutéale** (durée constante de 13-14 jours) : "cicatrisation" rapide de l'ex-follicule en corps jaune qui régresse progressivement sur cette période.
- **Cycle utérin au niveau de l'endomètre** : Le début du cycle a été fixé arbitrairement au premier jour des règles (ou menstruations). En parallèle avec la phase folliculaire, les règles durent quelques jours, puis l'endomètre s'épaissit (de nouveau) de quelques millimètres (épaississement), s'enrichit en vaisseaux sanguins (vascularisation) et sa surface se creuse de cavités qui sont des glandes en tube (glandularisation). Lors de la phase lutéale l'ensemble de ces trois phénomènes se poursuivent, toutefois les vaisseaux augmentent leur surface de contact avec la surface de la muqueuse en prenant une forme spiralée (spiralisation des vaisseaux sanguins), et les glandes se ramifient en "doigt de gant" (ramification des glandes). Au cours de la phase lutéale, la structure de la muqueuse utérine (ou endomètre) est optimale (fortement vascularisée, épaisse et riche en glandes ramifiées = dentelle utérine).

- **Cycle utérin au niveau du myomètre** : Le muscle utérin qui se contracte spontanément et régulièrement pendant la phase folliculaire, est généralement immobile en phase lutéale.
- **Cycle utérin au niveau du col de l'utérus** : On trouve au niveau du col de l'utérus de petites glandes qui sécrètent une substance plus ou moins visqueuse à aspect plus ou moins filandreux. Cette substance est la glaire cervicale. Généralement très visqueuse et à l'organisation complexe et croisée des fils (filance minimale) la glaire cervicale prend un aspect nettement plus fluide et dont les fils sont orientés (filance optimale) dans un seul sens aux alentours du milieu du cycle. On comprend volontiers que le passage des spermatozoïdes est généralement gêné par la structure peu filante de la glaire cervicale au cours du cycle féminin, sauf aux alentours de la période de l'ovulation (14^{ème} jour) ou au contraire il est hautement facilité.
- **Cycle des températures** : La température corporelle féminine d'environ 36°7 en matinée, monte brusquement d'un demi degré, soit "37°2 le matin" au moment de l'ovulation vers le 14^{ème} jour du cycle et reste ensuite de nouveau relativement constante lors de la phase lutéale.
- **Cycles hormonaux ovariens** : Le follicule se développant en phase folliculaire (thèque interne et granulosa sont sécrétrices) sécrète de plus en plus d'oestrogènes (dont l'oestradiol est un exemple). Au moment de la rupture folliculaire (sous l'effet de la contraction des cellules musculaires de la thèque externe du follicule) lors de l'ovulation on constate alors une chute temporaire des taux plasmatiques d'oestrogènes. Lors de la phase lutéale, le corps jaune prend le relais de la sécrétion des hormones ovariennes : oestrogènes et de plus progestérone. Alors qu'il régresse pendant cette phase, les taux maximum quelques jours après l'ovulation baissent progressivement. L'action des hormones sexuelles féminines ovariennes sur les caractères sexuels secondaires a déjà été soulignée plus haut (§ I). En phase folliculaire les oestrogènes agissent de façon précise sur les trois caractéristiques du développement de l'endomètre (épaississement, vascularisation, glandularisation), en phase lutéale cette action se poursuit sous l'action des oestrogènes, de plus l'utérus "imprégné" d'oestrogènes fabrique des récepteurs spécifiques à progestérone, cette hormone agissant en conséquence de manière fonctionnelle sur le développement de la spiralisation des vaisseaux sanguins et des ramifications des glandes endométriales, ainsi que sur le blocage des contractions du myomètre (ou muscle utérin).

Régulation cyclique des hormones sexuelles féminines

De la même manière que chez l'homme l'hypothalamus sécrète de manière pulsatile de la GnRH. Cette sécrétion pulsatile est nécessaire au bon fonctionnement de la sécrétion des deux hormones hypophysaires gonadotropes (FSH et LH) (en effet on a constaté qu'en cas de pathologie liée à une absence de sécrétion pulsatile de GnRH, par exemple sécrétion continue, les sécrétions hypophysaires sont anormales ou absentes).

De manière générale les hormones ovariennes, tout d'abord oestrogènes en début de cycle, puis accompagnées de la progestérone en fin de cycle agissent par rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope (ou hypothalamo-hypophysaire). Ainsi le taux de FSH n'augmente qu'en début de cycle alors que le follicule encore de taille modeste ne sécrète qu'une quantité relativement limitée d'oestrogènes et n'exerce ainsi qu'un rétrocontrôle négatif limité et celui de LH est généralement très faible ou nul généralement tout au long du cycle.

Toutefois une exception majeure et fondamentale pour le fonctionnement du cycle intervient un ou deux jours avant l'ovulation. Alors le follicule atteignant le stade très avancé de follicule de De Graaf, sécrète un taux important d'oestrogènes, or ce taux se traduit par une action spectaculaire de rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui en conséquence sécrète massivement de la FSH et de manière exceptionnelle beaucoup de LH, ce, très ponctuellement. On parle de pic de LH (FSH). Le très fort taux ponctuel de LH aux alentours du 14^{ème} jour du cycle, déclenche la contraction des cellules de la thèque externe du follicule, le faisant "exploser" et libérer ainsi son ovocyte au niveau des pavillons de la trompe (ovulation).

Organe par organe et selon les enchaînements chronologiques on constate ainsi :

Hypothalamus : sécrétion pulsatile de GnRH pendant tout le cycle

qui permet le bon fonctionnement de l'

Hypophyse : sécrétion de FSH en phase folliculaire

qui stimule le développement du follicule de l'

Ovaire : qui sécrète selon la croissance continue de son follicule de plus en plus d'oestrogènes ayant une rétroaction globalement régulatrice sur l'axe gonadotrope, toutefois selon un certain seuil, les taux élevés d'oestrogènes du follicule de De Graaf (12-13^{ème} jour), exercent un rétrocontrôle positif ponctuel sur l'axe gonadotrope ce qui déclenche un

Pic de LH (FSH) ou décharge ovulante stimulant la contraction des cellules de la thèque externe du follicule et l'ovulation le 14^{ème} jour

en lieu et place de l'ancien follicule "éclaté" se développe le corps jaune qui va progressivement régresser pendant la phase lutéale, exerçant une inhibition par rétrocontrôle négatif de plus en plus faible sur l'axe gonadotrope, ainsi

le 28^{ème} jour, la sécrétion de FSH ré-augmente, alors un nouveau cycle est entamé... les taux d'hormones ovariennes trop faibles ne permettent plus le bon maintien et développement de l'endomètre, et blocage des contractions du myomètre, surviennent alors la dégradation de l'endomètre (menstruations) et le retour des contractions utérines spontanées, alors un nouveau cycle est parfaitement daté par le retour des règles.

- Le paramètre réglé est la concentration plasmatique en hormones ovariennes.
- La fonction réglée est la fonction de reproduction.
- Le système réglant fait intervenir des capteurs (cellules de l'axe hypothalamo-hypophysaire), des centres intégrateurs (hypothalamus et hypophyse), des messagers (FSH et LH) et des effecteurs (cellules folliculaires puis cellules du corps jaune au niveau de l'ovaire, qui produisent les hormones ovariennes, dont la concentration est le paramètre réglé).

Que se passe-t-il en cas de fécondation ?

Rappels : La fécondation survenue en général au niveau des pavillons de la trompe (un seul spermatozoïde féconde l'ovocyte : N+N) produit une cellule-œuf ou zygote ou copula (2N), qui se divise ensuite de manière permanente (segmentation de l'embryon : stade 2, stade 4, etc., morula, gastrula, blastocyste), sans croître alors que le courant naturel créé par les cils de cellules de la paroi interne de la trompe le fait progressivement descendre vers la cavité utérine. Au bout de 7 jours (une semaine) l'embryon au stade blastocyste s'installe dans une des très nombreuses glandes de l'endomètre où il est généralement piégé, émet des prolongements de tissus dans la paroi utérine, ce qui assure sa bonne fixation : c'est la nidation (caractéristique vivipare¹ des Mammifères placentaires). Nous sommes alors théoriquement aux alentours du 21^{ème} jour, soit au milieu de la phase lutéale alors que l'endomètre a atteint sa structure optimale de dentelle fortement propice au "piégeage" et à la nutrition (vaisseaux sanguins nombreux et spiralisés) de l'embryon susceptible de s'installer.

Réponse : l'embryon sécrète une hormone, l'HCG, qui passe dans le sang de la mère et qui stimule le maintien du corps jaune qui poursuit, plutôt que de réduire, la sécrétion des hormones ovariennes conduit au bon maintien de la muqueuse utérine et du blocage des contractions du myomètre. Aucune règle ne survient.

Dans les faits ensuite, l'embryon se développant, fabrique une annexe embryonnaire, le placenta qui reliée au cordon ombilical, présente une grande surface de contact avec l'endomètre et permet ainsi la nutrition et les échanges de substances entre la mère et l'embryon. Le placenta produit de manière intrinsèque de la progestérone en quantité de plus en plus importante à mesure qu'il grandit, ce qui fait croître plus encore l'utérus et intervient dans le maintien fonctionnel de l'endomètre alors devenu surface d'échange fondamentale à la vie de l'embryon.

Vers le neuvième mois de développement du bébé, on explique que le système nerveux du bébé ayant atteint sa maturité, envoie alors un autre messager hormonal qui bloque notamment la sécrétion de progestérone dont le taux chute : les contractions commencent, car le muscle utérin n'est plus bloqué chimiquement. La naissance survient.

Application : le Test de grossesse : Il consiste en la détection dans les urines de la mère potentielle des produits de la dégradation de l'HCG, substance qui ne peut exister que s'il y a un embryon installé en nidation utérine (donc grossesse). Ces produits forment en quelque sorte des antigènes détectés par des anticorps spécifiques préparés dans les composants du test (voir cours de troisième pour la réaction AC-AG et chapitre 6 pour rappel et principes de l'agglutination, précipitation AC-AG).

Variations sur le thème de la reproduction des Mammifères

La plupart des mécanismes de régulation hormonale présentés plus haut sont conformes à la situation physiologique rencontrée chez l'Homme. Elle est globalement généralisable aux autres grands Singes anthropomorphes tels les Chimpanzé ou le Gorille, selon des nuances de durées des phénomènes.

Chez d'autres Mammifères placentaires, on constate d'importantes variations. Le cas des Mouflons peut être présenté en résumé. Chez ces animaux la période optimale pour se nourrir se situe au printemps (pâturages productifs), aussi est-il intéressant de constater que chez ces animaux les naissances correspondent en majorité à cette période. Le comportement des mâles est généralement solitaire pendant l'essentiel de l'année. A l'approche de l'automne et sous l'effet du raccourcissement des jours, le taux de testostérone des mâles augmente fortement, ce qui renforce leur comportement reproducteur. Ceux-ci se rapprochent des femelles qui vivent en troupeau. Les mâles se disputent les faveurs de femelles et dirigent suite à des combats entre-eux un harem de quelques femelles. Dès l'arrivée des mâles en automne, il a été démontré que l'odorat intervient pour leur détection, les femelles reprennent une activité hormonale qui se traduit par un pic de LH, décharge ovulatoire, quelques semaines plus tard, alors que les mâles sont passés en pleine activité de reproduction. Passée cette période les mâles quittent les femelles gestantes et dès la fin de l'hiver surviennent naturellement les premières naissances. C'est, nous l'avons vu la période optimale pour élever les jeunes agneaux.

¹ La viviparité est constatée par l'apparition tardive au sein de l'évolution du phénomène de la nidation associée au développement de l'utérus. Elle se réalise pleinement chez les Mammifères placentaires.

Les Béliers et Brebis sont des variétés domestiquées de Mouflons. Ils ont gardés l'essentiel des activités reproductrices des animaux sauvages. On peut artificiellement mettre en fonction la compétence reproductrice des Béliers en les enfermant à l'obscurité sur des périodes de plus en plus longue, ce qui mime le raccourcissement des jours qui surviennent naturellement en automne. Il s'agit alors simplement de présenter le Bélier "compétant" aux Brebis qui voient leur fonctionnement hormonal, ce, indépendamment de la saison (l'odeur d'un Bélier peut suffire)... on obtient par cette méthode des agneaux en toutes périodes de l'année.

> TEST...

IV. La maîtrise de la procréation

Chez l'Homme, la sexualité peut être parfaitement dissociée de l'objectif biologique de procréation. Il lui est possible par la connaissance des phénomènes physiologiques qui y sont liés, d'assurer la maîtrise des naissances que ce soit en terme de régulation (limiter), d'accompagnement (suivi de la grossesse) ou de solutions à l'infertilité (procréation médicalement assistée).

Régulation des naissances

Deux exemples seront étudiés : les pilules contraceptives et les pilules contraceptives.

- Les pilules contraceptives sont variées, toutefois deux grands principes d'action sont appliqués. Les pilules oestroprogestative contiennent des hormones de synthèses similaires aux oestrogènes et la progestérone. Ces hormones exercent un rétrocontrôle négatif "permanent" sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi les taux de FSH et de LH restent constamment bas, il n'y a en conséquence pas de stimulation de développement du follicule, ni décharge ovulatoire, donc pas d'émission d'ovocyte. L'arrêt pendant quelques jours d'une telle pilule permet le déclenchement des règles. Certains oestroprogestatifs modernes sont associés à une prise en continu, sans aucun arrêt, mais avec 4 pilules sans substances, ce qui permet les menstruations et favorisent la limitation des risques d'oublis. Un seul oubli rend inefficace le fonctionnement de la pilule et les risques de grossesses deviennent alors significatifs. Une autre variante, les pilules microprogestatives, moins efficaces, mais mieux tolérées par certaines femmes, agissent du même principe régulateur. Elles se traduisent par un faible développement de la muqueuse utérine et une filance médiocre de la glaire cervicale, ainsi impropre à la remontée massive de spermatozoïdes. L'efficacité des pilules si elle est bonne n'est pas totale.
- Les préservatifs masculins ont une efficacité totale, s'il n'y a pas d'erreur de manipulation, ou absence de rupture lors de l'acte sexuel. De plus il convient de les généraliser, que ce soit ou non en parallèle de la prise de la pilule par la partenaire en raison des très grands risques liés aux Maladies Sexuellement Transmissibles dont le mortel SIDA (voir chapitre 6).
- La pilule du lendemain agit selon un mode encore mal compris, mais permet en cas d'accident ou d'oubli de couvrir une part des grossesses non désirées. Elle doit être prise rapidement (lendemain si possible) selon un protocole bien défini, elle est souvent assez bien tolérée physiologiquement.
- Test de grossesse (voir plus haut).
- La pilule contraceptive à base de RU 486. Le RU 486 est une substance qui déclenche un avortement prématuré, alors que l'embryon a toujours une taille insignifiante. Elle doit être utilisée en pilule ou injection avant la 5^{me} semaine de grossesse, soit en général très rapidement après le bon constat d'absence de règles. Cette molécule intervient en compétiteur sans action physiologique sur les récepteurs à progestérone de la muqueuse utérine, ainsi fixée sur les récepteurs, la progestérone ne peut pas agir correctement sur le maintien de la muqueuse et des menstruations surviennent, entraînant dans le même ordre la disparition de l'embryon.
- Interruption Volontaire de Grossesse (IVG). Elle est autorisée en France depuis 1975 jusqu'à 12 semaines de grossesse, soit 14 semaines après le constat des dernières règles.
- Interruption Thérapeutique de Grossesse (ITG). Elle est autorisée sur toute la période de la grossesse si la poursuite de celle-ci met la mère en danger (problèmes) ou si le fœtus est révélé comme atteint d'une maladie particulièrement grave.

Aide médicalisée à la procréation : surveillance de la grossesse

En France trois examens échographiques sont préconisés et permettent de suivre le bon développement et l'harmonie des proportions et des formes et des organes du bébé *in utero*. Les anomalies suspectées seront étudiées par d'autres examens plus approfondis.

Des analyses du sang de la mère permettent dans certain cas de suspecter des anomalies chromosomiques du bébé.

Un diagnostic prénatal permet d'approfondir certains facteurs de risques : âge de la mère (risque de trisomie 21 augmentant), antécédants familiaux (maladies génétiques), analyses de sang (voir ci-dessus)... On prélève alors des cellules foetales décollées et dispersées dans liquide amniotique (*cf.* amnios ou poche des eaux) par la technique de l'amniocentèse, vers la 17^{ème} semaine de grossesse. Outre la possibilité de réalisation de caryotypes permettant de détecter des anomalies chromosomiques, il est possible désormais de réaliser des analyses génétiques de plus en plus poussées suite aux meilleures connaissances récentes du génome humain.

Dans le cas d'antécédants familiaux à fort risque de transmission, il est possible d'associer Fivete et diagnostic pré-implantatoire. Ainsi on réalise l'analyse du caryotype ou génétique avant d'implanter les embryons candidats à la grossesse et ainsi les *sélectionner*.

Aide médicalisée à la procréation : solutions à l'infertilité

Les chances d'avoir un enfant en l'absence de contraception sont dites "normales" si la probabilité moyenne de grossesse est de 25% par cycle. Le couple est dit alors *normalement fertile*.

Si cette probabilité est nettement inférieure (5% et moins) on parle d'hypofertilité. On considère qu'un couple est infertile si les essais ont été menés sans succès pendant au moins deux ans.

Les causes d'infertilité sont diverses, mais dans 40% des cas, les problèmes sont partagés par les deux membres du couple. Dans un faible nombre de cas (7%), les causes ne sont pas identifiées. Chez la femme les causes sont fréquemment l'absence d'ovulation ou l'obturation des trompes. Chez l'homme, les anomalies concernent surtout le nombre, la mobilité ou la structure des spermatozoïdes. Dans les 2/3 des cas des solutions sont apportées, dans un peu plus de 5%, le couple ne pourra jamais avoir d'enfant propre.

Une solution classiquement connue est la fécondation *in vitro* (bébé éprouvette ou Fivete). Les ovocytes ponctionnés directement au niveau de l'ovaire sont fécondés après traitement approprié des spermatozoïdes en éprouvette, puis le zygote après quelques segmentations est implanté dans la matrice utérine. Afin d'augmenter les réussites de fécondations, on injecte désormais souvent le spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (ICSI). Afin d'augmenter les réussites de l'implantation, on procède souvent à un transfert multiple de 2 ou 3 embryons, ce qui se traduit en cas de réussite exceptionnelle par des grossesses multiples.

- **Rappel vital...** Les préservatifs masculins ont une efficacité totale en terme de contraception, s'il n'y a pas d'erreur de manipulation, ou absence de rupture lors de l'acte sexuel. De plus il convient de les généraliser, que ce soit ou non en parallèle de la prise de la pilule par la partenaire en raison des très grands risques liés aux Maladies Sexuellement Transmissibles dont le mortel SIDA (voir chapitre 6).

> DEVOIR SURVEILLE