



**PCEM2**

# **THÈME XIII REPRODUCTION, SEXUALITÉ ET HÉRÉDITÉ**

**GÉNÉTIQUE** Dernière mise à jour 2015

**HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE** Dernière mise à jour 2014

**PHYSIOLOGIE** Dernière mise à jour 2013

**PSYCHOLOGIE** Dernière mise à jour 2015

---

**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2022-2023**

---

## SOMMAIRE

### 3 GÉNÉTIQUE

Le matériel génétique	4
Expression et régulation de l'information génétique	9
L'ADN mute et permute	16
Les polymorphismes de l'ADN et leurs applications	20
Synthèse et construction de l'information génétique	22
Étude de la cartographie et localisation d'un gène	28
Études des modes de transmission d'un caractère héréditaire	33
Analyse d'un caractère héréditaire	36
Étude de la transmission de deux caractères	38
Transmission d'un caractère polygénique : épistasie	40
Hérédité non mendélienne	43
Contrôle génétique de la différenciation sexuelle et processus de lyonisation	47

### 55 HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Histologie de l'appareil génital masculin	56
Histologie de l'appareil génital féminin	66
Embryologie de l'appareil génital	75
Histologie et embryologie des glandes mammaires	94

### 99 PHYSIOLOGIE

Introduction	100
Appareil reproducteur féminin	101
Appareil reproducteur male	110

### 111 PSYCHOLOGIE

La sexualité	112
--------------	-----

**PCEM2**

**THÈME XIII  
REPRODUCTION,  
SEXUALITÉ  
ET HÉRÉDITÉ**

**GÉNÉTIQUE**

# LE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Exposer les critères auxquels doit répondre le matériel génétique pour qu'il puisse jouer un rôle majeur dans le fonctionnement de la cellule et de l'organisme.
- 2- Définir la nature du matériel génétique
- 3- Décrire le processus génétique qui est à l'origine de la matière.
- 4- Interpréter la terminologie génétique.

## INTRODUCTION

La prise en compte de la pathologie d'origine génétique est-elle justifiée dans les pays en développement ?

En réalité la génétique humaine occupe et occupera une place de plus en plus grande en Médecine et en santé publique.

Les caractéristiques génétiques de notre population (un mariage sur trois se fait entre cousins en Tunisie), l'amélioration des niveaux sanitaires et socio-économiques dans le pays et l'acquisition rapide des connaissances en matière de pathologie font que le poids des problèmes liés à l'environnement (maladies bactériennes et virales, malnutrition, rachitisme par manque d'ensoleillement...) diminue et on note, quelquefois et de façon spectaculaire, une chute de la mortalité d'origine exogène. On assiste à une augmentation relative de la pathologie d'origine endogène, génétique.

Afin que le futur médecin tunisien puisse raisonner devant une pathologie, il est indispensable qu'il comprenne les fondements de ce raisonnement et les bases de la génétique humaine.

La génétique ou science de l'hérédité a connu et connaît une évolution rapide avec le développement de concepts suivis de techniques biologiques de plus en plus performantes.

Vers les années 1860-1880, trois concepts ont été rectifiés :

- Le fixisme grâce à la théorie de l'évolution soutenue par Charles Darwin (1860).
- La génération spontanée, Pasteur (1864) démontra par des expériences rigoureuses que la génération spontanée n'était qu'une légende.
- L'hérédité totalitaire : Gregor Mendel (1865) démontra que l'hérédité n'est pas totalitaire et que chaque caractère est contrôlé par des particules transmises d'une génération à la suivante.

C'est à partir des découvertes de Mendel que la génétique connaît une évolution sûre et rapide.

Le développement des techniques pour l'étude du génome humain permettra quant à elle une évolution rapide dans la connaissance de la structure et de la fonction du gène.

## 1. LE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE DOIT RÉPONDRE A DES EXIGENCES.

Le matériel génétique a une importance majeure dans le fonctionnement de la cellule. Il doit par conséquent remplir certaines conditions :

- 1- Contenir l'information nécessaire à la structure, à la fonction et à la stabilité de reproduction de la cellule.
- 2- Se répliquer avec une précision qui permette de conserver la même information génétique dans les cellules filles.
- 3- L'information contenue dans ce matériel génétique doit être décodée afin de produire les protéines nécessaires à la structure et au fonctionnement de la cellule.
- 4- Le matériel génétique doit être capable de variations rares puisque les mutations et les recombinaisons génétiques sont la source du processus de l'évolution.

## 2. NATURE DU MATÉRIEL GÉNÉTIQUE.

Les conditions imposées au matériel génétique peuvent être remplies par 2 substances : l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN).

Plusieurs preuves expérimentales ont permis de conclure que l'ADN était le matériel génétique de l'individu. En 1928 Griffith, a pu démontrer que chez le pneumocoque l'élément à l'origine de la transformation de la souche R non pathogène (sur la souris) en souche S pathogène (responsable de septicémie) correspondait à de l'ADN. Aucune autre substance cellulaire ARN, protéines, lipides ou sucres ne s'avérèrent capables de cette transformation.

L'injection d'un mélange de souche R vivante et de souche S tuée à la souris entraîne une septicémie chez celle-ci et ce malgré la mort de la souche S.

Ceci s'explique par le fait que la souche R a subi une transformation vers le type S. Cette transformation a eu lieu sous l'effet d'une substance et la purification progressive des différents constituants du mélange a permis de vérifier que seul l'ADN conservait l'activité de la souche S. L'information transmise à la souche R l'a été par l'ADN de la souche S.

### 3. NOTION DE GÈNES.

Le gène est défini comme étant la plus petite partie du matériel génétique responsable d'un caractère.

Il s'agit donc d'une portion d'ADN dont les limites sont définies, il porte le terme de cistron. Le gène ou cistron est une unité de fonction. Beadle et Tatum (1944) ont démontré qu'à chaque gène correspond une enzyme. Cette enzyme est synthétisée suite à l'expression du gène. Cependant il est important de distinguer dès à présent 2 groupes essentiels de gènes :

- \* **Gène de structure** dont l'expression mène à la synthèse d'une protéine.

- \* **Gène de régulation** dont l'expression permet de réguler et contrôler l'activité des gènes de structure.

Parmi les gènes codants pour des protéines, on peut distinguer en fonction du nombre de leurs copies :

#### 3.1 GÈNES UNIQUES OU QUASI UNIQUES :

- \* Possèdent une structure classique

- \* Constituent la majorité des gènes

Parmi ces gènes on peut citer les gènes domestiques (house keeping genes) :

En effet, certains gènes ne s'expriment pas dans tous les tissus, mais au contraire s'expriment dans certains tissus particuliers : c'est la base de la différenciation. D'autres gènes s'expriment dans tous les tissus et codent pour des protéines ubiquitaires indispensables à la survie de chaque cellule exemple les gènes de la glycolyse, de la respiration... : ce sont des gènes domestiques appelés également gènes de ménage.

Ces gènes ont en commun :

- \* un taux de transcription en général faible et continu

- \* Absence de TATA box

- \* Une grande richesse en séquences CG hypométhylées rassemblées en îlots (HTF)

- \* Présence dans la région 5' non codante d'une ou de plusieurs séquences riches en GC

(GC box : sites potentiels de fixations pour une protéine de transcription).

#### 3.2 FAMILLE DE GÈNES :

Duplications d'un gène ancestral engendrant une série de gènes codant pour des protéines grossièrement analogues, l'expression de chaque gène dépend de l'état ou du type cellulaire.

Exemple : famille de la globine (Chaîne  $\alpha$  sur le chromosome 16 et Chaîne  $\beta$  sur le chromosome 11).

#### 3.3 SUPERFAMILLE DE GÈNES :

Même mécanisme, mais ayant eu lieu plutôt au cours de l'évolution.

Exemple : famille des immunoglobulines (chromosomes 14,8...)

**Remarque :**

Il existe un type particulier de gènes, les **pseudogènes** : ce sont des séquences d'ADN non exprimées présentant une grande homologie avec un gène actif, dont elles dérivent par phénomène de duplication/mutation ou par rétrotranscription.

La non-fonctionnalité de ce gène peut résulter soit :

- de l'absence d'un cadre de lecture suffisant (Excès de codons-stops)

- de l'absence de codon initiateur (méthionine) ou de région promotrice.

### 4. RELATION GÉNOTYPE - PHÉNOTYPE.

#### 4.1 DÉFINITIONS.

**a. L'ensemble de l'information génétique contenue dans une cellule constitue le génome de l'individu.**

C'est-à-dire les différents types de séquences constituant l'ADN (chromosome, mitochondrie) d'une cellule humaine.

**b. Le jeu complet des gènes reçus par un individu (tous les allèles qu'ils s'expriment ou non) constitue le génotype de l'individu.**

**c. Le phénotype est la manifestation apparente de l'expression du génotype** (aspect que l'individu présente à l'observateur), il résulte de l'action des gènes (chez l'homme, il existe environ 30.000 gènes), de leurs rapports réciproques et des modifications apportées à leur action par le milieu extérieur. Il peut s'agir d'un trait morphologique ou comportemental, d'une propriété physiologique ou même d'une simple protéine.

**d. Les versions alternatives d'un même gène sont appelées allèles.** Il en existe au moins deux : gène biallélique, au-delà de deux allèles, le gène est dit polyallélique.

**e. L'emplacement caractéristique d'un gène sur un chromosome est le locus.**

Les allèles d'un même gène occupent toujours un même locus.

#### 4.2 HÉRÉDITÉ MONOGÉNIQUE - MONOFACTOIRELLE.

Dans ce cas un caractère est contrôlé par un gène. La manifestation de ce caractère est sous la dépendance du gène qui le contrôle. Exemple le groupe sanguin Rhésus.

#### 4.3 HEREDITE POLYGENIQUE - MULTIFACTOIRELLE

La manifestation du caractère nécessite dans ce cas l'intervention concomitante de plusieurs gènes à la fois et souvent subit l'effet de l'environnement d'où le terme d'hérédité multifactorielle. Exemple : la taille de l'individu.

#### 4.4 NOUVELLES DÉFINITIONS

Depuis la finalisation du Projet Génome Humain en avril 2003 (PGH), qui visait à déterminer le nombre, le type et la distribution des gènes de nouvelles définitions ont vu le jour (Connaissance de tous les gènes, de leur structure et de leur localisation sont à la base de la compréhension de leur(s) fonction(s)) :

**A. GÉNOMIQUE** : étude du fonctionnement d'un organisme à l'échelle de son génome et non plus limité à un seul gène.

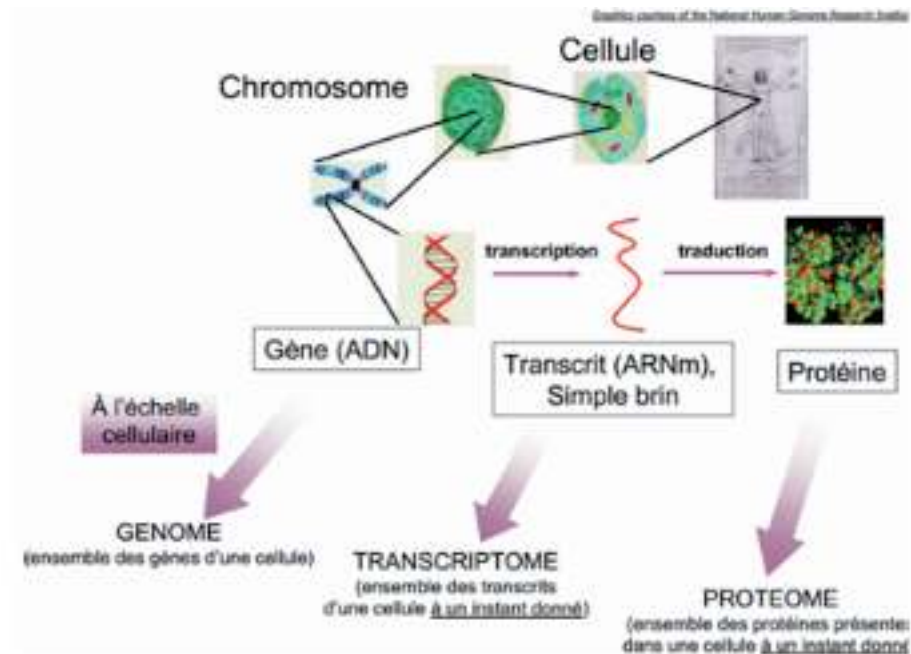
**a.1. Génomique structurale** : qui se charge du séquençage du génome entier.

**a.2. Génomique fonctionnelle**, qui vise à déterminer la fonction et l'expression des gènes séquencés en caractérisant le transcriptome et le protéome.

**B. TRANSCRIPTOMIQUE** : Étude de l'ensemble des ARN messagers transcrits à partir d'un génome.

**C. PROTÉOMIQUE** : Science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule (modifications post-traductionnelles, taux d'expression...). Les plus importantes retombées du PGH sont dans les domaines de la recherche fondamentale en biologie et de la médecine.

- \* L'inventaire des gènes humains a facilité la recherche des gènes impliqués dans les maladies génétiques.
- \* La connaissance d'un gène dont la mutation provoque une maladie génétique a permis la mise au point de tests diagnostics sur ADN.
- \* L'identification des facteurs génétiques de susceptibilité aux maladies communes : diabète, HTA...



# TRANSMISSION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les arguments en faveur de l'hérédité chromosomique.
- 2- Expliquer le mécanisme cellulaire de la transmission de l'information génétique d'une génération à la suivante.
- 3- Pour un sujet, comparer l'information génétique transmise d'une cellule à une autre à celle transmise d'un individu à sa descendance.
- 4- Dédire les conséquences génétiques de la transmission de l'information génétique d'une génération à la suivante dans une population donnée.

## 1. L'HÉRÉDITÉ EST CHROMOSOMIQUE.

### 1.1 ÉTUDE DE SÉGRÉGATION :

\* Avec la découverte des lois de Mendel, la relation a été faite entre le caractère héréditaire et le chromosome.

La ségrégation des caractères héréditaires au niveau de la descendance se fait parallèlement à la ségrégation des chromosomes ([théorie chromosomique de l'hérédité Morgan, Sturtevant, Muller... 1915]).

\* La transmission d'un caractère lié au sexe prouve la localisation du gène sur le chromosome sexuel.

### 1.2 PREUVE CYTOLOGIQUE

L'utilisation d'hybrides cellulaires a permis de mettre en évidence la relation gène - chromosome avec précision de la localisation du gène sur un chromosome déterminé. Cette méthode est basée sur la formation d'une cellule qui comporte deux noyaux appartenant chacun à une espèce différente.

Exemple : Hybride homme-souris pour localiser le gène responsable de la synthèse de la thymidine - Kinase (voir cours cartographie et localisation d'un gène).

### 1.3 PREUVE MOLÉCULAIRE :

L'utilisation de méthodes de biologie moléculaire permet de localiser le gène sur un chromosome donné (voir cours cartographie et localisation d'un gène).

L'hérédité est donc chromosomique. La transmission de l'information génétique sera ainsi intimement liée à celle du chromosome.

## 2. BIOGÈNE DU CHROMOSOME

La transmission du chromosome d'une cellule à la cellule fille passe par sa biogénèse. À la phase S (synthèse) du cycle cellulaire a lieu la duplication de l'ADN suivie par la reconstitution immédiate du chromosome (Thème 2 : Première année).

## 3. TRANSMISSION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE D'UNE CELLULE A UNE AUTRE

Cette transmission a lieu au moment de la division cellulaire (mitose). Le chromosome dédoublé sera séparé en 2 chromosomes identiques qui sont transmis pour chacun dans une cellule fille. L'information génétique est transmise dans sa totalité en même temps que le chromosome.

Pour assurer un fonctionnement normal du tissu, le renouvellement cellulaire effectué grâce à la division cellulaire doit veiller à ce que l'information génétique dans les cellules filles soit identique à celle de la cellule mère.

## 4. TRANSMISSION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE D'UNE GÉNÉRATION A LA SUIVANTE

La transmission de l'information génétique se fait d'une génération à la suivante grâce aux gamètes.

a- Les gamètes sont les cellules destinées uniquement à la reproduction et possèdent 4 caractères spécifiques que l'on ne rencontre chez aucune autre cellule de l'organisme.

- Ils appartiennent à une lignée particulière : La lignée germinale que l'on peut déceler très précocement au début de l'ontogenèse.

- Ils ont une évolution propre qui aboutit à la forme haploïde grâce à la réduction chromosomique ou méiose.

- Ils subissent une cytodifférenciation spéciale en cellules mâles ou en cellules femelles dont la taille et la structure diffèrent profondément selon le sexe de l'organisme dans lequel ils évoluent.

- Leur destinée finale est le phénomène de la fécondation qui réalise la fusion de 2 gamètes de signes différents rétablissant ainsi la lignée diploïde.

Les gamètes sont des cellules **totipotentes** et sont à l'origine d'un individu entier avec les différentes cellules des tissus le composant.

**b-** Particularités de la transmission de l'information génétique : Cette transmission a lieu à travers la méiose.

- Un gamète contient un jeu **haploïde** de chromosomes de l'individu, c'est-à-dire un exemplaire de chaque chromosome et par conséquent un exemplaire de chaque gène.
- L'information génétique contenue dans un gamète **ne peut pas être identique** à celle de l'individu, elle ne peut également l'être entre 2 gamètes d'un même sujet : par conséquent, un individu ne peut pas être identique à son parent, et ne peut l'être également à son germain.

À la base de cette différence existent deux phénomènes :

- **Brassage intrachromosomique** : dû au crossing-over. Au stade diplotène de la méiose, chaque chromosome est nettement clivé en une paire de chromatides sœurs qui restent en contact étroit en certains points (chiasma), une des chromatides de chaque paire semble

changer de partenaire pour aller s'apparier avec l'autre chromatide homologue. Le chiasma résulte en l'occurrence d'un échange physique entre deux des quatre chromatides homologues.

Ce phénomène aboutit pour une même paire de chromosomes à des produits de la méiose tous différents quant à leur constitution paternelle et maternelle.

- **Brassage interchromosomique** : est la conséquence de la position des centromères de chaque bivalent (1re métaphase de la méiose) au niveau de la plaque équatoriale. Le nombre de combinaisons chez l'homme est de 223.

Si l'on considère les 30.000 gènes existant chez l'homme, les brassages intra et interchromosomiques donneront une probabilité quasi nulle d'avoir 2 sujets à génome identique (exclusion faite des jumeaux monozygotes) : **c'est le polymorphisme phénotypique de la population.**



# EXPRESSION ET RÉGULATION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Expliquer le mécanisme de l'expression de l'information génétique.
- 2- En se basant sur des observations, définir la régulation génétique.
- 3- Démontrer comment un organisme fait une économie d'énergie en synthétisant la protéine au moment voulu et en quantité suffisante.
- 4- À l'aide d'exemples, démontrer que la régulation de l'expression de l'information génétique s'applique chez l'homme.

## 1. PRINCIPES DE L'EXPRESSION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

L'information génétique doit s'exprimer dans la cellule pour produire la protéine correspondante.

### 1.1 LE CODAGE DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

Dans chaque cellule on a :

- \* Un langage nucléique basé sur les initiales des bases A.T.G.C. (**A**dénine, **T**hymine, **G**uanine, **C**ytosine) appartenant à la molécule d'ADN.
- \* Un langage protéique qui s'exprime en termes d'acides aminés. Il existe 20 acides aminés et chaque chaîne peptidique est faite d'une suite de résidus d'acides aminés.

La cellule passe du langage nucléique au langage protéique par une traduction précédée d'une transcription qui concerne un fragment déterminé de l'ADN. Ces 2 phénomènes transcription et traduction reposent sur le code génétique.

### 1.2 LE CODE GÉNÉTIQUE

Il permet la traduction du langage nucléique vers le langage protéique, il a été déchiffré par Nirenberg (1960).

a- Le code génétique a des propriétés constantes.

Les sept principales sont :

- \* L'expression du message génétique repose sur le principe de complémentarité entre bases puriques (A, G) et pyrimidiques (C, T).
- \* Trois désoxy-ribonucléotides successifs codent pour un acide aminé. Ce triplet porte le nom de codon.
- \* Les possibilités de codage sont immenses : une portion d'ADN de 10 désoxy-ribonucléotides a la possibilité de donner un million de combinaisons.
- \* Le code est dégénéré ; il existe 64 codons pour 20 acides aminés. Certains acides aminés sont reconnus par plusieurs codons, exemple l'Arginine est reconnue par 6 triplets.
- \* Le code n'est pas ambigu : pour un codon donné, il y a un seul acide aminé reconnu.
- \* Le message héréditaire est ponctué. Les signaux de ponctuation sont représentés par 3 triplets qui sont les

codons-stops. L'existence d'un codon-stop signifie « fin de synthèse » pour la protéine exprimée.

- \* Le signal du début de la traduction nécessite la présence du codon AUG qui code pour la méthionine (codon initiateur de la traduction)
- \* Le code est universel, il est le même pour toutes les espèces. La lecture des différents codons d'un gène correspond à son code génétique.

## 2. ORGANISATION GÉNÉRALE D'UN GÈNE CODANT POUR UNE PROTÉINE

Le gène (chez les eucaryotes) est morcelé, il comprend des introns et des exons, il est caractérisé par la présence d'une région promotrice, contenant des séquences consensus, nécessaire à la transcription du gène (notamment la TATA box site de fixation de l'ARN polymérase). Il existe un site de début de transcription et de traduction. Selon les gènes on peut trouver des séquences régulatrices en amont du promoteur (voir schéma). Chaque gène, chaque molécule d'ADN sont orientés dans le sens (5', 3') ou (3', 5').

## 3. TRANSCRIPTION

(se reporter au cours de 1<sup>re</sup> année thème 2)

## 4. LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES

La synthèse des protéines implique plusieurs étapes :

- Transcription du gène qui aboutit à la formation de l'ARN messager primaire composé de séquences codantes (Exons) et non codantes (Introns).
- Maturation de l'ARNm (addition d'une coiffe ou CAP en 5' et d'une queue poly « A » en 3').
- Excision (ou élimination) des introns et épissage des exons.
- Transport de l'ARNm mature du noyau vers le cytoplasme.
- Traduction et assemblage de la protéine (polypeptide formé d'une séquence d'acides aminés).

## 5. CONTRÔLE DE L'EXPRESSION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

### 5.1 LE MESSAGE HÉRÉDITAIRE EST RÉGULÉ CHEZ LES PROCARYOTES :

L'observation (1899 par Duclaux) d'une moisissure *Aspergillus* montre que lorsque celle-ci pousse sur un milieu contenant le saccharose, la moisissure produit une enzyme (invertase). Si on change la moisissure de milieu en remplaçant le saccharose par le fructose, l'invertase n'est plus synthétisée. Cette enzyme est synthétisée grâce à l'expression d'un gène qui code pour cette protéine, celle-ci est synthétisée en fonction du milieu où elle pousse. Cette idée que le fonctionnement du matériel génétique est soumis à l'action du milieu a été démontrée par F. JACOB et J. MONOD (1961) qui proposèrent l'existence de **gènes régulateurs chargés de contrôler l'activité des gènes de structure, en synthétisant une protéine le répresseur**. Cette protéine explique que la cellule peut contenir des quantités variables de protéines avec synthèse préférentielle de certaines d'entre elles. D'où la notion d'**opéron**.

#### A. L'OPÉRON :

C'est l'unité de régulation décrite par Beadle et Tatum et qui comporte :

- \* Un groupe polycistronique de gènes de structure, la région promotrice (promoteur) et l'opérateur (dans la région promotrice ou à côté, c'est le site de fixation du répresseur)
- \* Un gène régulateur qui produit une protéine : le répresseur

Cette unité permet de réguler la synthèse d'une protéine en fonction des besoins de la cellule.

Il existe plusieurs opérons que l'on répartit en 2 groupes :

- **Les systèmes inductibles** (voies cataboliques) : le milieu extérieur contient une substance qui active la synthèse de l'enzyme spécifique. Exemple : Lactose, Galactose, Arabinose...
- **Les systèmes répressibles** (voies anaboliques) : le milieu extérieur contient une substance qui bloque la synthèse de l'enzyme spécifique nécessaire à la construction de cette substance. Exemple : Tryptophane, Histidine, Arginine...

#### B. UN EXEMPLE DE SYSTÈME INDUCTIBLE :

l'opéron-lactose

Chez *Escherichia Coli* l'opéron lactose comporte :

- \* 3 gènes de structure, qui codent pour 3 protéines : la protéine la plus importante est la galactosidase.
- \* Le gène I (régulateur) qui code pour un répresseur (**sous forme active**).
- \* Le promoteur site de fixation de l'ARN polymérase.
- \* L'opérateur au niveau duquel se fixe la molécule du répresseur.

Ce système fonctionne de la manière suivante :

##### b.1. Rôle du lactose

- **En position de blocage (régulation négative)** : En l'absence de lactose dans le milieu extérieur le répresseur actif se fixe sur l'opérateur et bloque le fonctionnement du promoteur et donc l'action de l'ARN polymérase, d'où l'absence de transcription au niveau des gènes de structure et donc pas de synthèse protéique.

##### - En position d'induction :

Le lactose présent dans le milieu extérieur reconnaît la molécule du répresseur, se lie à elle et détourne ainsi le répresseur de la région de l'opérateur : le site promoteur peut ainsi fonctionner et il y a synthèse des trois enzymes. Dès que le lactose a été entièrement consommé, le répresseur reprend sa place et bloque l'opéron.

##### b.2. Rôle de l'AMP cyclique (Adénosine Monophosphate cyclique) :

Outre le lactose, il y a intervention d'un deuxième facteur dans la régulation de l'opéron lactose : en effet la fixation de l'ARN polymérase au promoteur ne se fait de manière efficace et spécifique que si le complexe AMPc – Protéine CAP (catabolite activator protein) est fixé à la partie 5' du promoteur.

##### -Mécanisme d'action :

La baisse du glucose constitue un signal de faim cellulaire et entraîne l'activation de l'AMPc d'où la fixation de l'ARN polymérase qui entraîne une meilleure efficacité de transcription de l'opéron et par conséquent la synthèse des trois enzymes intervenant dans le métabolisme du lactose. En absence ou faible taux de glucose, il y a formation d'AMPc à partir de l'ATP par action d'une enzyme l'adenylcyclase.

Si le taux de glucose est normal, il n'y a pas d'activation de l'AMPc (adenylcyclase <<), car la dégradation du lactose n'est pas nécessaire d'où un gain d'énergie pour la cellule. Ce phénomène est appelé répression catabolique.

#### C. UN EXEMPLE DE SYSTÈME RÉPRESSIBLE :

l'opéron tryptophane

Chez *Escherichia Coli* l'opéron tryptophane comporte :

- \* 5 gènes de structure responsables de la synthèse de 5 enzymes nécessaires qui catalysent les réactions de synthèse du tryptophane.
- \* Un promoteur
- \* Un opérateur
- \* Un gène régulateur qui code pour un répresseur (**sous forme inactive**)

Si on ajoute dans le milieu de culture de la bactérie du tryptophane en excès, l'opéron tryptophane cesse de fonctionner. Le tryptophane agit comme corépresseur (action synergique avec le répresseur) et permet ainsi le blocage de l'opérateur par le répresseur qui peut alors se fixer à l'opérateur.

Les 2 exemples montrent que la bactérie régule l'expression de ses gènes en fonction de ses besoins faisant ainsi une économie d'énergie, elle ne synthétise une enzyme que si sa croissance l'exige.

### 5.2 LE MESSAGE HÉRÉDITAIRE EST RÉGULÉ CHEZ L'HOMME :

La régulation chez les eucaryotes et l'homme en particulier est plus compliquée en raison de la structure de leur ADN (fragmentée ou morcelée : exons-introns) et son enroulement au niveau du chromosome, de la maturation et du transport de l'ARNm du noyau vers le cytoplasme...

De même l'homme est constitué de nombreux organes différenciés. Chaque organe étant constitué de types cellulaires distincts.

Les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain proviennent d'une seule cellule diploïde : l'œuf (zygote).

Pour parvenir à ce résultat, 2 processus sont mis en jeu : la multiplication cellulaire et la différenciation cellulaire. Cette dernière constitue en elle-même un exemple de régulation génétique

- Qualitativement : Une cellule différenciée n'utilise qu'une partie du génome diploïde qu'elle renferme.

**Exemple** : L'hémoglobine n'est synthétisée que par les globules rouges.

- Quantitativement : l'expression de cette partie du génome varie en fonction des besoins de la cellule.

**Exemple** : L'insuline est synthétisée par l'organisme en fonction de la glycémie.

## A- PRINCIPAUX NIVEAUX DE RÉGULATION CHEZ LES EUCARYOTES

### a.1. Niveau chromatinien :

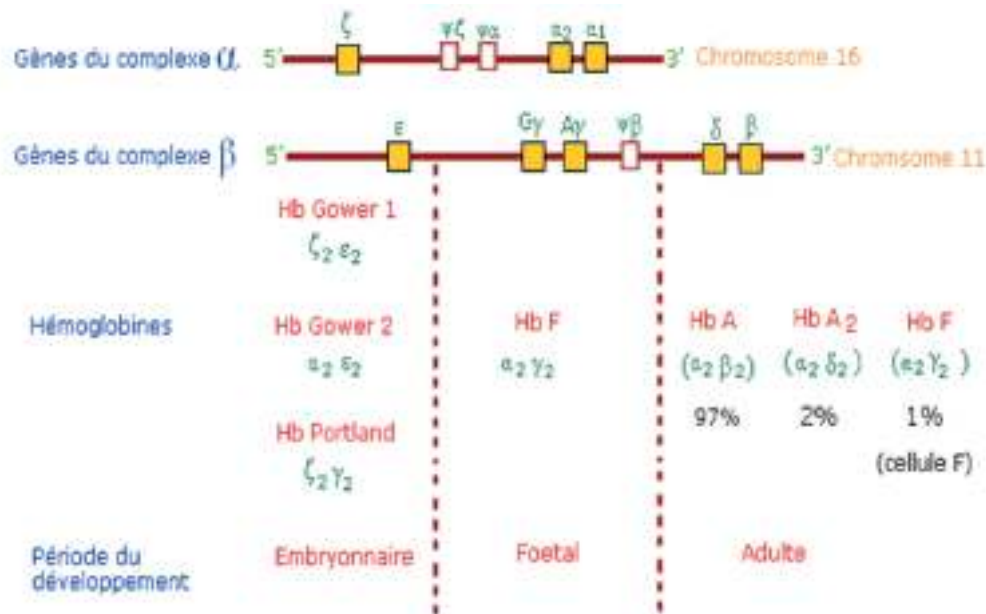
La structure et l'organisation spatiale (tridimensionnelle) de la chromatine constituent un premier niveau de régulation :

- Configuration ou conformation spatiale : certains gènes se trouvent dans une conformation chromatinienne particulière qui les rend plus accessibles à la transcription. Cette hypothèse a été confortée par l'existence d'une sensibilité particulière des gènes actifs vis-à-vis de la DNase (Enzyme digérant les séquences d'ADN).
- Méthylation des cytosines : Elle est associée à une diminution de l'activité transcriptionnelle des gènes. La méthylation est un signal de fermeture des gènes : ainsi, les gènes hyperméthylés sont inactifs (non transcrits) et les gènes hypométhylés sont actifs (activement transcrits).

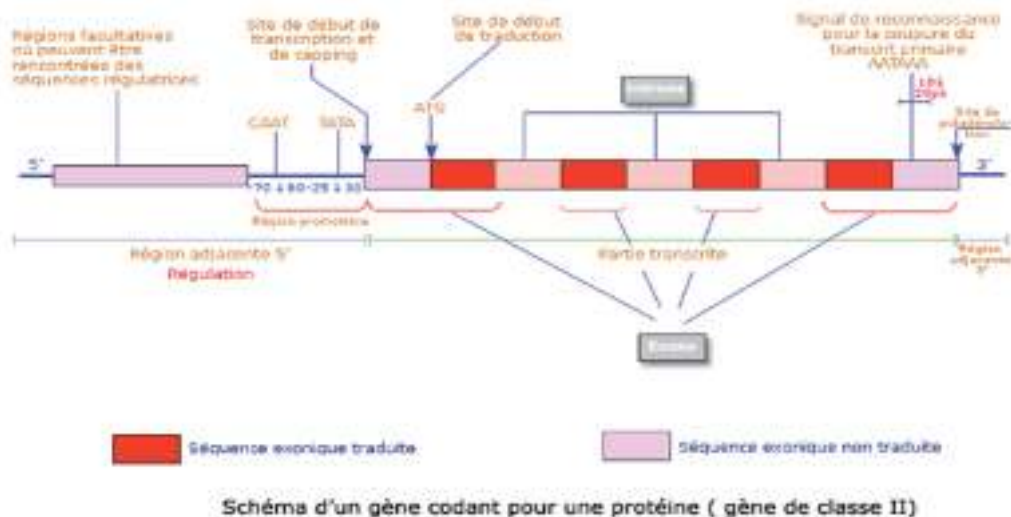
### a.2. Niveau transcriptionnel :

Les séquences intervenant dans la régulation de la transcription peuvent agir par deux types de régulation :

- **Régulation en cis** : Action régulatrice de séquences d'ADN non codantes s'exerçant sur un ou plusieurs promoteurs situés à proximité du gène sur le même chromosome.

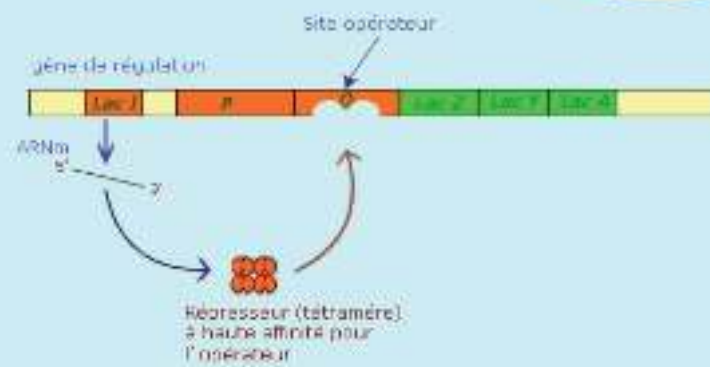


Organisation des gènes de globine humaine et des hémoglobines produites à chacun des stades du développement humain. (Redessiné d'après Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW (1967) Hemoglobin switching. In Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW (eds) the molecular basis of blood diseases, WB Saunders, Philadelphia, pp, 66-105)



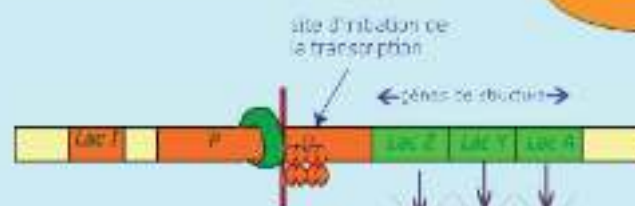
## Régulation de l'opéron lactose

Synthèse du répresseur



## Régulation de l'opéron lactose

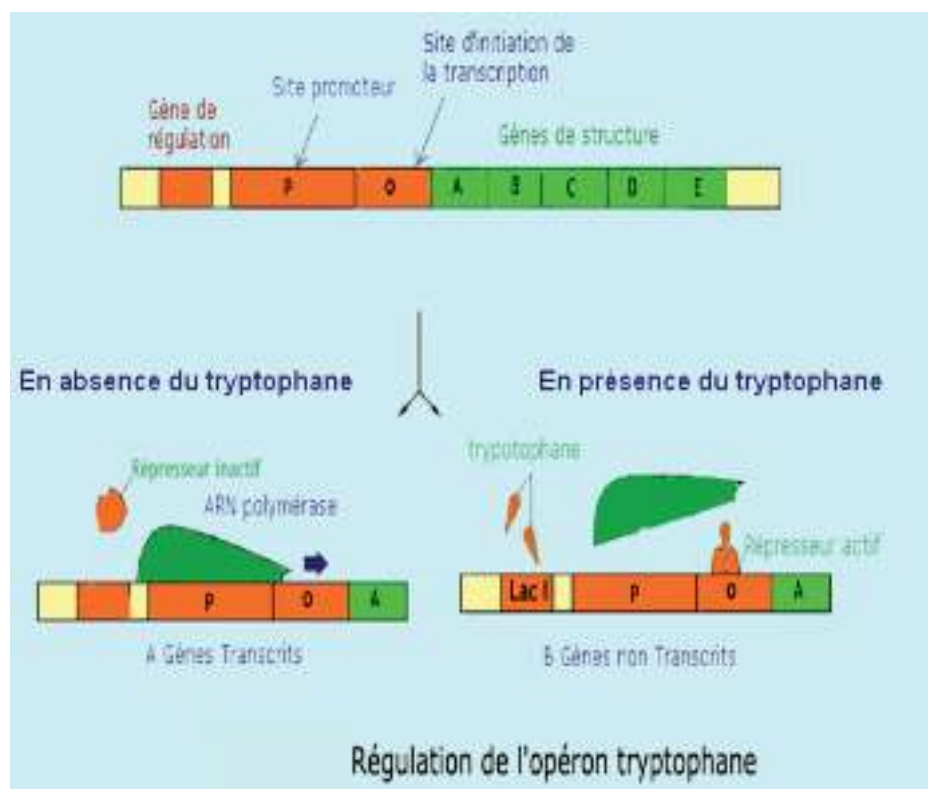
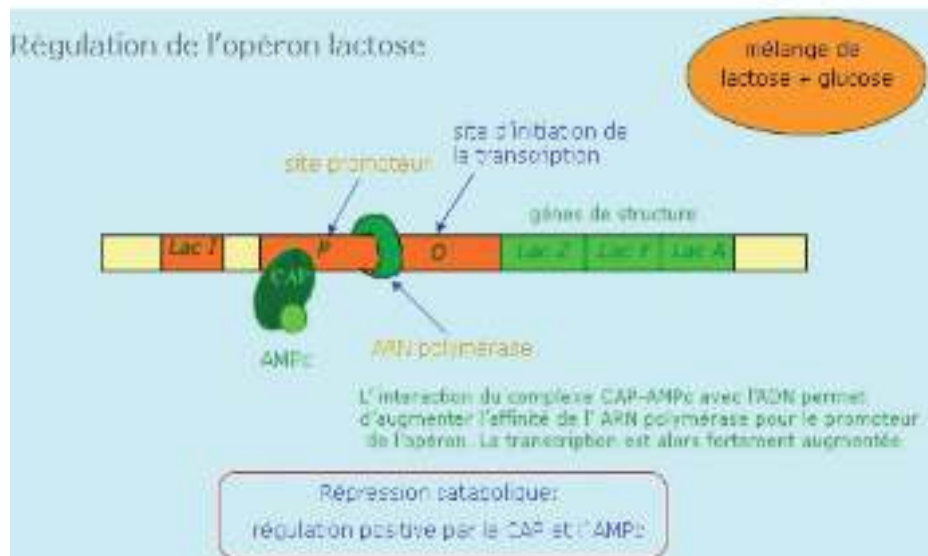
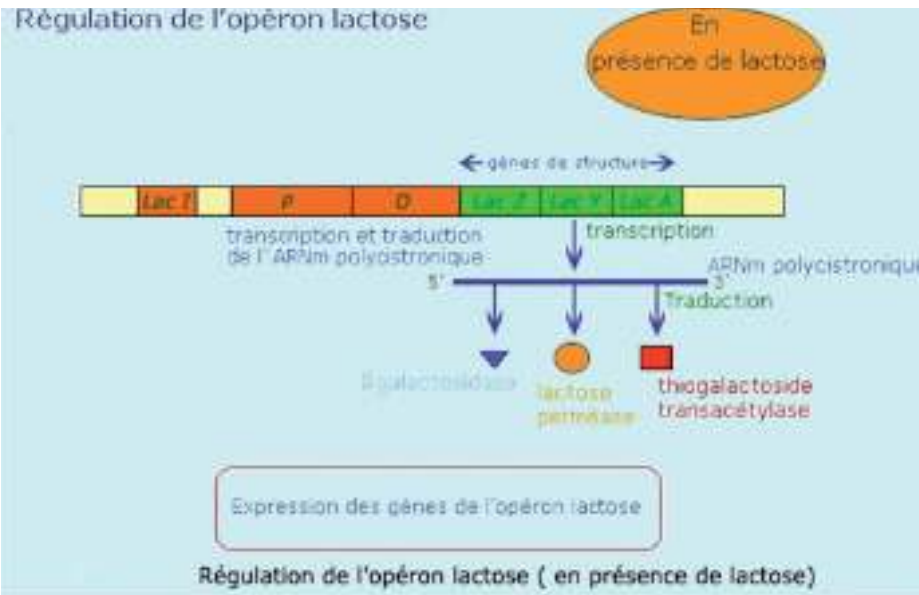
En absence de lactose



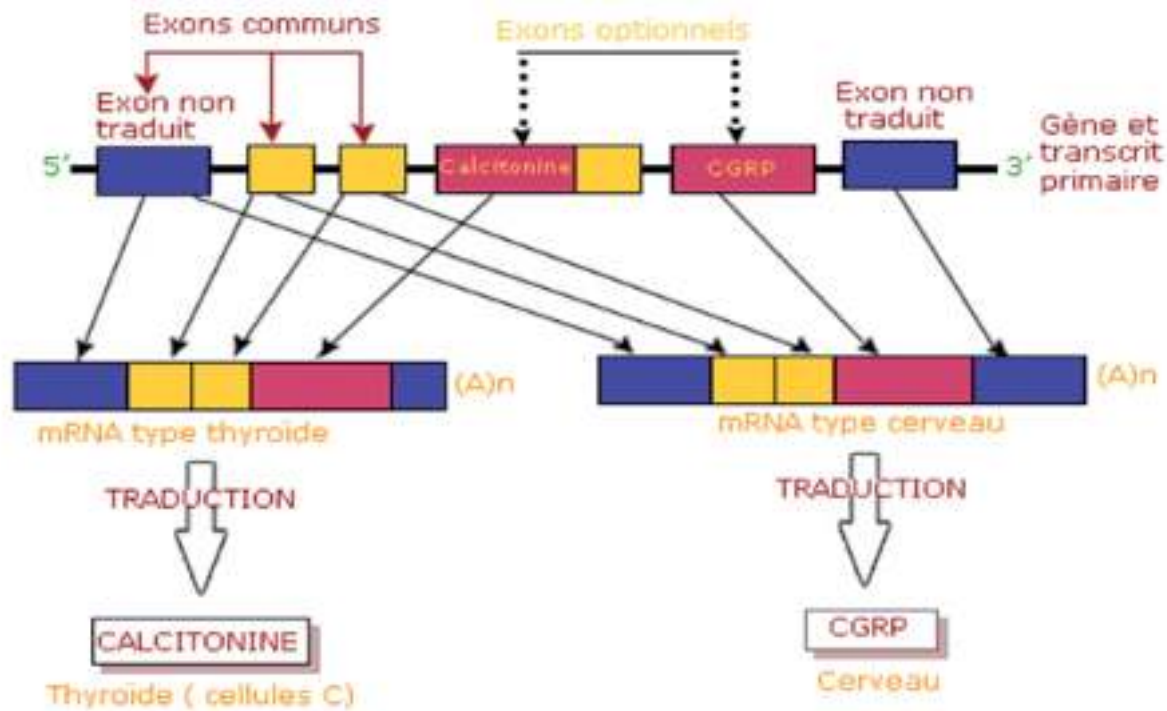
Les gènes structuraux ne sont pas exprimés

L'ARN polymérase peut se fixer au promoteur mais elle est bloquée au niveau de l'opérateur et ne peut pas atteindre le site d'initiation de la transcription

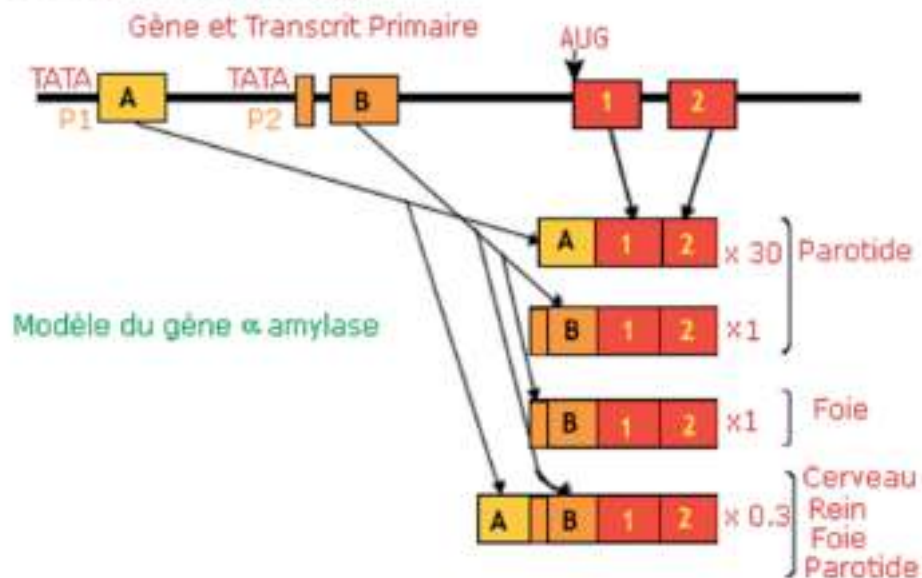
Inhibition de l'expression des gènes structuraux de l'opéron lactose







Epissage alternatif conduisant à deux polypeptides ayant des activités totalement différentes



Diversification des transcrits par utilisation de promoteurs alternatifs. Le gène de l' $\alpha$ -amylase possède deux promoteurs P1 et P2. Leur utilisation alternative ou simultanée combinée à un épissage alternatif est spécifique de tissu et conduit à un taux d'expression variable suivant l'organe.

# L'ADN MUTE ET PERMUTE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Expliquer les mécanismes qui sont à l'origine de la stabilité de l'information génétique dans l'espèce.
- 2- Exposer les phénomènes qui peuvent être à l'origine d'une mutation.
- 3- En s'aidant d'exemples pertinents énumérer les différents types de mutations.
- 4- Dédire les conséquences d'une mutation gamétique dans une population.
- 5- Analyser les conséquences phénotypiques des mutations gamétiques.

## 1. DÉFINITION

La mutation d'un gène ou mutation génique correspond à une modification du contenu du message héréditaire et peut entraîner de ce fait un changement qualitatif ou quantitatif de la protéine dont il est responsable. Il s'agit d'un événement le plus souvent

- \* Spontané (parfois induit par les radiations ionisantes- par exemple)
- \* Fortuit
- \* Universel
- \* Rare

**N.B.** Cette définition exclut la mutation chromosomique, accident qui touche tout ou une partie d'un chromosome. Ce qui entraîne la perturbation quantitative de plusieurs gènes à la fois.

## 2. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA MUTATION

Toute cellule en division peut subir une mutation. Cette dernière peut être secondaire à une perturbation soit nucléotidique soit intracistronique.

### 2.1. À L'ECHELLE NUCLEOTIDIQUE

Il a été expliqué précédemment la restriction imposée pour l'appariement des bases puriques et pyrimidiques au niveau de l'ADN. Les deux seuls couples possibles sont AT et GC.

Au cours de la réplication de l'ADN, cette complémentarité doit être respectée. Si cela n'est pas le cas, le système de réparation - excision corrigera au niveau de l'ADN (voir cours 1<sup>re</sup> année : réplication de l'ADN).

Dans certains cas ce système de réparation est défectueux et une mutation a lieu. On connaît différents types de mutations.

#### A. MUTATION PAR SUBSTITUTION

- \* Une base purique est remplacée par l'autre base purique : A au lieu de G (**transition**)
- \* Une base purique est remplacée par une pyrimidique ou inversement : T au lieu de A (**transversion**)

Ce type de mutation peut aboutir au changement de l'acide aminé concerné par un autre ou à la création d'un codon-stop. Dans certains cas l'acide aminé ne change pas.

#### B. MUTATION PAR INVERSION :

C'est le retournement d'un triplet et sa lecture en sens inverse.

Dans ces 2 types de mutations (a et b) un seul triplet est changé, la suite du message est lue normalement.

On distingue 3 conséquences au niveau de la séquence du polypeptide :

- \* Si la mutation change la signification d'un codon en un autre acide aminé : elle est dite faux sens exemple : le tryptophane est remplacé par une glycine.
- \* Si la mutation ne change pas la signification du codon : elle est dite silencieuse (code dégénéré)
- \* Si la mutation change un acide aminé en un codon-stop la mutation est dite non-sens exemple la cystéine est remplacée par le codon-stop.

**Remarque :** si un codon-stop est traduit en un acide aminé c'est une mutation **faux sens**.

#### C. MUTATION PAR DÉLÉTION :

Correspond à la perte d'une paire de nucléotides (donc paire de base).

#### D. MUTATION PAR INSERTION :

Correspond à l'ajout d'une paire de nucléotides supplémentaire.

Dans ces 2 types de mutation (c et d) un seul triplet est touché, mais la suite du message héréditaire n'est pas lue normalement. La perturbation est généralisée à partir de ce point : c'est une mutation avec **décalage du cadre de lecture (mutation frame-Shift)**.

### 2.2. À L'ÉCHELLE INTRACISTRONIQUE

Le crossing-over est un phénomène normal observé pendant la méiose. L'appariement des chromosomes se fait normalement cistron contre cistron

Exemple : Pour le chromosome 11 entre les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de l'hémoglobine, si un crossing-over a lieu exactement au point où le cistron  $\delta$  se termine et le cistron  $\beta$



commence, le crossing-over sera **égal** et le résultat est une recombinaison **intercistronique**.

Lorsque l'appariement des 2 cistrons est incorrect, la survenue d'un crossing-over sera de type **inégal** entraînant une recombinaison **intracistronique**.

### 2.3. MUTATIONS DYNAMIQUES : DÉRAPAGE DE LA POLYMERASE.

Le génome humain contient des répétitions de triplets de nucléotides (CGG, CTG et CAG) groupés en tandem.

Ces répétitions peuvent varier de 5 à 35 : quand leur nombre dépasse un certain seuil et quand ils sont localisés à proximité d'un gène voire à l'intérieur, ils provoquent des maladies.

Ces expansions de trinucleotides forment une classe de mutations **instables ou dynamiques** : elles sont obtenues suite à un dérapage de la polymérase entraînant un nombre anormal de répétitions (ce nombre varie en fonction du gène impliqué, voir tableau).

## 3. CAUSES DES MUTATIONS

### 3.1. MUTAGENÈSE SPONTANÉE

Les mutations surviennent de manière inévitable et sont déterminées par des facteurs en dehors de l'observateur. Certains facteurs sont cependant incriminés :

- Le rayonnement cosmique
- La radioactivité terrestre permanente : exemple carbone 14, uranium.
- L'irradiation interne du corps humain : le potassium 40 est mêlé au potassium normal dans une proportion de 1 à 100.

L'irradiation totale due à des sources naturelles est de 0,125 rem/an.

Il existe aussi des mutations spontanées, à l'échelle de la cellule elle-même, par les mécanismes suivants :

**A. DES ALTÉRATIONS AFFECTANT LES BASES** (par existence de tautomères, processus de désamination, les radicaux libres de l'oxygène...).

**B. LA FIABILITÉ DE LA POLYMERASE ET LES ERREURS DE RÉPLICATION.**

**C. LES MUTATIONS SPONTANÉES DU CADRE DE LECTURE** (régions CG = régions hotspot de mutations).

### 3.2. MUTAGENÈSE PROVOQUÉE

Certains facteurs sont susceptibles d'induire des changements qualitatifs ou quantitatifs dans la structure de l'information génétique. Des facteurs physiques ou chimiques entraînent une dénaturation et une destruction de l'ADN. À côté de ces derniers, il existe des causes virales.

#### A. MUTATIONS RADIO-INDUITES :

On citera en particulier les rayons U.V et les rayons X qui entraînent des appariements anormaux au niveau de l'ADN.

- Dimère T - T
- Appariement T - G au lieu de T - À

Exemple d'une pathologie due à une mutation radio-induite : Cas du Xéoderma pigmentosum (séance cours)

#### B. MUTATIONS CHIMIO-INDUITES

Ceci a été démontré au niveau des procaryotes. Exemple : l'action de l'acide nitreux sur le virus de la mosaïque du tabac (virus ARN), entraîne des modifications au niveau des séquences de la protéine le constituant. Chez les eucaryotes certaines substances chimiques peuvent induire un cancer. Exemple le benzène.

Les agents d'intercalation et les analogues de base sont des mutagènes chimiques : Cas du 5BU (séance cours)

#### C. MUTATIONS VIRIO-INDUITES :

Chez la souris le virus MMTV (mouse mammary tumor virus) est responsable d'un cancer mammaire.

Chez l'homme, le virus Epstein Barr est connu pour son action oncogène (cancérigène).

Exemple : Lymphome de Burkitt.

#### D. RÉPARATION DE L'ADN (cours 1<sup>re</sup> année thème 2).

Normalement lorsqu'une mutation survient, elle est immédiatement corrigée par le système de réparation qui existe dans la cellule.

Remarque : Habituellement, **80 %** de l'ADN est **réparé** en 15 minutes. Dans le cas du Xéoderma, le taux de réparation n'est que de **10 %**.

## 4. CONSÉQUENCES DES MUTATIONS

#### A. CRÉATION D'ALLÈLES :

La modification du message héréditaire entraîne l'apparition d'une autre forme du gène initial ou allèle. Un gène peut avoir alors 2,3 ou plusieurs allèles.

#### B. CONSÉQUENCES AU NIVEAU DU PHÉNOTYPE :

La modification du message héréditaire a des conséquences variables au niveau du phénotype ; qui sera fonction du produit de l'expression de l'information mutée.

- \* La protéine nouvelle est identique à l'initiale.
- \* La protéine nouvelle ne présente pas de différence fonctionnelle avec la protéine initiale : ce qui est à l'origine du polymorphisme de la population : exemple le gène des groupes sanguins ABO.
- \* La modification du génome peut passer inaperçue jusqu'à ce que l'organisme soit en présence d'un facteur de l'environnement capable de démasquer la carence génétique.

**Exemple** : la pharmacogénétique (de nombreux médicaments sont dégradés à des vitesses : différentes suivant les individus : Isoniazide, Sulfonamides...)

Les enzymes codées par des gènes pour lesquels il existe différents allèles entraînent des taux cataboliques différents et par conséquent des réactions différentes aux médicaments.

- \* Le gène muté produit une protéine anormale qualitativement ou quantitativement et sera à l'origine d'une maladie
- \* L'altération du génome tue l'organisme en développement, c'est un gène létal.

**Remarque** : Une mutation silencieuse n'a pas de conséquence sur le phénotype de l'organisme

**C. LES MUTATIONS** ont une valeur évolutive.

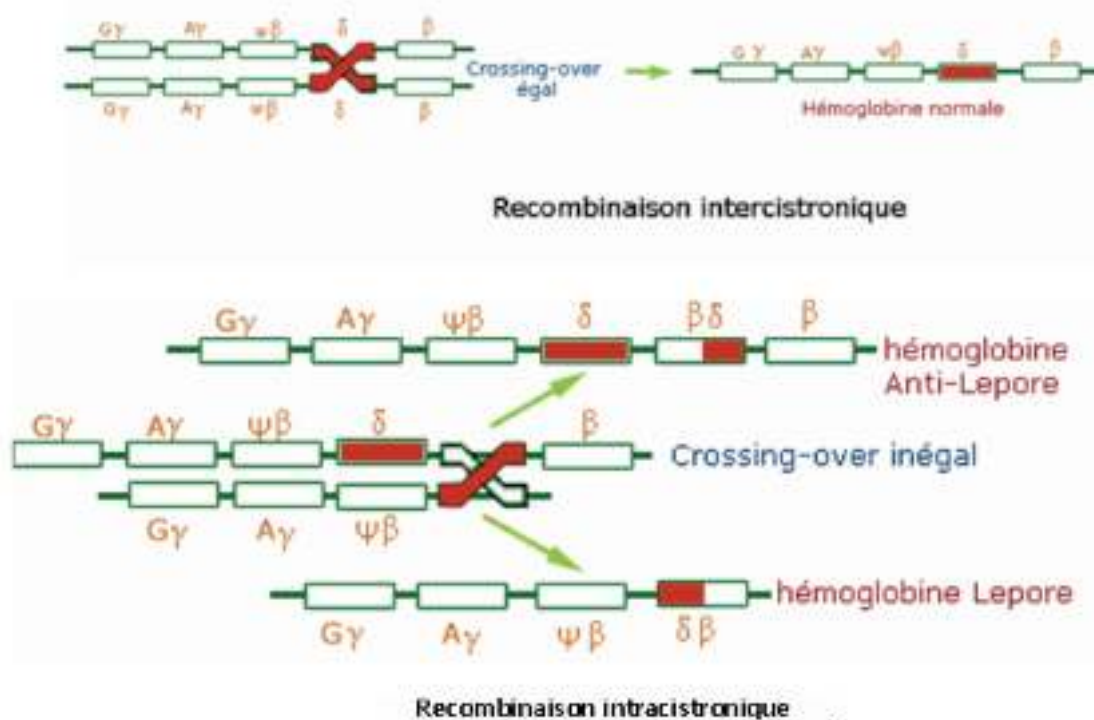
## 5. MUTATION SOMATIQUE ET MUTATION GAMÉTIQUE :

- \* Si la mutation a lieu au niveau d'une cellule somatique, sa transmission sera limitée au clone issu de cette cellule.
- \* Lorsque la mutation a lieu dans un gamète la transmission se fera vers l'individu issu de ce gamète.

**Une mutation gamétique est donc héréditaire alors qu'une mutation somatique ne l'est pas.**

Maladie	Gène	Fréquence	trinuécléotide	nombre normal	allèle mute	Chromosome
Chorée de Huntington	CH	1:10 000	(CAG) <sub>n</sub>	11-34	42-100	4p16.3
Syndrôme de l'X-fragile	FMR1	1:2 000	(CGG) <sub>n</sub>	10-50	52-500	Xq27.3
Dystrophie myotonique	MDY1	1:8 000	(CTG) <sub>n</sub>	5-35	50-200	19q13.3
Amyotrophie spinocérébelleuse (type Kennedy)	SARMa	<1:50 000	(CTG) <sub>n</sub>	11-31	40-65	Xq21.2-22

**Tableau 1 : Pathologies génétiques par amplification de trinuécléotides**



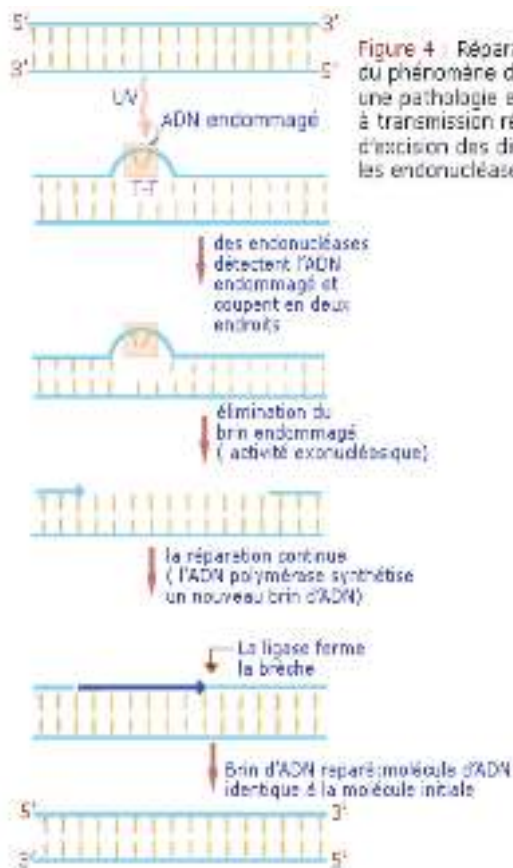
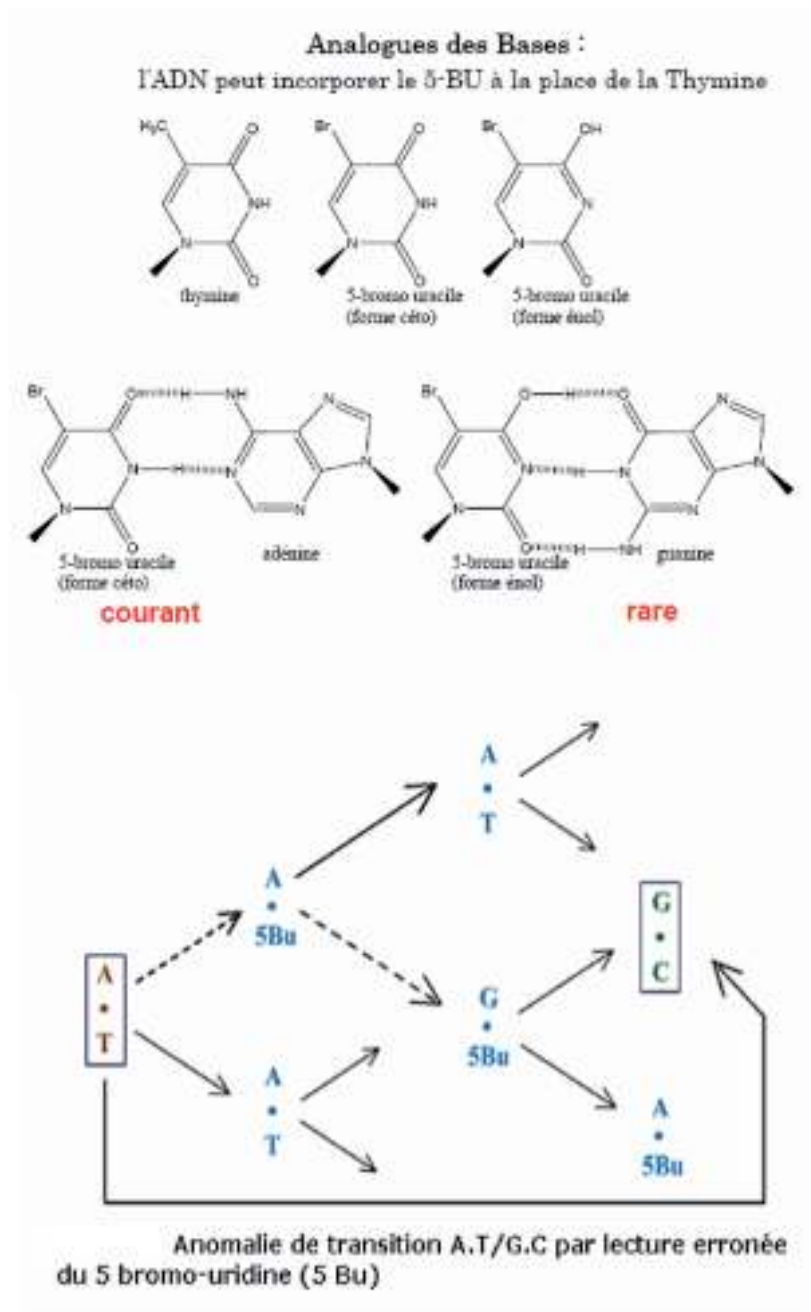


Figure 4 Réparation de l'ADN (la perturbation du phénomène de réparation peut se traduire par une pathologie exemple le Xeroderma pigmentosum à transmission récessive autosomique: absence d'excision des dimères de thymine par les endonucléases)



# LES POLYMORPHISMES DE L'ADN ET LEURS APPLICATIONS

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir le polymorphisme de l'ADN
- 2- Connaître les différents types de polymorphisme de l'ADN
- 3- Donner des exemples de l'intérêt de l'étude du polymorphisme de l'ADN

## INTRODUCTION

Le développement des techniques d'analyse moléculaire a permis de relier la diversité entre individus d'une même espèce au polymorphisme de l'ADN. En d'autres termes, au sein d'une espèce, il est possible de distinguer des individus différents, car ils possèdent des différences dans la séquence de leur ADN tant au niveau chromosomique (remaniements) qu'au niveau nucléotidique (mutations ponctuelles).

## 1. GÉNÉRALITÉS SUR LES POLYMORPHISMES DE L'ADN :

Généralement, seules les différences observées avec une fréquence supérieure à 1 % sont considérées comme des polymorphismes, les autres étant assimilées à des anomalies. Les polymorphismes de l'ADN sont fréquents puisqu'on les retrouve toutes les 100 à 300 bases tous types confondus. Ils ne se traduisent par aucune conséquence pathologique, ils sont stables et transmis de manière mendélienne.

Il existe différents types de polymorphismes de l'ADN :

### 1.1 POLYMORPHISMES DE SÉQUENCE PONCTUELS (SNPS ET RFLP)

Ils affectent une seule paire de base soit par substitution (remplacement d'un nucléotide par un autre) soit par délétion ou insertion d'une base. Ils sont caractérisés par leur localisation précise, la variation de base qui peut être observée et la fréquence de chaque allèle.

### 1.2 POLYMORPHISMES DE RÉPÉTITION (MINISATELLITES ET MICROSATELLITES)

Dans le génome, on trouve des séquences répétées sous forme de séries de répétitions en tandem en nombre variable ou VNTR (Variable Number Tandem Repeat). Celles-ci sont classées en fonction du nombre de répétitions, de la taille du motif répété et de la dispersion de ces séquences répétées dans le génome. On distingue deux groupes de VNTR :

- \* Les répétitions de séquences de taille importante, entre 9 et 64 bases, appelées **minisatellites**.
- \* Les VNTR dont l'unité répétée ne fait que de 1 à 4 bases sont appelés des **microsatellites**.

## 2. UTILISATION DES POLYMORPHISMES DE L'ADN COMME MARQUEURS GÉNÉTIQUES :

### 2.1 NOTION DE MARQUEURS GÉNÉTIQUES

La notion de marqueur génétique a été introduite en 1980. Il s'agit d'une séquence d'ADN pouvant être identifiée spécifiquement au sein du génome. Ces marqueurs sont utilisés pour localiser un gène particulier ou vérifier si un individu a hérité d'une caractéristique particulière d'un organisme parent. Ils doivent donc être suffisamment polymorphes pour qu'une personne, sélectionnée au hasard, ait une chance raisonnable d'être hétérozygote. Ils peuvent être de différentes natures : minisatellites, microsatellites, SNP, RFLP, gènes...

Il faut que les marqueurs génétiques choisis soient discriminants (entre espèces, entre races et entre individus) et il est utile que ces marqueurs puissent être évalués facilement et à moindre coût en utilisant un matériel biologique aisément accessible, comme les cellules sanguines. Les résultats doivent être facilement interprétables et transformables en un génotype.

Remarque : Plus le nombre d'allèles pour un marqueur est important, plus le contenu en information est important et plus il sera facile de distinguer deux individus sur la base de ce marqueur.

### 2.2 UTILISATION DES POLYMORPHISMES DE SÉQUENCE PONCTUELS COMME MARQUEURS GÉNÉTIQUES

#### A. LES SNPS (SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM)

Les SNPs sont définis par la coexistence d'au moins deux bases différentes à la même position. Ces variations ponctuelles sont fréquentes et sont réparties uniformément tout le long du génome (1/1000 pb). Les SNPs sont relativement stables de génération en génération, mais ils ont tendance à être spécifiques d'une population.

Allèle 1 : 5' \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ 3'

Allèle 2 : 5' \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_ 3'

Allèle 3 : 5' \_\_\_\_\_ T \_\_\_\_\_ 3'

Figure 1. Exemple d'un SNP à 3 allèles.

Un des avantages majeurs des SNPs est leur capacité à être typé de façon rapide et semi-automatique. Les stratégies utilisées regroupent d'une part les techniques basées sur des différences de mobilités électrophorétiques (DGGE, SSCP,...) ou de temps de résolution (DHPLC) qui ne permettent que de tester une ou deux mutations à la fois et qui sont peu automatisables et d'autre part, les techniques plus facilement automatisables et qui permettent de tester un grand nombre de SNPs en même temps : les puces à ADN, la spectrométrie de masse et le OLA (Oligonucleotide Ligation Assay).

## B. LE POLYMORPHISME DE RESTRICTION (RFLP) :

Un cas particulier de ce polymorphisme "simple nucléotide" apparaît quand des modifications des séquences affectent des sites de reconnaissances pour les enzymes de restriction ce qui produit des variations d'un individu à un autre dans la taille de certains fragments d'ADN produits par digestion avec une enzyme de restriction particulière. Ces différences de taille sont appelées polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP= Restriction Fragment Length Polymorphism).

Un marqueur possède normalement deux allèles détectables, l'un possédant et l'autre ne possédant pas le site de restriction spécifique. Ces marqueurs peuvent être donc testés en digérant les échantillons d'ADN génomique avec l'enzyme de restriction correspondante et en identifiant, par électrophorèse, les fragments de restriction spécifiques et dont la longueur est caractéristique des deux allèles.

## 2.3 UTILISATION DES POLYMORPHISMES DE RÉPÉTITION COMME MARQUEURS GÉNÉTIQUES

### A. LES MINISATELLITES :

Ce sont des séquences d'ADN constituées de motifs répétés en tandem de taille comprise entre 9 et 64 nucléotides, voire davantage.

Décrits initialement chez l'homme, ils ont été ensuite mis en évidence chez de nombreuses autres espèces. Le polymorphisme est dû à des différences dans le nombre de répétitions qui varie à un endroit particulier entre individus ce qui en fait potentiellement une source de marqueurs génétiques polyalléliques (les différents allèles correspondent aux différents nombres de répétitions possibles). Dans les chromosomes humains, on les rencontre majoritairement dans les régions télomériques. Cette distribution, non aléatoire le long du génome, constitue donc un inconvénient.

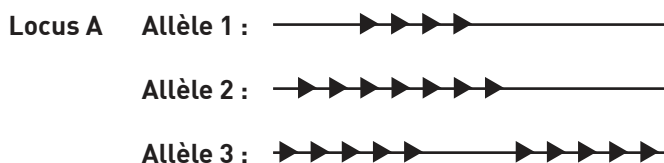


Figure 2. Organisation schématique d'un minisatellite.

Les minisatellites sont mis en évidence, après coupure enzymatique et séparation électrophorétique des fragments obtenus, par hybridation d'une sonde spécifique d'un motif répété. Leur taille peut aller de 0,1 à 20 kb en fonction du nombre de répétitions.

## B. LES MICROSATELLITES OU STR (SHORT TANDEM REPEAT) :

Ce sont des séquences d'ADN constituées de motifs plus petits de di-, tri- ou tétranucléotides, d'où leur appellation de STR. Exemple : (CA)<sub>n</sub>, (CTT)<sub>n</sub>, (GTCT)<sub>n</sub>...

$n$  = nombre de répétitions ; la valeur de «  $n$  » varie d'un individu à l'autre dans la population (de 12 à 40 en moyenne).

Les microsatellites sont également des marqueurs polyalléliques très informatifs et sont répartis de façon relativement aléatoire le long du génome. Ils constituent donc de bons candidats comme marqueurs génétiques. Les répétitions dinucléotidiques (CA)<sub>n</sub> sont aujourd'hui les marqueurs les plus fréquemment utilisés de l'ADN en raison de leur haut degré de polymorphisme et de leur distribution aléatoire dans tout le génome.

**Exemple : les CA repeats** : les plus fréquents, ils sont retrouvés tous les 30 kb en moyenne :

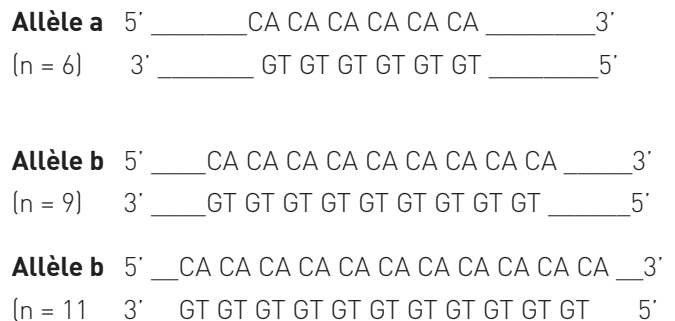


Figure 3. Séquences microsatellites (STR).

Les microsatellites sont étudiés par la technique de PCR puis électrophorèse en gel de polyacrylamide dénaturant qui permet de distinguer les allèles en fonction de leur taille.

Une fois un microsatellite identifié, il faut encore déterminer son degré de polymorphisme, ainsi que la fréquence des différents allèles dans la population étudiée et ce à partir d'un échantillon de celle-ci.

## 3. INTÉRÊTS DES MARQUEURS GÉNÉTIQUES :

### 3.1 DOMAINE FONDAMENTAL :

Cartographie du génome humain.

### 3.2 APPLICATIONS PRATIQUES :

- Diagnostic indirect de maladies génétiques.
- Empreintes génétiques : test de paternité, criminologie.



# SYNTHÈSE ET CONSTRUCTION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Démontrer que le génome peut être contrôlé en définissant les manipulations qui permettent d'inverser le mécanisme habituel : ADN Protéine
- 2- Établir le principe et les étapes importantes du clonage d'un gène.
- 3- Connaître le principe de la technique de polymérisation en chaîne (PCR) et d'une de ses variantes la RTPCR
- 4- Connaître le principe du séquençage.

Le matériel génétique peut être construit et amplifié grâce aux multiples méthodes de biologie moléculaire qui se sont développées et à la meilleure connaissance des séquences d'acides-amino constituant une protéine.

## 1. SYNTHÈSE D'ADN :

Le fonctionnement normal d'une cellule pour exprimer un message héréditaire se fait dans le sens ADN→ARNm→Protéine. Le sens de cette succession d'étapes peut être inversé et l'ADN sera synthétisé à partir de la protéine ou de l'ARNm grâce à la transcriptase reverse découverte par Howard Temin en 1964.

- À partir de l'ARNm prélevé au niveau des cellules spécifiques, où le gène est exprimé, on fait agir la transcriptase reverse qui permettra d'obtenir un brin d'ADN correspondant au fait à de l'ADN complémentaire de la molécule naturelle de cet ARNm : c'est l'ADNc qui est de l'ADN sans introns.
- La synthèse de l'ADN a été effectuée pour la première fois par l'équipe de Khorana (1966-1976) qui, par des variations de pH, a pu aligner les nucléotides dans le bon sens. L'assemblage se fait à l'aide d'un « pont phosphate ». Cette séquence sera ensuite flanquée de la région promotrice qui lui convient et d'une région d'arrêt ; pour que le gène soit fonctionnel.

Cette technique a permis de mieux maîtriser la connaissance et la synthèse des gènes.

Chez l'homme le gène responsable de la synthèse de l'interféron (protéine produite par le leucocyte en cas d'infection virale) a été synthétisé à partir de nucléotides.

## 2. LE CLONAGE DE L'ADN :

Cette technique dont l'objectif est l'obtention de plusieurs exemplaires d'un fragment d'ADN repose sur les éléments suivants :

Pouvoir découper l'ADN, recombinaison des fragments d'ADN appartenant parfois à des espèces différentes, avoir un vecteur qui facilite l'insertion du gène dans une cellule-hôte.

## 2.1. ÉLÉMENTS NÉCESSAIRES AU CLONAGE D'UN GÈNE

### A. LES ENZYMES DE RESTRICTION :

Découvertes par W. Arber vers les années 1970, ces enzymes synthétisées par les bactéries coupent en certains endroits le double brin d'ADN n'appartenant pas à la bactérie. Les sites de coupure ont un enchaînement précis de nucléotides pour chaque enzyme.

Il existe deux types de coupure qui engendrent des extrémités à bouts francs et à bouts cohésifs.

Les sites de restrictions reconnus par ces enzymes correspondent à des séquences de 6 à 8 pb. L'ADN peut ainsi être coupé en plusieurs morceaux, étant donné que ces séquences peuvent se retrouver en plusieurs points au niveau de l'ADN.

Certaines séquences ont la caractéristique d'être lues de la même façon dans les deux sens : ce sont des palindromes.

### B. LES LIGASES :

Ces sont des enzymes qui permettent de suturer les fragments d'ADN coupés même s'ils appartiennent à 2 espèces différentes. Elles assurent la formation de liaisons phosphodiester (3'-5') entre deux nucléotides.

### C. LES VECTEURS :

Il est nécessaire de lier l'ADN (à cloner) à l'ADN d'un vecteur qui pourra être facilement introduit dans une cellule hôte, le vecteur aura donc pour rôle de permettre le transfert de l'ADN à cloner dans la cellule hôte.

On citera 4 vecteurs :

- \* **Les plasmides** : Fragment d'ADN extrachromosomique double brin circulaire présent dans les bactéries, susceptible de se répliquer de façon autonome. Ils peuvent porter des gènes de résistance aux bactéries.
- \* **Les cosmides** : Plasmides ayant incorporé le site cos du phage lambda.
- \* **Le phage ou bactériophage** : Virus infectant les bactéries.
- \* **Le Yac (chromosomes artificiels de levure)** : Minichromosome artificiel permettant le clonage dans la levure de fragments d'ADN de très grande taille.

La différence entre les divers vecteurs réside essentiellement dans la taille des fragments d'ADN à insérer.

Ainsi :

- un plasmide peut insérer 10 Kb.
- un phage peut insérer 8 à 25 Kb.
- un cosmide peut insérer 45 Kb.
- un Yac peut insérer 1000 Kb.

#### D. LES CELLULES HÔTES :

On peut utiliser soit les procaryotes tels que la bactérie *Escherichia Coli* ou alors les cellules eucaryotes. Ces cellules dont la multiplication est rapide permettent de multiplier la molécule d'ADN hybride.

Bactérie compétente : se dit d'une bactérie ayant subi un traitement au chlorure de calcium lui permettant d'incorporer de l'ADN exogène.

### 2.2. CLONAGE ET AMPLIFICATION DES GÈNES

Le clonage d'un gène consiste à introduire ce gène dans une cellule hôte. Cette dernière va se multiplier et les cellules filles obtenues constitueront un clone riche en ce gène.

Les différentes étapes du clonage : (Exemple : gène de l'insuline humaine) :

- \* Le gène de l'insuline humaine est prélevé au niveau de l'ADN humain grâce aux enzymes de restriction.
- \* Ces mêmes enzymes vont couper l'ADN du plasmide au niveau de sites ayant la même séquence que ceux de l'ADN humain.
- \* Un ADN ligase va lier l'ADN humain (gène de l'insuline) à celui du plasmide, les extrémités des deux brins étant complémentaires, on obtiendra un **plasmide hybride ou recombiné**.
- \* **Transformation** : le plasmide hybride sera introduit dans des bactéries **compétentes** (dont la membrane a été fragilisée par du  $CaCl_2$ ).
- \* Culture des bactéries transformées : multiplication bactérienne.
- \* Sélection du clone recombinant : soit par repérage de l'ADN humain grâce à une sonde radioactive (qui reconnaît les séquences de l'ADN du gène de l'insuline) soit par la méthode de culture bactérienne en présence d'antibiotiques qui jouent le rôle de marqueurs de sélection (sera expliquée en séance de cours).

### 2.3. AMPLIFICATION DU GÈNE PAR PCR : RÉACTION DE POLYMÉRISATION EN CHAÎNE

Il existe des appareils qui permettent d'amplifier des séquences d'ADN de parties de gènes, que l'on veut étudier, permettant ainsi d'obtenir en quelques heures une grande quantité de séquences précises d'ADN, grâce à une enzyme : la Taq polymérase (*Thermophilus aquaticus*).

La technique PCR, nécessite les éléments suivants :

- Une chaîne d'ADN matrice,
- Un couple d'amorces (**sens 5'-3' et antisens 3'-5'**), courtes séquences d'ADN de **20pb environ complémentaires de l'un et l'autre brin à amplifier** obtenues grâce à un synthétiseur d'oligonucléotides et appelées aussi primers ou oligonucléotides,

Ces amorces doivent être capables de s'hybrider de façon spécifique à l'ADN, pour initier la réplication de la chaîne matrice.

- De la Taq polymérase
- Des dNTP
- Du  $MgCl_2$

Le principe de la technique repose sur la possibilité de dénaturation d'une molécule d'ADN reconstitué après la réplication. La dénaturation donnera à nouveau des molécules simple brin qui serviront à leur tour de matrice. Une réaction de PCR comporte n cycles de trois étapes chacun : dénaturation, hybridation des amorces et élongation (voir séance cours).

Au bout de n cycles on obtient  $2^n$  exemplaires de la molécule de départ (réaction exponentielle).

### 2.4. EXPRESSION DES GÈNES CLONES

L'ADN cloné s'exprimera si on a pris soin de lui flanquer une région promotrice. Son expression permettra d'obtenir la protéine correspondante.

### 2.5. APPLICATIONS PRATIQUES

L'utilisation du clonage et l'amplification des gènes permettent d'obtenir :

**a- Une grande quantité d'ADN** que l'on peut étudier :

- Dans le cadre du diagnostic d'une pathologie déterminée.
- Dans le cadre fondamental, pour la connaissance des séquences de ce gène.

**b- Une protéine en grande quantité** :

- Dans le domaine de l'agriculture par exemple : Insertion du gène de synthèse de l'azote.
- Dans le domaine médical :
  - Production en quantité industrielle des protéines utilisées en thérapeutique médicale : interféron (protéine utilisée dans certaines infections virales), insuline (utilisée dans le diabète insulino-dépendant), somatomédine (hormone de croissance)...
  - Connaissance de la structure des gènes voire thérapie génique (pour guérir certaines maladies génétiques).

## 3. LE SOUTHERN BLOT :

(Sera détaillé en cours)

C'est une méthode d'analyse de l'ADN pour visualiser des gènes ou toute séquence d'ADN génomique par hybridation d'une sonde, spécifique et marquée, avec des fragments de restriction d'ADN (RFLP) préalablement séparés par électrophorèse, dénaturés et transférés sur une membrane.

Définitions :

**RFLP : Restriction fragment length polymorphism**

Polymorphismes de longueur de fragments restriction du DNA : Variations individuelles de la séquence en base du génome des eucaryotes modifiant un ou plusieurs sites de restriction. Il s'agit de fragments d'ADN obtenus après avoir fait agir une enzyme de restriction.

Elle donne lieu à des versions alternatives de la taille des fragments d'ADN obtenus avec une enzyme de restriction donnée.

**Sondes** : séquences d'au moins 15 nucléotides homologues à des séquences d'ADN ou ARN avec lesquelles elles s'hybrident de façon stable et spécifique par réassociation entre bases complémentaires.

## 4. LE SÉQUENÇAGE :

### 4.1. DÉFINITION

Le séquençage de l'ADN est la **détermination de la succession des nucléotides** le composant. C'est une technique de routine pour les laboratoires de biologie, qui utilise les connaissances acquises depuis une trentaine d'années sur les **mécanismes de la réplication** de l'ADN. Il existe deux méthodes : Méthode de Sanger ou méthode enzymatique et Méthode de Maxam et Gilbert ou méthode chimique. Le séquençage selon la technique de Sanger est la variante la plus utilisée.

### 4.2. PRINCIPE DE LA METHODE DE SANGER

Le recopiage de l'ADN nécessite la fixation d'un oligonucléotide spécifique ou **amorce**, complémentaire à une région du brin matrice et d'un ADN polymérase qui permettra l'élongation du nouveau brin complémentaire du brin matrice dans le sens **5' → 3'**. L'ADN polymérase permet l'incorporation de déoxynucléotides ou **dNTP** libres présents dans le milieu réactionnel par la formation d'un pont phosphodiester entre le 3'OH de la chaîne et le 5' phosphate du **dNTP** suivant. La réaction de Sanger repose sur l'incorporation aléatoire par l'ADN polymérase de Didéoxynucléotides, interrupteurs de chaîne, ou ddNTP présents eux aussi dans le milieu réactionnel.

Ces **ddNTP** diffèrent des **dNTP** par leur extrémité 3'. L'extrémité 3'OH des dNTP est remplacée par une extrémité 3'H. Cette modification empêche la formation de la liaison phosphodiester entre le **ddNTP** incorporé dans la chaîne et le nucléotide suivant. Ainsi lorsqu'une ADN polymérase utilise un **ddNTP**, elle n'est plus capable de rajouter le moindre nucléotide à sa suite et l'allongement de la chaîne s'interrompt.

**Remarque** : Dans le milieu réactionnel, il y a compétition entre les dNTP et les ddNTP. Le rapport spécifique ddNTP/dNTP et l'affinité de la Taq pour chaque nucléotide sont optimisés de telle façon qu'un ddNTP soit statistiquement incorporé à toutes les positions possibles. Une migration électrophorétique du produit de cette réaction de séquence sur un gel très résolutif (polyacrylamide) permettra de séparer tous les fragments présents en fonction de leur masse moléculaire. Les plus petits fragments vont migrer plus rapidement que les grands. La grande résolution de ce gel permet de distinguer des fragments différents entre eux d'une paire de base. L'identification du ddNTP présent à l'extrémité 3' de chaque fragment déterminera la séquence nucléotidique du brin matrice initial.

## 5. LES PUCES A ADN

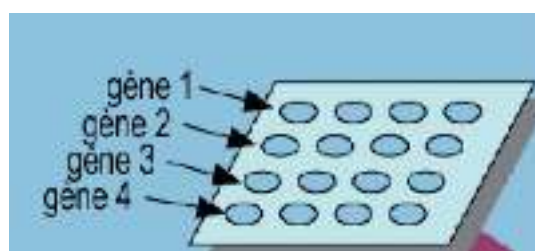
Le concept des puces à ADN ou biopuces ou microarrays a vu le jour dans les années 90.

Il repose sur une technologie multidisciplinaire (chimie des acides nucléiques, microélectronique, analyse d'image bio-informatique).

Les puces constituent un des outils pour l'analyse du transcriptome qui consiste à identifier, à un temps  $t$ , et/ou dans une condition donnée, les séquences codantes du génome effectivement exprimées (Transcrits ou ARNm).

Le but d'utilisation d'une puce est donc de détecter et de quantifier chacune des différentes espèces d'ARNm présentes dans un échantillon biologique.

Le principe d'action des puces repose sur la propriété d'hybridation de l'ADN : des oligonucléotides, spécifiques de plusieurs gènes ou ADNc connus (sondes) sont déposés sur un support solide de moins de 1 cm<sup>2</sup> (matrice qui peut être en verre, silicium, plastique...). Ces sondes ont pour rôle de détecter des cibles marquées complémentaires, présentes dans le mélange à analyser (ARNm extraits de cellules ou tissus rétro-transcrits en ADNc). La détection des hybridations (fluorescence) se fera par lecture optique (sondes marquées par des fluorochromes) et les données recueillies seront analysées par un logiciel de traitement d'images.



Une puce peut contenir plusieurs dizaines de milliers de fragments d'ADN (donc autant de gènes dont on peut étudier l'expression).

### 5.1. PROTOCOLE

- Extraction et marquage des ARNm, de la cellule à analyser.
- Dépôt sur la puce après rétrotranscription et marquage par des fluorochromes (avec un mélange témoin également marqué).
- Hybridation : chaque brin d'ADNc va s'hybrider au brin monocaténaire d'ADN qui lui est complémentaire pour former un double brin.
- Lavage de la plaque par des bains spécifiques (élimination des brins d'ADNc ne s'étant pas hybridés, car non complémentaires de ceux fixés sur la lame).
- Création d'une image de la puce, après avoir été scannée au laser : chaque fois qu'il y a hybridation, le fluorochrome fixé sur l'ARNm émet dans la longueur d'onde du laser cette hybridation est visualisée par un point de couleur (exemple vert pour des fluorochromes émettant dans le vert...)



## 5.2. INTÉRÊTS

Les techniques des biopuces à ADN ont plusieurs champs d'applications :

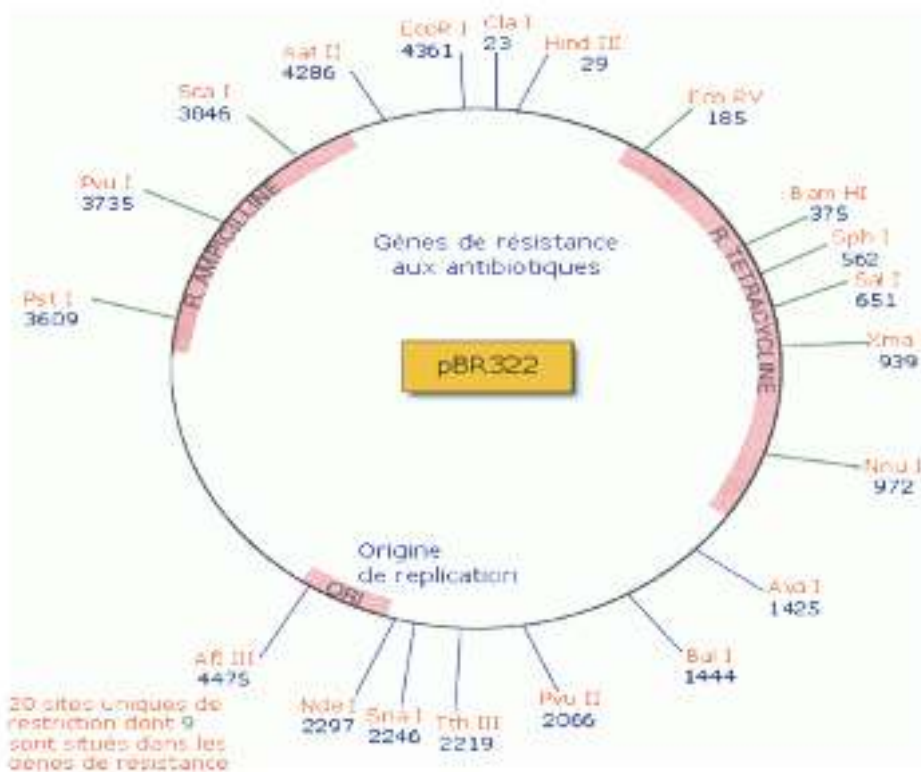
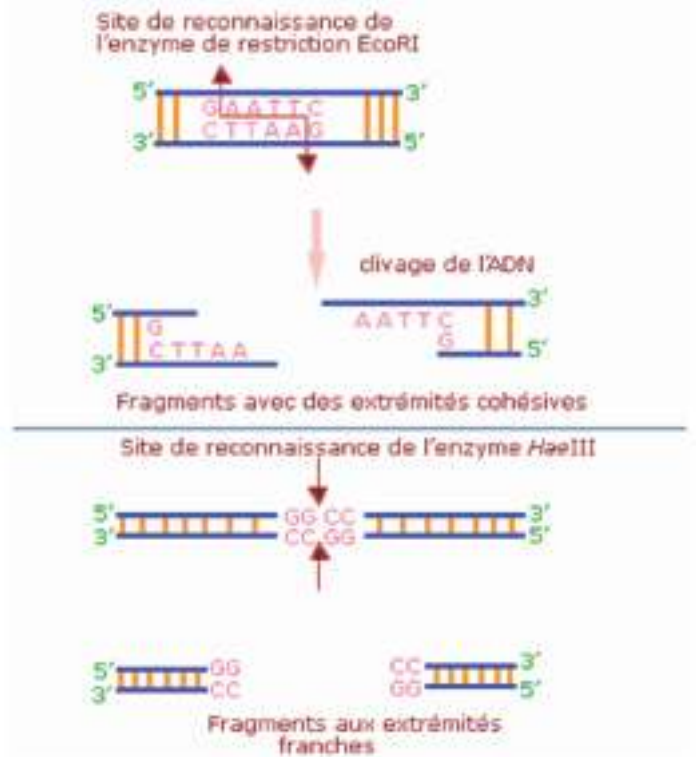
- Diagnostic de maladies : maladies génétiques, maladies cardio-vasculaires...
- Étude de la variation des réponses à un même génotoxique suivant les individus (dû au polymorphisme génétique entre les individus, notion de susceptibilité génétique)
- Classification tumorale et étude des profils d'expression tissus tumoraux versus tissus contrôles.
- Étude des gènes exprimés sur un grand nombre de patients pour observer l'effet d'un médicament.
- Comparer des tissus sains versus tissus malades, traités contre non-traités...

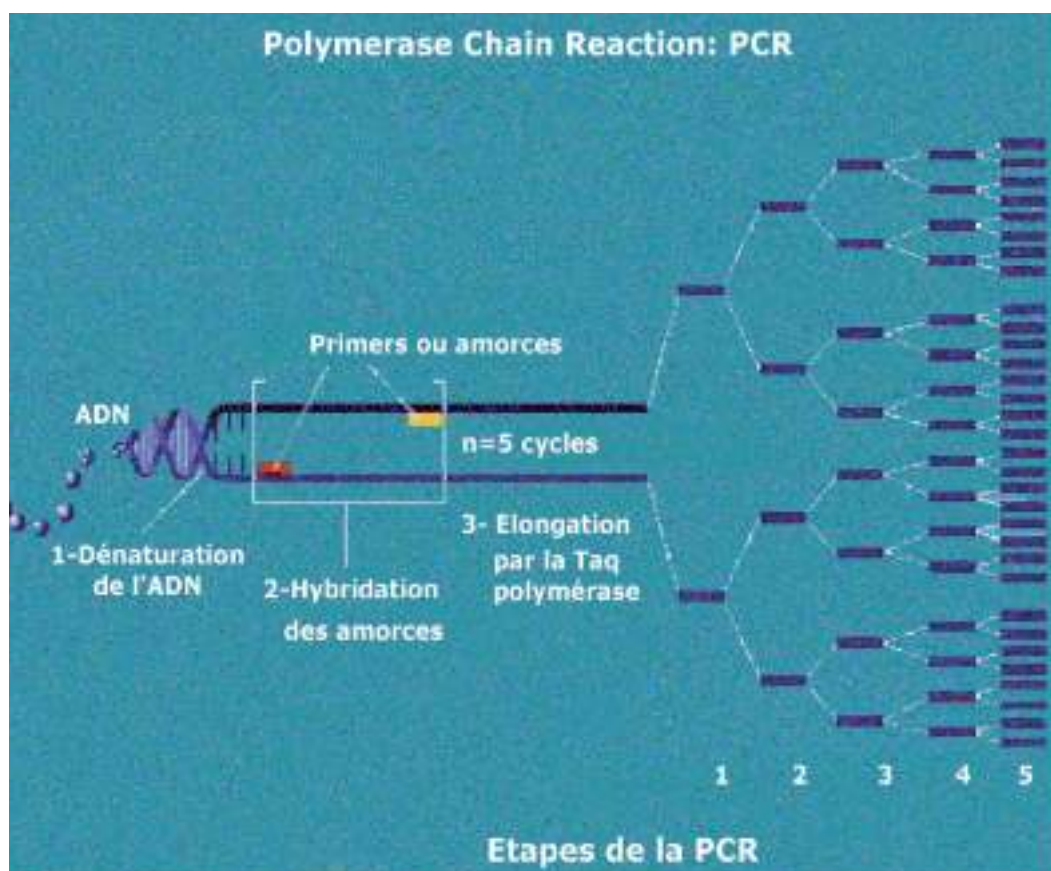
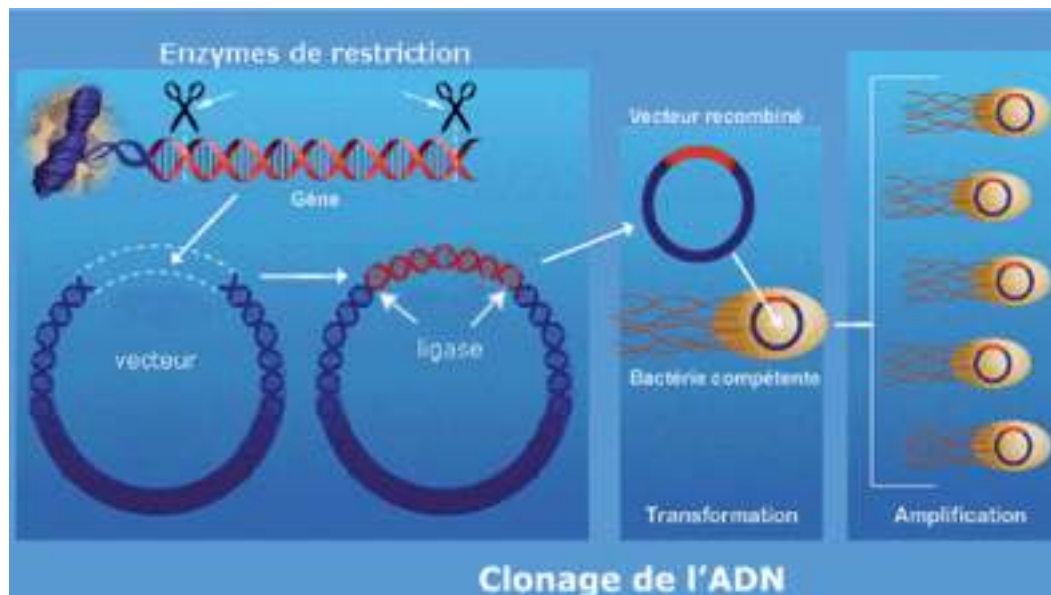
Site de reconnaissance		enzyme	bactérie
couple 1	avec de seconde		
5'	GAA CTT	Eco RI	<i>Escherichia coli</i> K12
5'	GTPy CAPy	Hind II	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd
5'	AAG TTC	Hind III	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd
5'	GTT CAA	Hae I	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
5'	CC GG	Hae II	<i>Haemophilus aphrophilus</i>
5'	GG CC	Hae III	<i>Haemophilus aegyptius</i>

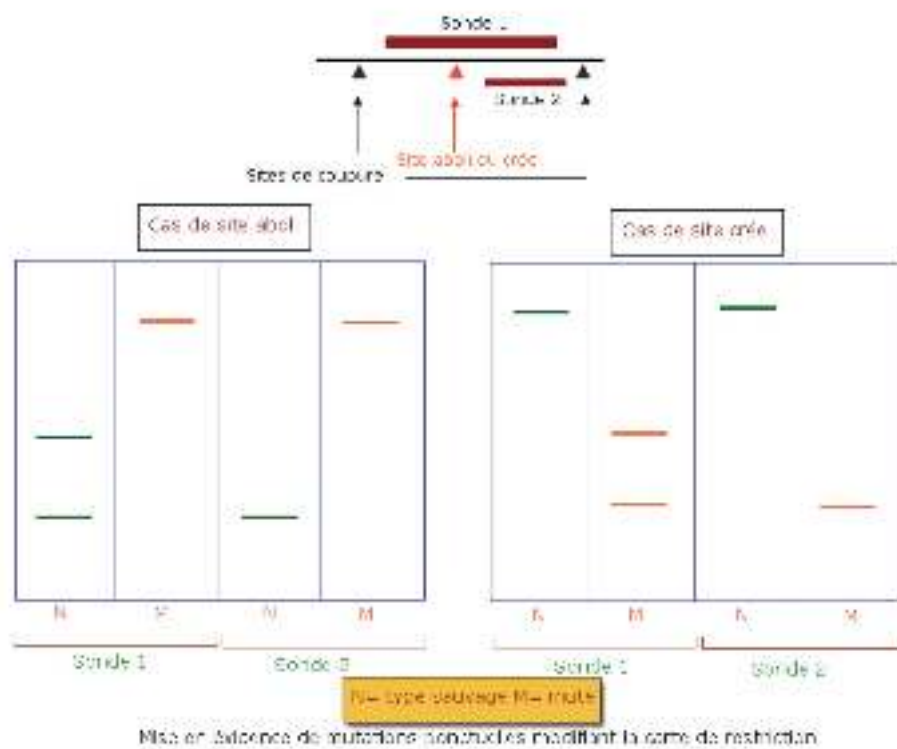
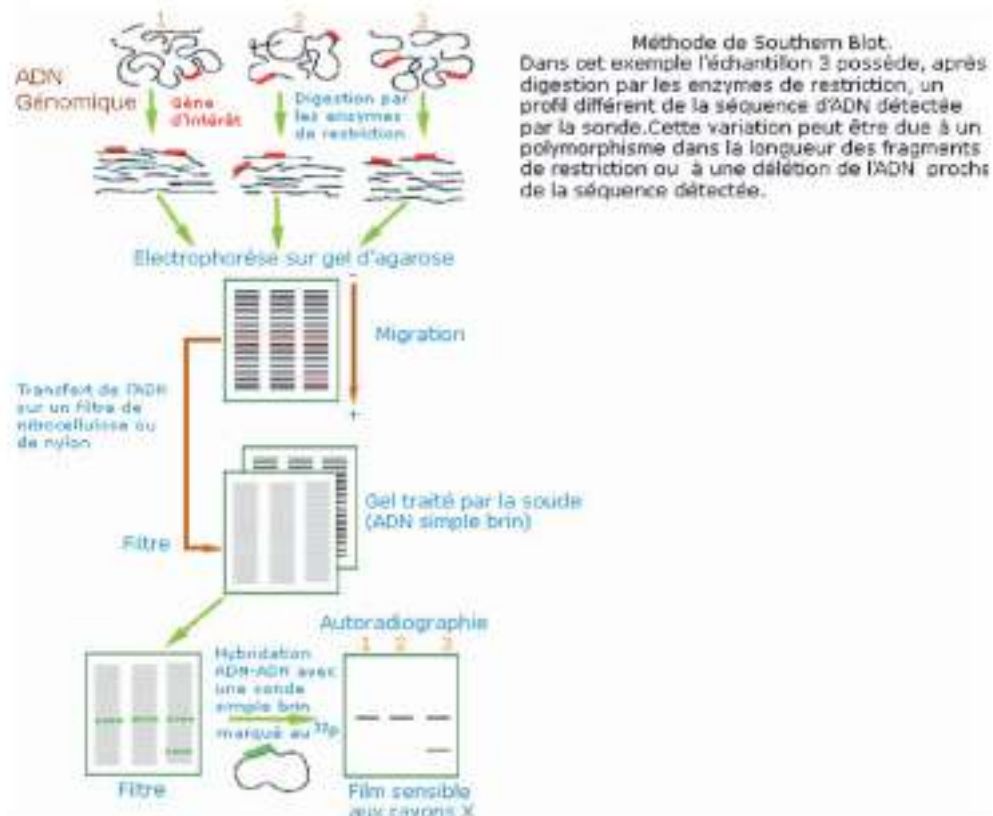
### Exemples d'enzymes de restriction

### 5.3. CONCLUSION

L'utilisation des puces à ADN comme outil de diagnostic présente l'avantage de faire appel à de nombreux marqueurs : plusieurs milliers de gènes peuvent être criblés simultanément pour fournir une signature du type cellulaire étudié. L'utilisation des puces connaît un essor croissant notamment dans le domaine de la cancérologie (typage tumoral en considérant que chaque type de tumeur présente une signature génétique unique, ce système permettrait virtuellement de distinguer et de classer tous les types de tumeurs).







# ÉTUDE DE LA CARTOGRAPHIE ET LOCALISATION D'UN GÈNE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les différentes méthodes de cartographie.
- 2- Définir les intérêts de chaque méthode.
- 3- Déterminer les différentes applications de la cartographie.

## INTRODUCTION

L'idée de l'établissement de la carte génétique est venue suite aux observations faites au cours de la transmission de 2 gènes liés.

Plusieurs méthodes concourent à l'établissement de la carte génétique des différentes espèces y compris l'homme.

## 1. CARTOGRAPHIE GÉNÉTIQUE :

### 1.1. ÉTUDE DES LIAISONS DANS LES FAMILLES

La première observation chez l'homme a concerné la liaison du gène d'une maladie rare (ostéo-arthro-onycho-dysplasie) et le gène du groupe sanguin ABO (1895). L'étude de la généalogie a montré la présence de la maladie et du phénotype (A) chez les mêmes membres de la famille ; le pourcentage de recombinaison est faible dans cette famille.

Cette méthode s'applique aux cas où la recombinaison est rare. L'étude de l'ensemble des familles informatives permet de calculer le taux de recombinaison (et donc la distance intergénique) pour 2 ou plusieurs gènes liés (portés par un même chromosome).

#### 1.1.1. MÉTHODES DES LOD SCORES OU ANALYSE STATISTIQUE DE LA LIAISON ENTRE LOCI (MORTON 1955).

La méthode des lod scores apprécie les distances génétiques en recourant à un calcul statistique. Elle évalue la probabilité de liaison entre 2 gènes (ou un gène et un marqueur génétique) à partir des méioses obtenues dans plusieurs descendance.

La distance génétique est un paramètre déterminé par la fréquence des recombinaisons méiotiques ou crossing-over (C.O).

Ainsi, plus la distance est grande, plus la probabilité de recombinaison est grande et par conséquent plus les loci sont proches, plus la probabilité de recombinaison est faible (une fraction de recombinaison de 1 % correspond à une distance de 1 centimorgan).

Le lod score **Z** est égal au logarithme décimal du rapport de la vraisemblance de la liaison (**L<sub>θ</sub>**) entre deux loci pour une distance génétique donnée par rapport à la vraisemblance de non-liaison (**L<sub>θ0</sub>**).

Soit **θ** le pourcentage de recombinaison qui est égal au nombre de gamètes recombinés par rapport au nombre total de gamètes transmis.

**θ<sub>0</sub>** = 0,5 (absence de liaison)

$$Z(\theta) = \log_{10} [(L_{\theta}) / (L_{\theta 0})]$$

**Z(θ)** représente le score pour une vraisemblance de liaison donnée.

Le meilleur score est donné par la valeur maximum du lod score **Z<sub>max</sub>** :

\* Si **Z<sub>max</sub> ≥ 3** : il y a Liaison

\* Si **-2 < Z<sub>max</sub> < 3** : résultat ambigu il faut augmenter le nombre de méioses analysées (familles) et refaire le calcul (les lod scores sont additifs)

\* Si **Z<sub>max</sub> < -2** : Absence de liaison

#### 1.1.2. MÉTHODE D'ANALYSE DE LIAISON PAR HOMOZYGOTIE MAPPING

La consanguinité est une pratique culturelle ancestrale commune à de nombreuses régions du monde : Moyen-Orient et certaines régions de l'Asie.

De nombreuses personnes nées dans ces familles présentent des régions d'homozygotie (RoH), dont la longueur est fonction du degré de parenté des parents, qui augmentent le risque de maladies à transmission autosomique récessive.

Cette méthode d'analyse par homozygotie mapping est donc une stratégie d'identification de gènes candidats par étude des RoH chez des sujets présentant un phénotype anormal dans un contexte de consanguinité. Elle consiste ainsi, à dresser la "carte" des chromosomes homozygotes c'est-à-dire dont les segments sont identiques.

Principe : (Lander et Botstein, 1987) Utiliser des individus atteints consanguins pour localiser les gènes impliqués dans ces maladies. Sachant qu'un individu atteint issu d'une union entre apparentés a très probablement reçu de ses parents un allèle maladie identique par descendance (HBD), on s'attend donc à ce qu'il soit homozygote pour des marqueurs situés à proximité du locus morbide.



## 2. CARTOGRAPHIE PHYSIQUE

### 2.1. DOSAGE GÉNÉRIQUE CHEZ LES SUJETS PORTEURS D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

\* Au cours de la division cellulaire, en l'occurrence la méiose, des perturbations peuvent survenir au niveau de la distribution des chromosomes. Le gamète portera un nombre anormal de chromosomes et l'individu issu de ce gamète portera une aberration chromosomique.

**Exemple :**

- Un sujet peut avoir 3 exemplaires d'un chromosome au lieu de 2 normalement, on parle de trisomie.
  - Un sujet peut avoir un seul exemplaire d'un chromosome au lieu de 2 : c'est la monosomie.
- \* La méthode du dosage générique repose sur l'effet quantitatif des gènes.

Pour un gène contrôlant la synthèse d'une enzyme, le nombre d'allèles existant chez l'individu modifie quantitativement l'activité enzymatique, plusieurs exemples existent.

Chez le sujet normal à 2 allèles, l'activité est de 100 %.

Elle est de 150 % pour un sujet à 3 allèles (trisomie) et de 50 % pour un sujet à 1 allèle (monosomie).

En se basant sur cette méthode, on a pu établir (partiellement) la carte génétique du chromosome 21 pour les gènes de 3 enzymes :

- La superoxyde dismutase (SOD 1)
- La phosphoribosyl glycinamide synthétase (PRGS)
- La phosphofructokinase hépatique (PFKL)

Il existe un effet de dosage générique pour ces 3 enzymes.

### 2.2. HYBRIDATION CELLULAIRE (SOMATIQUE)

Repose sur le principe de la fusion cellulaire et notamment celle des noyaux. La cellule obtenue est une cellule hybride avec un hétérocaryon (noyau hybride).

- \* L'hybridation peut être **intraspécifique**, elle concerne 2 cellules appartenant à la même espèce, mais ayant 2 génomes différents pour un caractère donné.
- \* L'hybridation peut être **interspécifique**, elle concerne 2 cellules appartenant à deux espèces différentes. L'on remarquera dans ce cas l'élimination préférentielle des chromosomes de l'une des 2 espèces.

**Exemple :** Localisation du gène humain de la Thymidine Kinase (TK)

On réalise des hybrides cellulaires homme-souris, en prenant des cellules murines déficientes en activité thymidine kinase, par action du polyéthylène glycol ou du virus de Sendai.

Ces derniers sont sélectionnés (milieu HAT) et cultivés in vitro. Au fur et à mesure des divisions, il y aura une élimination préférentielle des chromosomes humains dans les noyaux hybrides : les clones hybrides perdent finalement tous les chromosomes humains à l'exception du chromosome 17 (en réalité, quelques chromosomes humains peuvent persister). Leur survie montre que le chromosome 17 complète la déficience en T.K des cellules de la souris. Dès que le chromosome 17 humain disparaît, la culture s'arrête : on a pu ainsi localiser le gène humain codant pour la T.K sur le chromosome 17.

### 2.3. HYBRIDATION MOLÉCULAIRE

Le principe de cette méthode est simple, il se base sur la complémentarité des bases puriques et pyrimidiques. A-T (ou U) et C - G

Il nécessite deux brins d'ADN qui pour s'hybrider doivent être complémentaires l'un de l'autre pour une partie importante de leurs séquences.

Dans le cas de la localisation génique, l'hybridation moléculaire nécessite une sonde d'ADN ou d'ARN.

\* **Construction des sondes d'ADN complémentaire ou cADN :**

Le modèle le plus classique est celui qui a permis de localiser les gènes codant pour la synthèse des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de l'hémoglobine, chez l'homme respectivement sur les chromosomes 16 et 11. On isole à partir des érythrocytes (hématies immatures) de sujets homozygotes pour le déficit de la chaîne  $\beta$  ( $\beta$ thalassémie) l'ARN messager de type  $\alpha$ . Inversement, on isole l'ARN messager de type  $\beta$  au niveau des érythrocytes de sujets homozygotes pour le déficit de la chaîne  $\alpha$  ( $\alpha$ thalassémie).

On fait intervenir la transcriptase reverse en présence de précurseurs marqués au phosphore radioactif  $P^{32}$ .

On obtient un brin d'ADN complémentaire dit ADNc. Il est complémentaire d'une part de l'ARNm qui a servi de modèle, mais aussi d'une séquence génique située sur l'un des brins d'ADN chromosomique.

La sonde ADNc est radioactive, car les nucléotides utilisés sont marqués, elle permet de localiser le gène sur un chromosome. L'application de la sonde radioactive à l'ADN génomique va permettre une hybridation entre le brin d'ADN qui constitue la sonde et le brin qui lui est complémentaire au niveau de l'ADN du sujet. La radioactivité de la sonde va permettre le repérage du gène étudié.

#### 2.3.1. HYBRIDATION IN SITU

C'est l'application de la méthode de l'hybridation moléculaire à une préparation chromosomique ou cellulaire ou tissulaire fixée, elle comporte plusieurs étapes :

Exemple pour la préparation chromosomique :

- Fixation sur lames des métaphases, stade où les chromosomes sont bien visibles.
- Dénaturation de l'ADN (séparer les 2 brins de la molécule d'ADN), mais en gardant la forme du chromosome.
- Hybridation avec une sonde d'ADN (ou ADNc) marquée : Il doit y avoir une hybridation entre la sonde et la portion d'ADN qui lui est complémentaire et qui se situe au niveau d'un chromosome donné.
- Révélation : elle est fonction du type de marquage.

\* Si la sonde est marquée à la **radioactivité** (hybridation in situ radioactive), on révèle en utilisant des techniques d'autoradiographie : c'est l'hybridation in situ radioactive. La localisation est donnée par la région chromosomique où il y a une accumulation maximale des grains d'argent (segment d'ADN contenant le gène homologue de la sonde d'ADN marqué).

\* Si la sonde est marquée par des **fluorochromes** (hybridation in situ fluorescente ou FISH : fluorescence in situ hybridization) la révélation se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence équipé de filtres spécifiques (fonction des fluorochromes). La localisation se fait directement par visualisation du signal (spot de couleur) sur un segment chromosomique donné.

### 3. DÉFINITIONS :

**Clonage positionnel** : Stratégie permettant à partir d'une fonction ou d'une maladie d'isoler un gène inconnu, d'où l'on déduit la protéine correspondante.

**Principe** : à partir d'une population informative, on établit le génotypage des différents individus pour un ou plusieurs gènes déterminés. Puis on essaye de trouver une liaison génétique entre le locus morbide et le (les) marqueur(s) génotypique(s) (RFLP par exemple ou un poly AC) par une analyse de ségrégation dans les familles atteintes (méthode des Lod Scores).

**Cartes génétiques** : Alignement linéaire **des gènes** ou **des marqueurs** sur un chromosome, basé sur les fréquences de recombinaison.

Elles représentent les positions relatives des gènes sur un chromosome déterminées par la fraction de recombinaison ( $\theta$ ). Elles permettent **d'ordonner les gènes** sans mesurer avec précision les distances qui les séparent (en paires de base).

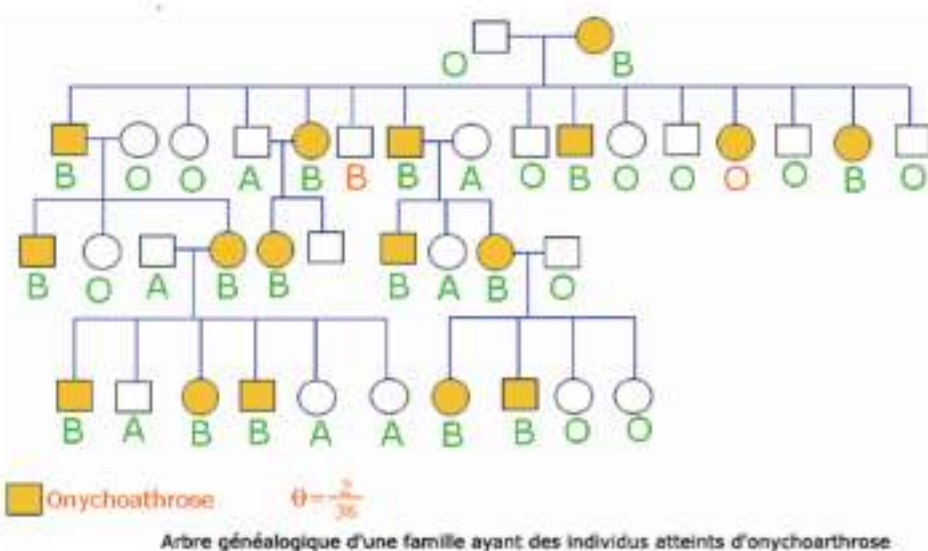
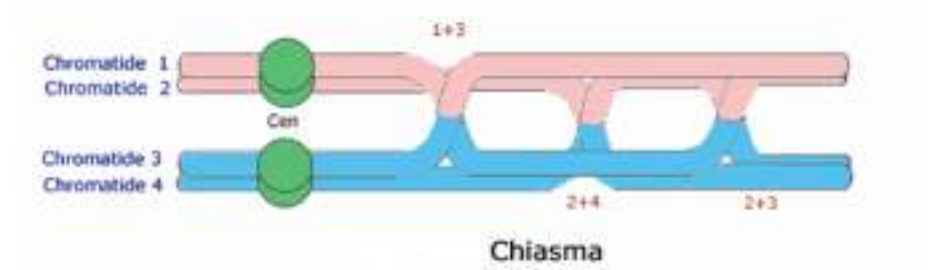
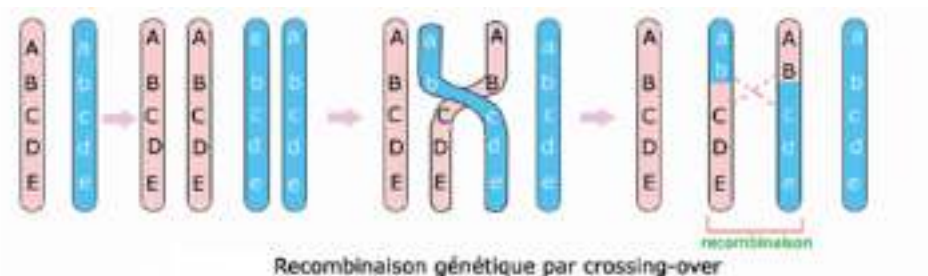
**Cartes physiques** : Alignement linéaire des gènes sur un chromosome, basé sur **l'emplacement physique**.

### 4. APPLICATIONS PRATIQUES DE LA CARTE GÉNÉTIQUE :

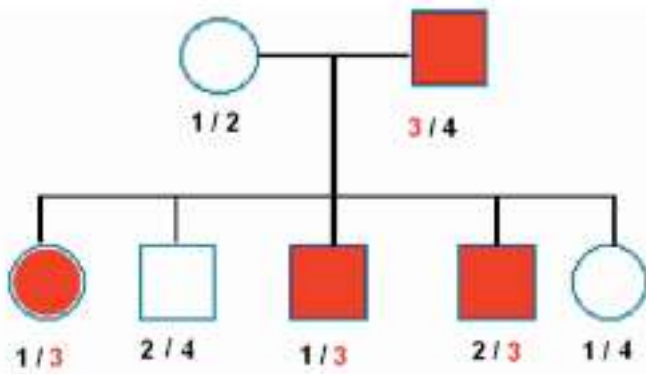
La localisation des différents gènes ou marqueurs génétiques sur les chromosomes d'une espèce, l'homme en l'occurrence a permis d'établir la carte génétique.

Cette carte a plusieurs intérêts :

- Meilleure connaissance des séquences d'ADN qui régissent la vie de la matière.
- Applications dans le domaine médical :
  - Connaissance des mécanismes moléculaires de la maladie
  - Étude des hétérozygotes
  - Calcul du risque pour une maladie génétique
  - Utilisation des sondes dans le diagnostic, en l'occurrence diagnostic prénatal (sur le fœtus).

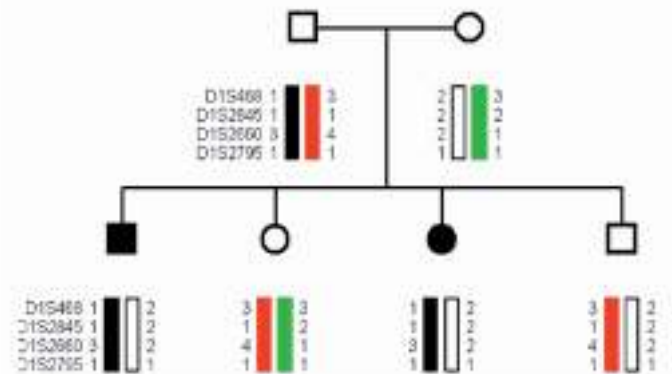


### Recherche de liaison entre des marqueurs morphologiques

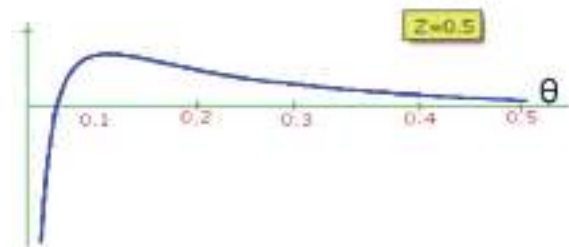
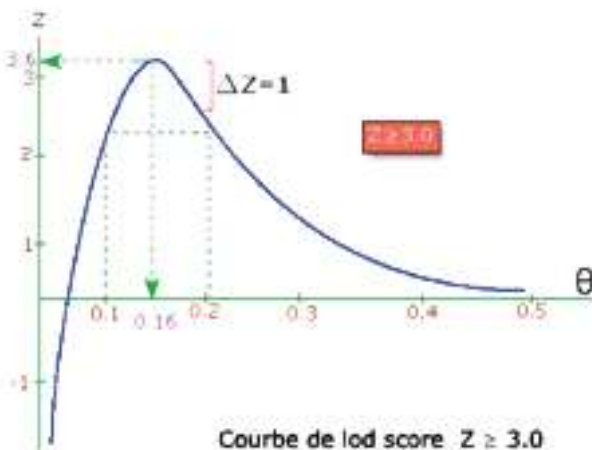


une liaison génétique se traduit par la ségrégation d'un allèle d'un marqueur (dans ce cas, l'allèle 3) avec la maladie.

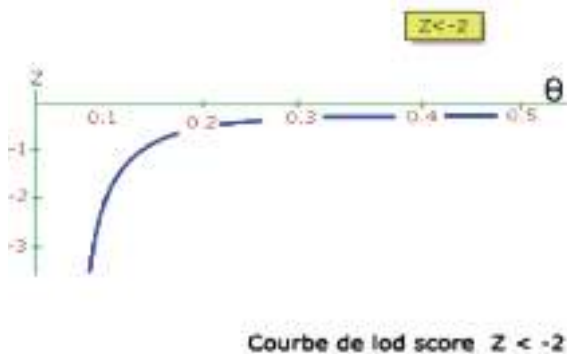
Recherche de liaison génétique entre un marqueur morphologique et un marqueur moléculaire

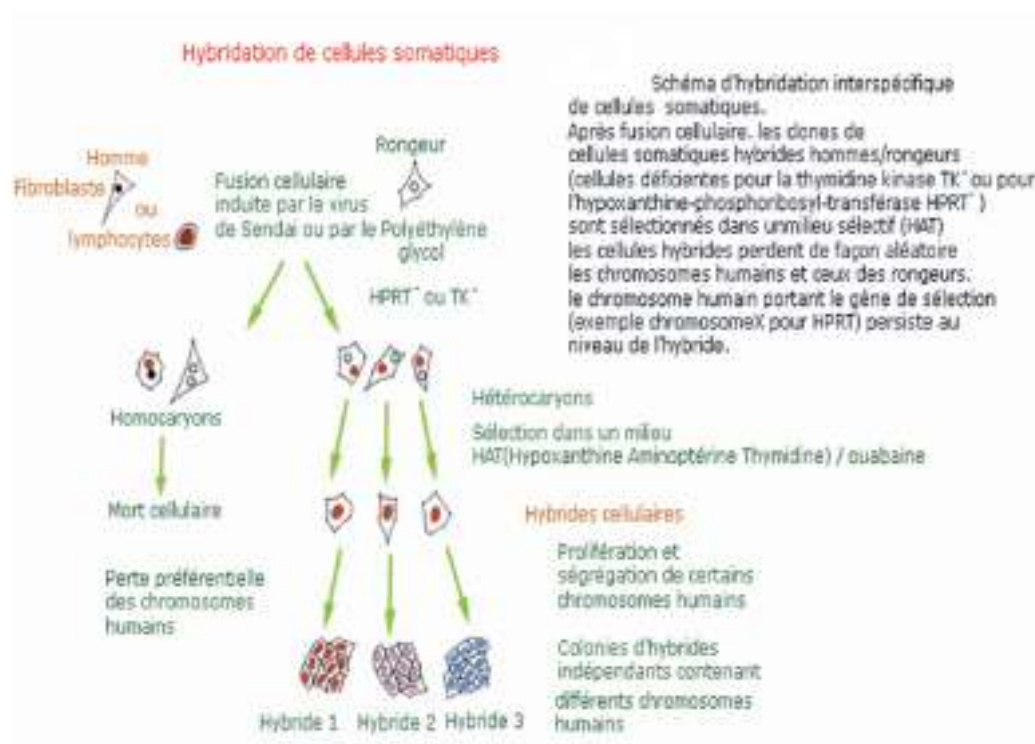


Haplotypes : Assortiments d'allèles à des loci différents, mais proches sur un même chromosome (chaque haplotype est représenté de couleur différente).



Courbe de lod score  $-2 < Z < 3$







# ÉTUDES DES MODES DE TRANSMISSION D'UN CARACTÈRE HÉRÉDITAIRE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Différencier à l'aide d'exemple les notions d'hétérozygotie, d'hémizygotie et d'homozygotie (chez un individu diploïde).
- 2- Établir les principaux critères distinctifs entre une transmission autosomale et une transmission liée au sexe.
- 3- Reconnaître au cours d'une analyse génétique :
  - Une transmission dominante
  - Une transmission récessive
  - Une transmission avec absence de dominance.
- 4- Distinguer la transmission et l'expression d'un gène lié à l'X chez un mâle et chez une femelle.
- 5- En s'aidant d'un exemple, établir les critères déterminant la transmission d'un gène polyallélique.
- 6- Exposer les conditions d'expression d'un gène létal.

## 1. LE MODE DE TRANSMISSION EST FONCTION DE LA LOCALISATION CHROMOSOMIQUE DU GÈNE :

On se place dans les conditions de l'individu à reproduction sexuée. On distingue dans ce cas :

### 1.1 LES AUTOSOMES

Existent de la même façon dans les 2 sexes (l'homme en possède 44, 22 paires).

Dans ce cas on dit que le gène est autosomal et sa transmission se fait selon un mode autosomal.

**Remarque :** Un gène autosomal figure forcément sur l'un des chromosomes du gamète chez l'homme. Exemple le gène de la synthèse de la chaîne  $\alpha$  de l'hémoglobine se situe sur les 2 chromosomes homologues n° 11 de toutes les cellules nucléées de l'organisme ainsi que sur le chromosome 11 du gamète de l'individu.

### 1.2 LES CHROMOSOMES SEXUELS

Ils permettent la distinction entre les 2 sexes, il s'agit des chromosomes sexuels X et Y :

- Le sexe homogamétique porte 2 chromosomes X
- Le sexe hétérogamétique porte un chromosome X et un chromosome Y.

Chez la plupart des espèces, le sexe féminin est homogamétique alors que le sexe masculin est hétérogamétique.

- Lorsqu'un gène est porté par le chromosome X, on désigne sa transmission sous le terme d'hérédité liée à l'X.
- Lorsqu'un gène est porté par le chromosome Y on parle d'hérédité holandrique.

## 1.3 GARNITURE ALLELIQUE DES CHROMOSOMES

Pour les espèces diploïdes (cas de la plupart du règne animal, végétal et de l'homme), chaque individu possède 2 exemplaires de chaque chromosome (chromosomes homologues).

**Exemple :** Chez l'homme il y a 22 autosomes différents (numérotés de 1 à 22) et chaque sujet possède normalement une paire pour chacun des chromosomes en plus d'une paire de chromosomes sexuels (46 chromosomes au total).

### A. NOTION D'HOMOZYGOTIE :

Lorsque les 2 chromosomes de chaque paire portent au niveau du locus correspondant le même allèle du gène, on dit que l'individu est homozygote pour cet allèle.

### B. NOTION D'HÉTÉROZYGOTIE :

Lorsque les 2 chromosomes de chaque paire portent au niveau du locus correspondant 2 formes alléliques d'un gène, on dit que l'individu est hétérozygote pour chacun des 2 allèles.

### C- NOTION D'HÉMIZYGOTIE :

Cette notion ne s'applique que chez l'individu qui possède un exemplaire de l'une des paires chromosomiques. C'est le cas de l'individu mâle XY et le sujet est hémizygotique pour les allèles (ou gènes) portés par l'X d'une part et l'Y d'autre part.

## 2. HÉRÉDITÉ AUTOSOMALE :

L'étude d'un gène autosomal suppose une répartition égale de ce gène entre les 2 sexes dans la population.

### 2.1 CRITÈRES D'UNE HÉRÉDITÉ DOMINANTE

- Le caractère apparaît au niveau du phénotype que l'allèle responsable se trouve à l'état simple ou double (au niveau du génotype).
- Le sujet hétérozygote manifeste donc le caractère.
- La transmission se fait directement du parent vers la descendance par conséquent, tout individu ayant un caractère dominant aura au moins un parent porteur du même caractère ; sauf en cas de mutation.
- À l'échelle de la population, les proportions phénotypiques dépendent du génotype parental.

### 2.2 CRITÈRES D'UNE HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE

- Le caractère ne se manifeste au niveau du phénotype que s'il existe à l'état double (au niveau du génotype).
- Le sujet homozygote pour l'allèle manifeste le caractère alors que le sujet hétérozygote ne pourra pas exprimer cet allèle. C'est un allèle récessif.
- Un sujet homozygote a des parents qui sont sûrement au moins hétérozygotes pour le même allèle.
- La descendance d'un sujet homozygote ne présentera le caractère que si l'autre parent est hétérozygote ou homozygote pour ce même allèle.
- À l'échelle de la population, la proportion phénotypique dépend du génotype parental.

### 2.3 TRANSMISSION D'UN CARACTÈRE :

cheveux lisses ou frisés

L'union de 2 individus [frisé X lisse] donne une descendance homogène toute frisée. (100 %)

- donc frisé domine lisse
- pour les parents, au moins un est homozygote pour un des deux allèles, sinon les deux sont homozygotes.

L'union de 2 individus à caractère frisé donne une descendance hétérogène avec des sujets à caractère frisé et d'autres à caractère lisse.

Il y a réapparition du caractère lisse qui est récessif : d'où les deux parents sont forcément hétérozygotes.

### 2.4 ÉNONCE DES LOIS DE MENDEL

**1<sup>re</sup> loi de Mendel :** Loi de l'homogénéité de la F1

La première génération F1 issu d'un croisement de 2 lignées pures est homogène. Elle est formée d'hybrides semblables entre eux.

**2<sup>e</sup> loi de Mendel :** Loi de la disjonction des allèles. Les 2 allèles d'un gène se séparent au cours de la méiose pendant la gamétogenèse.

### 2.5 CRITÈRES D'UNE HÉRÉDITÉ CODOMINANTE

Les 2 allèles d'un même gène situés au niveau des loci correspondants d'une paire de chromosomes homologues s'expriment en même temps. Il s'agit d'une hérédité codominante appelée également hérédité intermédiaire. Le croisement de 2 individus (de race pure ou homozygote) différents par un caractère codominant donne une descendance avec un phénotype intermédiaire entre celui des deux parents.

## 3. HÉRÉDITÉ LIÉE AU SEXE :

On note une différence entre les 2 sexes dans la répartition du caractère dans la population.

### 3.1 CRITÈRES D'UNE TRANSMISSION LIÉE À L'Y

Le caractère n'apparaîtra que chez les sujets ayant un chromosome Y. Le gène à l'état hémizyote se manifestera chez l'individu.

Si l'on admet le sexe mâle hétérogamétique, seuls les sujets mâles présenteront le caractère et la transmission se fera directement du parent mâle vers la descendance mâle.

### 3.2 CRITÈRES D'UNE TRANSMISSION LIÉE À L'X

- Le gène se transmet du parent femelle à la descendance mâle et femelle (sexe mâle hétérogamétique), et du parent mâle vers la descendance femelle.
- Dans une population le gène lié à l'X se comporte différemment chez les mâles et les femelles.
- Les critères varient en fonction du caractère récessif ou dominant du gène.

#### a- Quand l'allèle (ou gène) est dominant :

- Le caractère se manifeste chez tout individu portant l'allèle
- Le sujet mâle est hémizyote pour l'allèle.
- Le sujet femelle est hétérozygote ou homozygote pour l'allèle.
- Le nombre d'X étant double chez la femme, la probabilité d'avoir le gène est plus grande chez elle.

#### b- Quand l'allèle est récessif :

- Le caractère ne se manifestera chez le sujet femelle que si la porteuse est homozygote pour l'allèle (double dose).  
Le sujet hétérozygote ne manifestera pas l'allèle.
- Chez le sujet mâle, l'allèle va se manifester à l'état simple (sujet hémizyote).
- Le **caractère récessif lié à l'X se manifestera donc plus souvent chez le mâle** que chez la femelle.
- La femme hétérozygote transmet le caractère à sa descendance mâle, qui sera atteinte. Elle est **conductrice**.

## 4. HÉRÉDITÉ LIMITÉE/INFLUENCÉE PAR LE SEXE.

La manifestation d'un caractère est limitée à un sexe ou s'exprime différemment selon le sexe (influencé) sans qu'il y ait un gène lié à l'un des chromosomes sexuels. Il s'agit d'un gène autosomal, mais qui ne s'exprimera qu'au niveau d'un seul sexe (**limité à un sexe**) ou de différemment chez chacun des deux (**influencé par le sexe**). Exemples : Calvitie chez l'homme (limitée au sexe **masculin**)

Hyperplasie congénitale des surrénales (influencée par le sexe)

## 5. TRANSMISSION D'UN GÈNE POLYALLÉLIQUE.

Un gène peut avoir 2, 3, 4... allèles différents. On parle de polyallélie lorsque le nombre d'allèles dépasse 2. **Pour un individu (diploïde) on ne peut trouver que 2 allèles d'un même gène** au niveau de son génotype et ceci quel que soit le nombre d'allèles que possède un gène. Les proportions phénotypiques dans la transmission d'un gène polyallélique dépendent de la relation de dominance qui existe entre les différents allèles avec une **limite** : dans la descendance d'un croisement entre 2 individus **on ne peut trouver plus de 3 phénotypes dans une même descendance.**

## 6. TRANSMISSION D'UN GÈNE LÉTAL.

Un gène est létal s'il entraîne le décès de l'individu à l'état embryonnaire. Chez l'homme est considéré létal, le gène qui tue l'individu avant l'âge de la reproduction. Les proportions phénotypiques observées dans la transmission d'un gène létal dépendent de la relation de dominance et de la localisation chromosomique.

- a. L'allèle est létal simple** : Le sujet hétérozygote meurt, donc pas de transmission verticale
- b. L'allèle est létal à l'état double** : Seul le sujet homozygote meurt
- c. L'allèle létal est lié à l'X** : L'hémizyote meurt donc létalité liée à l'X



# ANALYSE D'UN CARACTÈRE HÉRÉDITAIRE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Exposer les méthodes qui permettent de dire qu'un caractère est héréditaire.
- 2- Distinguer l'intérêt de chacune des méthodes d'analyse d'un caractère héréditaire.
- 3- Établir et analyser l'arbre généalogique d'une famille.
- 4- Utiliser le test du  $\chi^2$  pour vérifier l'hypothèse du caractère héréditaire.

Il existe plusieurs méthodes qui nous permettent d'étudier l'aspect génétique d'un caractère.

## 1. MÉTHODES D'ÉTUDES DE L'ASPECT GÉNÉTIQUE D'UN CARACTÈRE :

### 1.1 MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

Constitue la base des découvertes dans le domaine de la génétique. Elle consiste à étudier un caractère au niveau de la descendance de couples dont on peut contrôler le croisement.

Son application est difficile à l'homme :

- Soit P la génération des parents

F1 la 1<sup>re</sup> génération des descendants

F2 la génération résultant du croisement des individus de la F1.

Le croisement d'un individu F1 par exemple avec l'un de ses parents s'appelle back-cross.

### 1.2 MÉTHODE D'OBSERVATION

a- Observation du phénotype, étude clinique :

Certains éléments cliniques descriptifs peuvent conclure à l'hérédité du caractère (hautement probable).

Cette méthode est utilisée essentiellement en pathologie humaine.

Exemple : la polydactylie (nombre de doigts  $\rightarrow$  5).

L'observation de la transmission héréditaire d'un pareil caractère est facile.

b- Étude généalogique :

Consiste à étudier un caractère donné à travers plusieurs générations et ceci à partir d'un cas index ou propositus. Pour cela, il est nécessaire de faire une enquête approfondie pour relever les renseignements concernant le caractère étudié chez les ancêtres, les parents, la descendance, les collatéraux...

La visualisation des données se fait par l'établissement d'un arbre généalogique en utilisant des symboles internationalement admis (voir séance du cours).

### 1.3 MÉTHODES BIOLOGIQUES

#### A- ÉTUDE DE L'ADN :

L'analyse des séquences nucléotidiques de l'ADN d'un patient permet de confirmer l'aspect héréditaire d'un caractère.

#### B- ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE :

C'est l'étude des chromosomes de l'individu.

Ces 2 méthodes (Étude de l'ADN et étude cytogénétique) ont une application en pathologie humaine.

## 2. ANALYSE D'UN CARACTÈRE HÉRÉDITAIRE :

### 2.1 À L'ÉCHELLE D'UNE FAMILLE

Repose sur l'analyse de l'arbre généalogique :

- Hérédité du caractère, non sporadique
- Origine ancestrale du caractère
- Probabilité de transmission du caractère

### 2.2 À L'ÉCHELLE D'UNE POPULATION

Repose sur l'analyse statistique :

- Proportions phénotypiques
- Proportions génotypiques
- Application du test  $\chi^2$ .

## 3. RÉOLUTION D'UN PROBLÈME DE GÉNÉTIQUE

Cette méthode s'adresse aux problèmes de génétique formelle.

Elle nécessite un raisonnement qui permet de conclure que le caractère est héréditaire ou non.

- \* Définir le nombre de gènes qui interviennent dans l'étude génétique
- \* Voir la relation physique entre les gènes : situés ou non sur le même chromosome
- \* Localiser le ou les gènes sur un chromosome du groupe autosome ou sexuel
- \* Étudier le nombre d'allèles présentés par le gène
- \* Conclure la relation de dominance entre les allèles d'un gène
- \* Voir si une relation existe au niveau de l'expression de 2 ou plusieurs gènes
- \* Poser une hypothèse de travail
- \* Vérifier cette hypothèse par un test statistique : Test  $\chi^2$

## 4. TEST DU CHI CARRE ( $\chi^2$ )

Le test de chi carré est une mesure de la comparaison entre une valeur observée et une valeur attendue selon une hypothèse donnée.

Il est applicable dans un grand nombre de cas en génétique parce qu'il ne nécessite pas que les données soient distribuées de façon normale, mais simplement que les nombres de chaque catégorie soient connus.

Le calcul de chi carré est extrêmement simple : Si **O** est le nombre de l'effectif observé dans chaque catégorie et **C** le nombre de l'effectif attendu dans cette catégorie sur la base de l'hypothèse à tester, alors chi carré est la somme du carré de la différence entre O et C

$$\chi^2_{\text{cal}} = \frac{(O_1 - C_1)^2}{C_1} + \frac{(O_2 - C_2)^2}{C_2} + \dots + \frac{(O_k - C_k)^2}{C_k}$$

$$= \sum_{i=1}^{i=k} \frac{[(O_i - C_i)^2]}{C_i}$$

Le but de ce calcul est de savoir si les écarts observés peuvent être attribués au hasard (Fluctuations de l'échantillonnage).

Le test du chi carré permet de tester les proportions mendéliennes théoriques :

Si  $\chi^2_{\text{cal}} = 0$  les fréquences théorique et observée sont égales.

Si  $\chi^2_{\text{cal}} > 0$  les deux distributions sont différentes : plus la valeur de  $\chi^2$  est grande plus la différence entre les deux fréquences est grande.

La probabilité associée à une valeur donnée de chi carré peut être obtenue à partir des tableaux préparés par R.A Fisher.

Pour utiliser ce tableau, il faut connaître deux paramètres :

1/ Le nombre de degré de liberté **ddl** c'est-à-dire le nombre de valeurs qui peuvent être assignées au hasard alors que le total reste inchangé.

**Exemple** : si on compare le nombre de garçons et de filles dans un échantillon de 1000 nouveau-nés. Le degré de liberté est égal à un car une fois qu'une classe est connue, l'autre est connue également puisque les deux classes s'additionnent pour atteindre 1000.

D'où le Nombre de degré de liberté ou **ddl = k - 1**

**avec k = nombre de classes et k ≥ 2**

2/ Le risque **α** ou seuil de signification qui est fixé à l'avance à 5 % et qui implique que l'hypothèse testée peut être acceptée avec un coefficient de sécurité de 95 %.

Le but est en fait d'estimer si la différence entre les effectifs observés et expérimentaux peut être attribuée au hasard, en comparant le  $\chi^2_{\text{cal}}$  à un  $\chi^2_{\text{théorique}}$

Si  $\chi^2_{\text{cal}} < \chi^2_{\text{théorique}}$  : **la différence n'est pas significative et l'hypothèse est acceptée**

Si  $\chi^2_{\text{cal}} > \chi^2_{\text{théorique}}$  : **la différence est significative et l'hypothèse est rejetée.**

Le  $\chi^2_{\text{théorique}}$  associé au seuil de signification **α = 5 %** est lu sur la table en fonction de **ddl**.

**Exemple** : Pour illustrer le test de chi carré nous al-

lons comparer les valeurs observées et attendues comme suit sous l'hypothèse **H0** : le caractère groupe sanguin MN est contrôlé par un gène à 2 allèles (M, N) avec M et N codominants.

Classe	Observée	Attendue	(O - C) <sup>2</sup> /C
M	362	355	0,138
MN	717	710	0,069
N	341	355	0,552
Total	1420	1420	0,759

La valeur de chi-carré calculé pour ces données est de 0,759 avec ddl = 3-1=2

Au seuil de 5 % le chi-carré théorique est donné par la table soit 5,99

$\chi^2_{\text{cal}} < \chi^2_{\text{théorique}}$  la différence n'est pas significative et l'hypothèse est acceptée

**Remarque :**

1/ La méthode n'est valable que si tous les effectifs sont supérieurs à 5 (observés et théoriques)

2/ Le seuil de signification couramment utilisé est 5 %, mais on peut travailler avec un seuil de 1 % ou 10 %.

Test du chi carré ( $\chi^2$ )

ddl \ α	0.90	0.80	0.70	0.60	0.50	0.40	0.30	0.20	0.10
1	0,0158	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635	
2	0,211	1,386	2,408	3,019	4,605	5,991	7,879	9,210	
3	0,584	2,366	3,665	4,642	6,251	7,815	9,837	11,345	
4	1,064	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	11,668	13,277	
5	1,610	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	13,388	15,086	
6	2,204	5,348	7,231	8,558	10,645	12,592	15,033	16,812	
7	2,833	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	16,622	18,475	
8	3,490	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090	
9	4,168	8,343	10,656	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666	
10	4,865	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209	
11	5,578	10,341	12,899	14,631	17,275	19,675	22,618	24,725	
12	6,304	11,340	14,011	15,812	18,549	21,026	24,054	26,217	
13	7,042	12,340	15,119	16,985	19,812	22,362	25,472	27,688	
14	7,790	13,339	16,222	18,151	21,064	23,685	26,873	29,141	
15	8,547	14,339	17,322	19,311	22,307	24,996	28,259	30,578	
16	9,312	15,338	18,418	20,465	23,542	26,296	29,633	32,000	
17	10,085	16,338	19,511	21,615	24,769	27,587	30,995	33,409	
18	10,865	17,338	20,601	22,760	25,989	28,869	32,346	34,805	
19	11,651	18,338	21,689	23,900	27,204	30,144	33,687	36,191	
20	12,443	19,337	22,775	25,038	28,412	31,416	35,020	37,566	
21	13,240	20,337	23,856	26,171	29,615	32,671	36,343	38,932	
22	14,041	21,337	24,939	27,301	30,813	33,924	37,659	40,289	
23	14,846	22,337	26,018	28,429	32,007	35,172	38,966	41,636	
24	15,655	23,337	27,096	29,553	33,196	36,415	40,270	42,980	
25	16,473	24,337	28,172	30,675	34,362	37,652	41,556	44,314	
26	17,292	25,336	29,246	31,795	35,563	38,885	42,836	45,642	
27	18,114	26,336	30,319	32,912	36,741	40,113	44,140	46,963	
28	18,939	27,336	31,391	34,027	37,916	41,337	45,419	48,278	
29	19,766	28,336	32,461	35,139	39,087	42,557	46,693	49,588	
30	20,599	29,336	33,530	36,259	40,256	43,773	47,962	50,892	

Quand le nombre de liberté est élevé, on utilise la table de l'écart avec :  $\varepsilon = \sqrt{2\chi^2} - \sqrt{2 \times (\text{d.d.l}) - 1}$

\*D'après Fisher et Yates, statistical tables for biological, agricultural, and research (Oliver and Boyd, Edinburgh) avec l'aimable autorisation des auteurs.

La table donne la probabilité **α** pour que  $\chi^2$  égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de (d.d.l.).



# ÉTUDE DE LA TRANSMISSION DE DEUX CARACTÈRES

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Dédire d'une généalogie ou des résultats d'un croisement, le mode de transmission de gènes ou plus.
- 2- Dédire de l'étude des généalogies ou des croisements la distance séparant deux gènes synténiques.
- 3- Établir les méthodes d'étude de la carte chromosomique.
- 4- Démontrer, à l'aide d'exemples, l'intérêt de la carte chromosomique dans le domaine médical.

## INTRODUCTION

Chaque caractère étant contrôlé par un gène, on étudiera donc la transmission de 2 gènes soit 2 couples d'allèles. Ces gènes pouvant ou non se trouver sur le même chromosome.

## 1. TRANSMISSION DE DEUX GÈNES INDÉPENDANTS :

Gènes portés par 2 chromosomes différents. Au cours de la gamétogenèse (Méiose) les 2 paires de chromosomes seront distribuées au hasard dans les 4 cellules obtenues. On dit qu'il y a ségrégation indépendante des 2 gènes ou des couples d'allèles.

Gène A Allèle = a

Allèle = a+

Gène B Allèle = b

Allèle = b+

C'est la 3<sup>e</sup> loi de Mendel ou loi de ségrégation indépendante de deux couples de caractères parentaux. Les quatre types de gamètes présents sont égaux et distribués au hasard.

### 1.1 À L'ÉCHELLE DE LA POPULATION

L'étude de la transmission de 2 couples d'allèles passe par le tableau de croisement (ou de rencontre des gamètes), et les proportions phénotypiques obtenues vont dépendre :

- Du génotype des parents.
- De la relation de dominance qui existe entre les allèles d'un même gène.

Ainsi l'étude du croisement de parents doubles hétérozygotes, avec  $a+ > a$  et  $b+ > b$  (> signifie domine), donne les 4 types de gamètes présentés plus haut pour chacun des parents (table de rencontre de gamètes à 16 cases).

	$\frac{1}{4} a+ b+$	$\frac{1}{4} a+ b$	$\frac{1}{4} a b+$	$\frac{1}{4} a b$
$\frac{1}{4} a+ b+$	$a+/a+ b+/b+$	$a+/a+ b+/b$	$a+/a b+/b+$	$a+/a b+/b$
$\frac{1}{4} a+ b$	$a+/a+ b+/b$	$a+/a+ b/b$	$a+/a b+/b$	$a+/a b/b$
$\frac{1}{4} a b+$	$a+/a b+/b+$	$a+/a b+/b$	$a/a b+/b+$	$a/a b+/b$
$\frac{1}{4} a b$	$a+/a b+/b$	$a+/a b/b$	$a/a b+/b$	$a/a b/b$

L'union au hasard de ces gamètes donnera dans la descendance 4 phénotypes différents dans les proportions :  $9/16 [a+b+]$ ,  $3/16[a+b]$ ,  $3/16[ab+]$ , et  $1/16[ab]$ .

### 1.2 À L'ÉCHELLE DE LA FAMILLE

L'analyse de la généalogie permettra de constater la séparation au hasard des 2 caractères dans la descendance.

## 2. TRANSMISSION DE 2 GÈNES LIÉS :

Des observations faites sur la drosophile ont permis de constater que certains caractères génétiquement déterminés étaient hérités en bloc. La troisième loi de Mendel n'est donc pas respectée.

Lorsque 2 gènes sont liés (portés par le même chromosome), ils ont tendance à être hérités ensemble.

Le croisement de parents doubles hétérozygotes donne **2 phénotypes** en proportion :

$3/4 [c+ d+]$  et  $1/4 [c d]$  (nombre et proportions différents du cas précédent  $9/3/3/1$ ).

**Interprétation** : Les loci du couple de caractère  $c/c+$  et  $d/d+$  sont situés très près l'un de l'autre sur le même chromosome. On dit aussi que des gènes portés par un même chromosome sont « synténiques ».

### 2.1 PHÉNOMÈNE DE RECOMBINAISON

#### A. CROISEMENT EN RETOUR (BACK CROSS) :

L'observation des résultats de croisements en retour chez la drosophile a montré des résultats surprenants. Soit les gènes autosomaux suivant à deux allèles chacun :

- \* (n+, n) contrôlant la couleur du corps avec n+ domine n tel que [n+] gris et [n] noir
- \* [Vg, Vg] contrôlant la longueur des ailes avec Vg+ domine Vg tel que [Vg+] normale et [Vg] courte

Le croisement d'une drosophile F1 [Vg+ n+] avec une drosophile [Vg n] a montré que :  
 84 % de la descendance avaient un phénotype comme celui des parents [Vg n], [Vg+ n+].  
 - 8 % avaient un phénotype [Vg+ n].  
 - 8 % avaient un phénotype [Vg n+].  
 Ainsi, 16 % de la descendance ont un phénotype différent de celui des parents. On le nomme phénotype recombiné.

## B. APPARITION DES PHÉNOTYPES RECOMBINÉS :

Elle est en relation avec le phénomène du crossing-over. Le pourcentage de phénotypes recombinés représente la distance séparant deux gènes liés : La probabilité de recombinaison entre deux gènes est d'autant plus élevée que ces gènes sont plus éloignés l'un de l'autre sur le chromosome qui les porte.  
 Les généticiens (drosophilistes) ont divisé le chromosome en 100 points équivalents numérotés de 1 à 100 (centimorgans).  
 Soit un gène au point 20, un autre au point 50 un enjambement (crossing-over) a 30 chances sur 100 de les séparer.

Dans l'exemple ci-dessus, 16 divisions séparent le locus de l'allèle n+ (ou n) du locus de l'allèle Vg+ (ou Vg) puisque 16 % des individus étaient « recombinés ». C'est sur ce caractère que se base l'étude de la liaison génétique aussi bien pour la localisation des gènes (voir cours étude de la cartographie et localisation d'un gène) que pour le diagnostic des maladies génétiques.

## C. CAS DE DEUX LOCI DISTANTS DE 50 cMg :

Si deux loci sont éloignés l'un de l'autre de 50 cMg, le pourcentage de recombinés sera de 50 % : ce qui correspond à la ségrégation de 2 gènes indépendants.

## D. LINKAGE ET GROUPE DE LINKAGE :

Lorsque la distance séparant les 2 loci est faible, le pourcentage de recombinaison est faible.  
 Si ce pourcentage est nul (aucun recombiné), on parle alors d'un **linkage total** : la transmission de ces gènes se fera en bloc on dit que c'est un **groupe de linkage**.  
 Ces groupes présentent un intérêt dans le domaine médical : Exemple : Le groupe de linkage des gènes du système HLA se trouve sur le chromosome 6 de l'homme, ce groupe comporte aussi le gène de la 21 hydroxylase (enzyme corticosurrénalienne). Leur transmission se fait ensemble.

# TRANSMISSION D'UN CARACTÈRE POLYGÉNIQUE ÉPISTASIE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir un caractère polygénique.
- 2- Définir et expliquer le mécanisme génétique du phénomène de l'épistasie.
- 3- Comparer les conséquences phénotypiques de l'épistasie à celles de la pléiotropie.

## INTRODUCTION

On parle de caractère polygénique dans le cas où la manifestation de ce caractère exige l'intervention concomitante de plusieurs gènes.

L'effet des gènes contrôlant un caractère peut être additif ou au contraire empêcher la manifestation phénotypique du caractère, cette interaction s'appelle épistasie. Dans le règne végétal, il a été mis en évidence l'effet additif de gènes contrôlant la taille d'un épi de maïs par exemple.

## 1. L'INTERACTION ENTRE GÈNES : L'ÉPISTASIE :

### 1.1. À L'ÉCHELLE DE LA POPULATION

Elle peut être évaluée à l'échelle de la population entraînant ainsi des modifications dans les proportions phénotypiques, par rapport à celles observées dans le cas de 2 gènes indépendants.

**Exemple :** Le croisement de 2 souris de races pures et de couleurs différentes montre les descendance suivantes :

Parents	[b] blanc X [br] brun		
F1	noirs [n] 100 %		
F2 : F1 x F1	[n] X [n]		
	[n] noirs	[br] bruns	[b] blancs
	9/16	3/16	4/16

Le caractère couleur du pelage de la souris est contrôlé par 2 gènes ayant chacun 2 allèles : (A,a) avec A>a et (B,b) avec B>b

Lorsqu'un caractère est contrôlé par 2 gènes épistatiques les proportions phénotypiques dans la descendance dépendent d'une part de la relation de dominance des allèles d'un même gène et d'autre part de l'effet de l'interaction entre les gènes (interprétation génotypique voir figure ci-dessous).

### 1.2. À L'ÉCHELLE D'UNE FAMILLE

L'interaction entre gènes peut être évaluée à l'échelle d'une famille : c'est le cas du groupe sanguin « Bombay » chez l'homme [Ob]. Ce groupe est caractérisé par l'existence chez l'individu porteur de ce phénotype d'un gène « modificateur » qui empêche l'expression du gène du groupe sanguin A, B...

Malgré un génotype A ou B l'individu aura pour phénotype [O].

**Exemple :** l'union d'individus de groupe sanguin B donne la descendance suivante :

90 individus de groupe sanguin B

70 individus de groupe sanguin O. (interprétation génotypique voir figure).

## 2. LA PLÉIOTROPIE

C'est le cas contraire de la polygénie, puisqu'elle correspond au fait qu'un gène intervienne dans la manifestation de plusieurs caractères à la fois.

En effet, un gène peut intervenir dans la synthèse de substances apparemment indépendantes l'une de l'autre.

**Exemple :** cas des hémoglobines humaines.

Il existe plusieurs types d'hémoglobines qui s'expriment à des périodes différentes de la vie :

Hémoglobine A1 =  $\alpha^2 \beta^2$

Hémoglobine A2 =  $\alpha^2 \delta^2$

Hémoglobine F =  $\alpha^2 \gamma^2$

Les chaînes  $\beta$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  sont contrôlées par 3 gènes différents (chromosome 11)

La chaîne  $\alpha$  est contrôlée par un autre gène (chromosome 16).

Le gène de la chaîne  $\alpha$  intervient donc dans la synthèse de 3 protéines indépendantes.

Toute modification de ce gène se manifestera au niveau des 3 protéines.

Ce phénomène génétique est fréquent en pathologie humaine.

## 3. MÉTHODE D'INTERPRÉTATION DES PROBLÈMES DE GÉNÉTIQUE FORMELLE :

(Voir séances travaux dirigés).

- 1- Indiquer le nombre de caractères et les citer.
- 2- Indiquer le nombre de phénotypes, les citer et en déduire le nombre de gènes.
- 3- Poser l'hypothèse (en fonction du nombre de phénotypes)

### - PHÉNOTYPES = 2

1re Hyp : 1 gène, soit un couple d'allèles avec dominance absolue d'un allèle sur l'autre



2e Hyp : 1 allèle léthal.  
 3e Hyp : 2 gènes indépendants avec épistasie.

### - PHÉNOTYPES = 3

1re Hyp : 1 gène, soit un couple d'allèles avec codominance des 2 allèles.  
 2e Hyp : 1 gène polyallélique.  
 3e Hyp : 2 gènes indépendants avec épistasie.

### - PHÉNOTYPES = 4

1re Hyp : 1 gène polyallélique.  
 2e Hyp : 2 gènes indépendants.  
 3e Hyp : 2 gènes liés.  
 4e Hyp : 2 gènes indépendants avec épistasie.

### - PHÉNOTYPES > 4

1re Hyp : 1 gène polyallélique  
 2e Hyp : 2 gènes, soit 2 couples d'allèles, dont au moins un couple d'allèles codominants  
 3e Hyp : 2 gènes indépendants avec épistasie  
 4e Hyp : Polyhybridisme

**Remarque :** quelle que soit l'hypothèse, il faut indiquer :

- \* Les symboles utilisés pour chaque gène et chaque allèle (et le phénotype correspondant).
- \* Le type d'hérédité : autosomale ou liée au sexe.
- \* La relation de dominance (ou codominance si c'est le cas).
- \* L'homogénéité ou l'hétérogénéité de la F1.

4- Établir le génotype des parents.

5- Faire l'interprétation génétique (table de rencontre des gamètes et calcul des effectifs attendus ou théoriques selon votre hypothèse).

6- Faire une vérification éventuelle par le test du  $\chi^2$  (si différence entre effectifs observés et théoriques).

Dans le cas d'un dihybridisme on peut faire une étude séparée ou non des deux caractères.

**A-** Une étude séparée de chaque gène (préférable s'il est évident que les deux caractères sont contrôlés par deux gènes indépendants)

**a.** Étude de la ségrégation des allèles du premier gène.

	[a]	[a+]
Homme		
Femme		
Total		

Poser votre hypothèse en fonction :

- Du type d'hérédité
- L'état de la F1 : Si hétérozygote ou non (permettra de déduire les proportions phénotypiques et de cibler la bonne hypothèse)

Il faudra déterminer le génotype des parents pour ce gène, faire l'interprétation génétique et éventuellement une vérification par le test du  $\chi^2$  (comme cela a déjà été précisé ci-dessus)

**b.** Étude de la ségrégation des allèles du 2e gène (identique à « a »).

**B-** Une étude de la ségrégation simultanée des deux couples d'allèles.

**a.** Tester l'hypothèse de gènes indépendants :

- Interprétation génétique.
- Vérification par le test du  $\chi^2$ .

**b.** Tester l'hypothèse de gènes liés :

- Interprétation génétique.
- Calcul de la distance.
- Établissement de la carte factorielle.

**Remarque :** Dans le cas où l'étude séparée montre qu'un gène est autosomal et l'autre lié au sexe, on en déduit directement que les gènes sont indépendants.

Génotypes	A-B-	A-bb	aaB-	aabb
Proportion classique	9	3	3	1
Epistasie dominante	12		3	1
Epistasie récessive	9	3	4	
2 gènes à effet cumulatif	9		6	1
2 gènes dominants		15		1
2 gènes récessifs	9		7	
1 g dom, 1 g récessif		13	3	

**Epistasie : Proportions théoriques possibles**

Nombre de caractère: 1: Couleur du pelage

Nombre de phénotypes: 3: Brun [br]  
Blanc [b]  
Noir [n]

Parents races pures

Génotypes

Gamètes

F1

F2: F1 x F1

Génotypes

Gamètes

9/16[n], 3/16[br], 4/16[b]

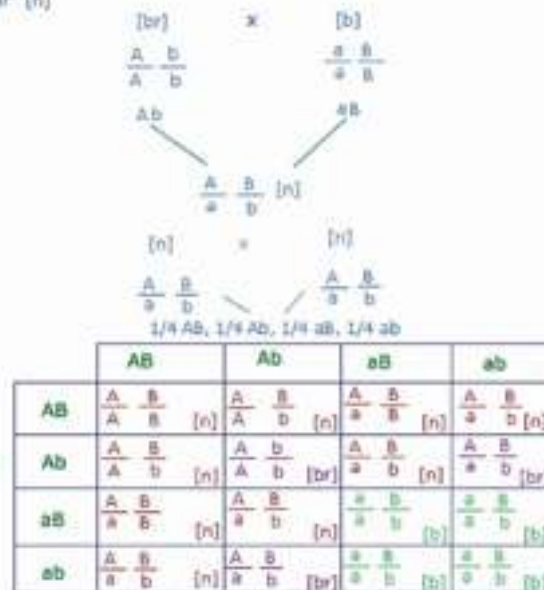


Table de rencontre des gamètes

### Exemple couleur du pelage chez la souris (paragraphe 1.1.)

interprétation génotypique  
(union d'individus de groupe sanguin B)

$$\frac{B}{O} \frac{H}{h} \times \frac{B}{O} \frac{H}{h}$$

Tableau de rencontre  
des gamètes

	BH	Bh	OH	Oh
BH	$\frac{B}{B} \frac{H}{H}$ [B]	$\frac{B}{B} \frac{H}{h}$ [B]	$\frac{B}{O} \frac{H}{H}$ [B]	$\frac{B}{O} \frac{H}{h}$ [B]
Bh	$\frac{B}{B} \frac{H}{h}$ [B]	$\frac{B}{B} \frac{h}{h}$ [O <sub>b</sub> ]	$\frac{B}{O} \frac{H}{h}$ [B]	$\frac{B}{O} \frac{h}{h}$ [O <sub>b</sub> ]
OH	$\frac{B}{O} \frac{H}{H}$ [B]	$\frac{B}{O} \frac{H}{h}$ [B]	$\frac{O}{O} \frac{H}{H}$ [O]	$\frac{O}{O} \frac{H}{h}$ [O]
Oh	$\frac{B}{O} \frac{H}{h}$ [B]	$\frac{B}{O} \frac{h}{h}$ [O <sub>b</sub> ]	$\frac{O}{O} \frac{H}{h}$ [O]	$\frac{O}{O} \frac{h}{h}$ [O <sub>b</sub> ]

9/16[B], 7/16[O] (3/16[O] + 4/16[O<sub>b</sub>] soit 90 [B] et 70 [O])

### Exemple : Phénotype Bombay (paragraphe 1.2.)

# HÉRÉDITÉ NON MENDÉLIENNE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Différencier entre hérédité mendélienne et hérédité non mendélienne.
- 2- Définir l'hérédité multifactorielle et ses caractéristiques.
- 2- Établir les caractères distincts entre l'hérédité chromosomique et l'hérédité cytoplasmique.
- 2- Évaluer le rôle du cytoplasme maternel dans l'hérédité cytoplasmique.
- 3- Dédurre les critères d'une transmission cytoplasmique.
- 4- Analyser les conséquences génétiques des différents types d'hérédité cytoplasmique.
- 5- Définir l'empreinte génomique ou parentale.
- 6- Connaître le mécanisme à l'origine de l'empreinte parentale.

## 1. TRANSMISSION D'UN CARACTÈRE MULTIFACTORIEL :

### 1.1. DÉFINITION

L'hérédité multifactorielle est en rapport avec une combinaison de multiples facteurs génétiques (polygéniques) et environnementaux à effets mineurs.

La tendance familiale est certaine, mais la distribution n'est pas compatible avec une hérédité mendélienne.

### 1.2. PRINCIPES DE L'HÉRÉDITÉ MULTIFACTORIELLE

Lorsqu'un caractère est sous la dépendance de plusieurs gènes et lorsque la contribution de chacun des gènes est faible par rapport à la variabilité totale du caractère, sa distribution suit la courbe de Gauss.

#### 1.2.1. MODÈLE ÉLÉMENTAIRE :

traits normaux à variable continue :

Le phénotype anormal est une variation extrême de la variation normale : taille, périmètre crânien, poids...

**Exemple** : la taille de l'individu est sous le contrôle de plusieurs gènes, sa distribution dans la population suit une courbe de Gauss avec une variable continue et une moyenne.

Si on suppose, que la taille de l'individu était contrôlée par un gène à deux allèles  $a$  et  $A$  :

$\bar{A}$  : Petit                       $A$  : Grand

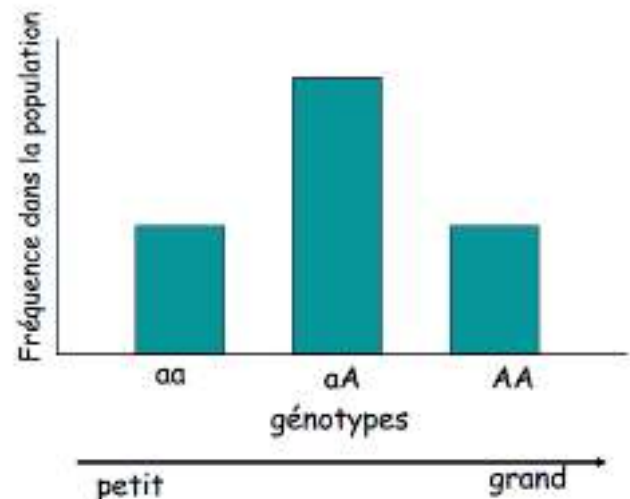
Il y aura 3 génotypes possibles :  $aa$ ,  $Aa$  et  $AA$

Si la taille est déterminée par 2 loci, au lieu d'un, le second locus possédant aussi 2 allèles :

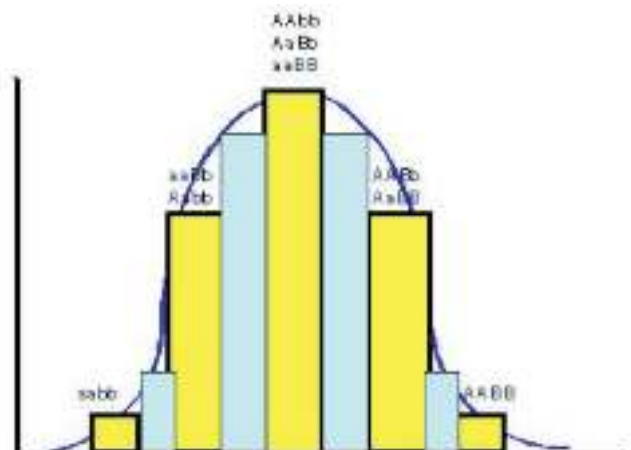
$B$  = Grand                       $b$  = Petit

Il y aura 9 génotypes possibles dans la population :  $aabb$ ,  $aaBb$ ,  $aabb$ ,  $Aabb$ ,  $AaBb$ ,  $AaBB$ ,  $Aabb$ ,  $AABb$ ,  $AABB$

La distribution n'est pas encore normale, mais est plus proche d'une distribution normale que dans le cas du gène unique.



Variation discontinue à petite échelle

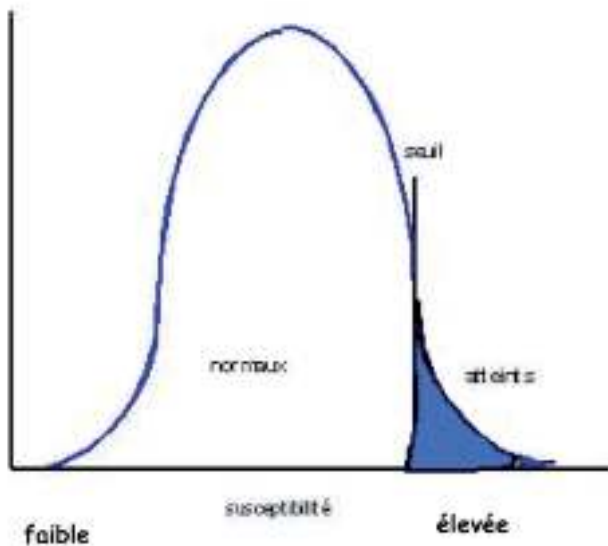


Variation continue à grande échelle

Plus le nombre de couples d'allèles augmente plus la distribution prend l'allure d'une variable continue.

### 1.2.2. MODÈLE AVEC SEUIL :

Il n'y a pas d'effet clinique tant que la prédisposition n'excède pas un seuil.



#### Exemples :

- Fente palatine isolée
- Anomalies du tube neural (anencéphalie et spina-bifida)
- Pied bot
- Certaines formes de cardiopathies congénitales
- Hypertension
- Accident vasculaire cérébral
- Diabète
- Certains cancers

Le risque de récurrence dans le cas des maladies multifactorielles diffère de celui des maladies mendéliennes et le calcul du risque est empirique.

### 1.2.3. CRITÈRES DE DÉFINITION D'UNE HÉRÉDITÉ MULTIFACTORIELLE :

- 1 - Le risque de récurrence est supérieur si plusieurs membres de la famille sont affectés.
- 2 - Si l'expression de la maladie chez le proposant est plus sévère, le risque de récurrence est plus élevé.
- 3 - Le risque de récurrence est plus élevé si le proposant est du sexe le moins souvent affecté.
- 4 - Le risque de récurrence pour la maladie diminue souvent rapidement chez les personnes présentant des liens de parenté éloignés.

## 2. HÉRÉDITÉ CYTOPLASMIQUE :

### 2.1. DÉFINITION

L'hérédité cytoplasmique est la transmission d'un caractère d'une génération à la suivante par l'intermédiaire d'un élément situé en dehors du noyau (génome nucléaire). Dans ce cadre on inclut :

#### 2.1.1. HÉRÉDITÉ MITOCHONDRIALE :

Les organismes eucaryotes possèdent des informations

génétiques séparées de l'ADN nucléaire (génome nucléaire), portées par les mitochondries : génome mitochondrial. Chez l'homme chaque mitochondrie contient 2 à 10 molécules d'ADN.

L'hérédité mitochondriale est donc la transmission d'un caractère contrôlé par un gène porté par la mitochondrie.

#### 2.1.2. EFFET DE SUBSTANCES APPARTENANT AU CYTOPLASME DE L'OVULE :

- Effet maternel.
- Hérité infectieuse.

### 2.2. CARACTÉRISTIQUES DE L'HÉRÉDITÉ CYTOPLASMIQUE

Quand on parle d'hérédité cytoplasmique, on s'intéresse au cytoplasme de l'ovule.

- \* Le cytoplasme de l'ovule est abondant et contribue largement à la formation de l'embryon.
- \* Le zygote correspond à une cellule dont le cytoplasme est celui de l'ovule : son noyau est la fusion du noyau de l'ovule et de celui du spermatozoïde.
- \* Les mitochondries sont présentes en grande quantité dans le cytoplasme des ovocytes contrairement aux spermatozoïdes : leurs gènes sont hérités exclusivement de la mère.

Par conséquent l'hérédité cytoplasmique se fait toujours par l'intermédiaire du parent femelle : **transmission maternelle**.

#### 2.2.1. HÉRÉDITÉ MITOCHONDRIALE :

5 % de l'ADN d'une cellule se situe dans la mitochondrie. L'ADN mitochondrial est petit, compact et de forme circulaire. Il contient 13 régions codant pour des protéines constituant la mitochondrie et ou des enzymes intervenant dans son fonctionnement (gènes du complexe du cytochrome c-oxydase, cytochrome b, complexe ATPase...).

La première approche de l'hérédité mitochondriale a été faite après l'observation de *saccharomyces cerevisiae* (levure) qui présentait une modification de sa vitesse de croissance dans une proportion constante de colonies et qui ne répondait pas aux lois de la ségrégation méiotique des gènes, en fait elle était due à une mutation de la chaîne respiratoire des cytochromes oxydases.

Le génome mitochondrial de l'homme a été séquencé : d'une longueur de 16,5 kb environ, il ne contient pas d'introns.

Son taux de mutations est 10 fois plus élevé que celui de l'ADN nucléaire. Ces mutations sont responsables d'une pathologie large et variée. Les organes les plus sensibles sont ceux dont le besoin en énergie est important : cerveau, yeux (neuropathie optique de Leber), muscles (myopathie mitochondriale) foie, pancréas (syndrome de Pearson)...

#### 2.2.2. EFFET MATERNEL :

Il ne s'agit pas d'une hérédité proprement dite, mais plutôt de l'influence de substances du cytoplasme maternel sur l'embryon-foetogénèse. Ces substances sont synthétisées sous l'effet du génotype maternel, mais leur action sera indépendante du génotype maternel transmis, présent chez l'embryon.

**Exemple :** Cas des enfants nés de mères phénylcétonuriques traitées (voir séance travaux dirigés).

La phénylcétonurie est une maladie du métabolisme de la phénylalanine à transmission récessive autosomique. Les enfants traités, dès la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans, ne présentent pas de troubles neurologiques qui sont normalement présents en cas de génotype homozygote récessif. Les femmes ainsi traitées, mariées à des hommes génotypiquement sains, peuvent se reproduire.

Leur descendance présente une microcéphalie et d'autres troubles phénotypiques, malgré un génotype hétérozygote normalement sans manifestation phénotypique.

Les anomalies présentées par ces enfants sont dues aux substances toxiques pour le cerveau produites par la mère en raison de son génotype. Il est évident que ces produits toxiques n'ont plus d'influence sur le cerveau déjà développé de la femme.

### 2.2.3. HÉRÉDITÉ INFECTIEUSE :

Elle correspond à la transmission par le cytoplasme de l'ovule d'une particule infectieuse dotée d'un matériel génétique lui permettant de se reproduire et donc de se transmettre. L'observation a été faite chez la drosophile qui devient sensible au CO<sub>2</sub> suite à une infection par le virus sigma. Ce virus se transmet par le cytoplasme de l'ovule par conséquent seul le parent femelle pourrait transmettre le caractère à la descendance (en dehors de toute liaison à un chromosome sexuel).

Ce mécanisme peut expliquer la transmission maternelle de certaines maladies infectieuses à condition que l'agent responsable puisse se localiser dans l'ovule.

## 3. EMPREINTE GÉNOMIQUE OU PARENTALE :

Il apparaît que, chez tous les mammifères, les génomes mâle et femelle qui se rencontrent dans l'œuf fécondé sont marqués d'un sceau différent, nommé empreinte parentale.

L'empreinte parentale est un mécanisme de régulation de l'expression des gènes qui repose sur des modifications épigénétiques de l'ADN, caractérisées par :

- **Une absence d'altération de la séquence** des gènes ou des séquences régulatrices.
- **Une réversibilité à chaque génération.**

Ces deux critères (pas de modification de séquence et réversibilité) permettent d'opposer les modifications épigénétiques aux mutations (modifications génétiques) qui elles, sont stables de génération en génération.

L'empreinte parentale n'agit que sur **un petit nombre de gènes** (la très grande majorité des gènes ne sont pas concernés par l'empreinte), voire même uniquement dans certains tissus et/ou à certains stades du développement.

Certaines pathologies observées en génétique humaine ne peuvent s'interpréter selon les lois de la génétique mendélienne.

C'est le cas de certains syndromes microdélétionnels (délétion chromosomique infra microscopique) dont l'expression phénotypique est différente selon qu'il s'agisse

du chromosome maternel ou paternel qui soit délété.

Une deuxième situation classique est constituée par la disomie uniparentale, c'est-à-dire les cas où les deux chromosomes d'une même paire sont hérités du même parent (soit le père pour la disomie uniparentale paternelle, soit la mère pour la disomie uniparentale maternelle).

### 3.1. DISOMIES UNIPARENTALES ET PATHOLOGIES

On parle de disomie uniparentale quand les deux chromosomes d'une même paire chromosomique sont transmis par un même parent, soit le père, soit la mère. Selon les lois de la génétique mendélienne, il ne devrait en résulter aucune conséquence puisque la fraction du génome concernée est présente en deux exemplaires.

Cependant, si pour la plupart des paires chromosomiques il n'y a aucune conséquence phénotypique, pour certaines régions chromosomiques cette situation conduit à des pathologies dont un certain nombre est déjà identifié.

Exemples :

- Disomie uniparentale maternelle, du chromosome 7, associée au syndrome de Silver Russel.
- Disomie uniparentale paternelle, du bras court du chromosome 11, associée au syndrome de Beckwith Wiedemann.
- Disomie uniparentale du bras long du chromosome 15, associée à un syndrome de Prader Willi en cas de disomie uniparentale maternelle et à un syndrome d'Angelman en cas de disomie uniparentale paternelle.

L'existence de manifestations cliniques associées aux cas de disomies uniparentales traduit donc une différence d'expression de certains gènes. L'établissement d'une carte des chromosomes associés à des signes cliniques en cas de disomie uniparentale permet d'avoir un aperçu des régions potentiellement soumises à empreinte chez l'homme : actuellement une soixantaine de gènes soumis à empreinte chez la souris et/ou l'homme sont connus.

Les projections réalisées permettent d'estimer à environ 100 ou 200 le nombre total de gènes qui seraient soumis à empreinte dans le génome.

### 3.2. BASE MOLÉCULAIRE DE L'EMPREINTE PARENTALE

La principale modification **épigénétique** (donc réversible) de l'ADN en rapport avec l'empreinte parentale est la **méthylation**. Celle-ci concerne les cytosines quand elles sont associées à une Guanine dans un doublet CpG. Cependant, la méthylation de l'ADN n'est pas le seul phénomène qui entre jeu, elle est associée à diverses modifications des histones qui composent les nucléosomes (méthylation, acétylation).

La méthylation de l'ADN joue un rôle central dans le phénomène d'empreinte via son action sur la **conformation de la molécule d'ADN**. Cependant, il ne s'agit pas d'une action spécifique à l'empreinte.







# CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE ET PROCESSUS DE LYONISATION

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les étapes chronologiques de la différenciation sexuelle.
- 2- Montrer le rôle des chromosomes sexuels dans l'orientation morphologique de l'individu.
- 3- Montrer le rôle du chromosome sexuel mâle dans la différenciation primaire de la gonade en testicule.
- 4- Indiquer et expliquer le rôle de chacun des gènes portés par le chromosome Y.
- 5- Montrer le rôle des chromosomes sexuels femelles dans la différenciation primaire de la gonade en ovaire.
- 6- Établir le mécanisme du contrôle de la différenciation sexuelle secondaire chez l'individu.
- 7- Citer les différents gènes impliqués dans le contrôle de la différenciation sexuelle.
- 8- Citer des exemples d'anomalies de la différenciation sexuelle en indiquant leur cause.
- 9- Montrer que le processus de l'inactivation de l'X permet l'établissement d'un équilibre en conférant aux deux sexes une même et unique dose de gène du chromosome X.

## INTRODUCTION

La différenciation sexuelle fixe, pendant la vie fœtale, le sexe phénotypique (sexe corporel) de l'individu. Elle est précédée par la détermination du sexe génétique et est complétée par la maturation des organes de reproduction et le développement des caractères sexuels secondaires lors de la puberté.

On distingue ainsi trois étapes successives qui se commandent l'une l'autre :

- Le sexe génétique (sexe chromosomique)
- Le sexe gonadique
- Le sexe phénotypique (sexe corporel)

## 1. DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE DU SEXE :

### 1.1 CONSTITUTION CHROMOSOMIQUE DES GAMÈTES

Le sexe génétique est déterminé par l'union des gamètes mâle et femelle.

Dans l'espèce humaine :

- Les ovocytes ont tous la même garniture : 22 autosomes et un chromosome sexuel X.
- Les spermatozoïdes comportent en plus des 22 autosomes, soit un chromosome sexuel X, soit un chromosome sexuel Y.

### 1.2 RENCONTRE DES GAMÈTES

L'union d'un spermatozoïde avec un ovocyte donne soit un individu de sexe féminin (46,XX), soit un individu de sexe masculin (46,XY). La rencontre des gamètes se fait au hasard.

Dans l'espèce humaine, le sexe génétique femelle se caractérise par un caryotype de constitution (46, XX) et le sexe génétique mâle par un caryotype de constitution (46,XY).

L'étude de cas cliniques a montré qu'il existe des anomalies de la détermination du sexe qui sont en rapport avec des anomalies chromosomiques.

## 2. DIFFÉRENCIATION GÉNÉTIQUE DE LA GONADE :

### 2.1 RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE : ÉVOLUTION DE LA GONADE INDIFFÉRENCIÉE

Le développement sexuel normal résulte de l'enchaînement et du chevauchement complexes des phénomènes génétiques et hormonaux programmés.

Jusqu'à l'âge de 6 semaines l'embryon humain est phénotypiquement indifférencié : c'est-à-dire qu'il a deux gonades indifférenciées, bipotentielles. Les gonades de constitution chromosomique XX donneront des ovaires alors que celles de constitution XY se développeront pour former des testicules.

Le développement ovarien ou testiculaire constitue le **processus de différenciation sexuelle primaire**.

En l'absence de la gonade, le fœtus évolue spontanément vers le sexe féminin (expérience de Jost effectué sur le lapin).

### 2.2 DIFFÉRENCIATION DE LA GONADE PRIMITIVE EN TESTICULE

Elle s'effectue vers la 7<sup>e</sup> semaine. La présence du chromosome Y permet la différenciation dans le sens mâle des caractères sexuels phénotypiques. En l'absence du chromosome Y, les caractères sexuels évoluent dans le sens féminin.

C'est ainsi que :

- Des sujets ayant un caryotype 46,XY sont des hommes normaux.

- Des sujets ayant un caryotype 46,XX sont des femmes normales.
- Des sujets 47,XXY possèdent deux chromosomes X comme celui d'une femelle génétique et un chromosome Y comme celui d'un mâle génétique. Ils ont des caractères phénotypiques masculins; ces hommes manifestent cependant des aspects pathologiques constituant le syndrome de Klinefelter.
- Des sujets 47,XYY ont un phénotype masculin et ne présentent pas de caractères pathologiques très marqués.

### A. CHROMOSOME Y:

Le chromosome Y est relativement petit. Il est constitué d'un bras court et d'un bras long. La majeure partie de ce dernier correspond à de l'hétérochromatine, ce qui rend très variable la taille de ce chromosome d'un individu à l'autre.

Le chromosome Y porte peu de gènes comparativement au chromosome X qui porte environ 5 % des gènes de la cellule.

La détermination du sexe masculin est contrôlée par un effet dominant du chromosome Y qui s'exerce quel que soit le nombre de chromosomes X associés.

### B. GÈNES LOCALISÉS SUR LE CHROMOSOME Y :

Parmi les loci identifiés, on peut retenir :

- **Les loci MiC2 et YgR** : localisés sur la région pseudo-autosomale, ils existent à la fois sur les chromosomes X et Y.  
 - MiC2 code pour un antigène du groupe sanguin.  
 - YgR (ou XgR son homologue porté par le chromosome X) est un gène régulateur de l'expression de MiC2.

Ces gènes n'interviennent pas dans la détermination du sexe.

- **AZF** : Le gène AZF dont le locus est situé sur le bras long du chromosome Y, est impliqué dans la formation des spermatozoïdes.
- **TDF** : Le chromosome Y exprime un gène dominant nécessaire à la détermination testiculaire : initialement appelé facteur de détermination testiculaire ou TDF (Testis Determining Factor).

L'absence de TDF permet la différenciation de la gonade primitive en ovaire.

La présence du chromosome Y, et ceci quelque soit le nombre de chromosomes X, sera toujours associée à un phénotype mâle.

Cependant, il existe des exceptions rares : les inversions de sexe où des individus ont un sexe phénotypique en contradiction avec le caryotype : des hommes XX (1/20.000) et des femmes XY (1/50.000). Les mécanismes de crossing-over inégal (méiose) permettent d'expliquer la plupart des anomalies.

Le chromosome Y qui aurait perdu TDF serait présent chez les femmes XY, alors que le chromosome X qui aurait acquis ce locus induirait le développement testiculaire chez les hommes XX.

### C. GÈNES AYANT ÉTÉ CANDIDATS POUR TDF

On peut citer dans l'ordre chronologique les gènes HY, ZFY, SRY.

- **HY** (Locus situé sur le bras long du chromosome Y) : antigène de régulation contrôlant l'expression d'une protéine présente à la surface de toutes les cellules

mâles génétiques, l'antigène d'histocompatibilité spécifique du mâle. Pendant longtemps, la détermination du sexe a été attribuée à un antigène HY. Mais cette hypothèse a été exclue : séparation physique du locus HY (bras long de Y) et du locus TDF (bras court de Y).

- **ZFY** : gène de régulation qui code pour une protéine digitée (Zinc Finger Y), capable de s'associer à l'ADN et donc de contrôler l'expression d'autres gènes.  
 Ce gène interviendrait lors de la formation des gamètes chez le mâle, mais ne joue pas de rôle dans la différenciation primaire du sexe mâle.
- **SRY** (Sex determining Region of Y) : localisé sur le bras court du chromosome Y, juste en dessous de la région pseudo-autosomale, il code pour une petite protéine de régulation.  
 En 1991, il fût désigné comme le responsable initial de la masculinisation. Il agirait en déclenchant l'activité d'autres gènes cibles responsables dans un premier temps de la différenciation mâle de la gonade, depuis l'appellation TDF a cédé la place au gène SRY.

## 2.3 DIFFÉRENCIATION DE LA GONADE PRIMITIVE EN OVAIRE

En absence du chromosome Y, la gonade primitive se différencie en ovaire. Ainsi les sujets ayant la formule chromosomique 46, XX sont des femmes normales.

Les sujets (45,X) dont le caryotype présente un seul chromosome X (Monosomie X) présentent un ensemble de caractères féminins : ces femmes manifestent cependant des aspects pathologiques marqués constituant le syndrome de Turner.

L'absence des chromosomes X normaux chez l'embryon empêchera plus tard la formation des ovules et l'apparition des caractères secondaires chez la fille.

### A. CHROMOSOME X :

Présent en double exemplaire chez la fille, il porte plus de gènes que le chromosome Y.

Le chromosome X porte les gènes du fonctionnement ovarien, qui sont bloqués par le chromosome Y chez le sujet XY.

### B. GÈNES LOCALISÉS SUR LE CHROMOSOME X :

Outre les gènes de la fonction sexuelle, le chromosome X porte des gènes codant pour des protéines qui n'interviennent pas dans l'embryogenèse et le fonctionnement sexuel.

**Exemples** : groupes sanguins, G6PD, daltonisme, hémophilie...

## 3. CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DES AUTRES ÉTAPES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE :

La gonade primitive se différencie en ovaire ou en testicule lesquels produisent une série d'hormones. Le développement des organes de reproduction sous le contrôle hormonal est appelé différenciation sexuelle secondaire.

### 3.1 DANS LE SEXE MASCULIN :

Une fois formé, le testicule fœtal sécrète deux hormones :

### \* L'HORMONE ANTIMÜLLÉRIENNE (AMH) :

L'hormone antimüllérienne (AMH) responsable de la régression des canaux de Müller chez le fœtus mâle est synthétisée par les cellules de Sertoli. Elle est contrôlée par un gène situé sur le bras court du chromosome 19. Le syndrome de persistance des canaux de Müller peut être dû soit à un défaut du gène de l'AMH, soit à une insensibilité au niveau de l'organe cible.

### \* LA TESTOSTÉRONE (T) :

Sécrétée par les cellules de Leydig. Elle commence à être synthétisée par l'organisme mâle à partir du 2<sup>e</sup> mois de la vie embryonnaire. Elle assure le maintien et le développement des canaux de Wolff.

L'injection d'une forte dose d'hormone sexuelle mâle chez des animaux gravides provoque le développement d'organes sexuels mâles chez le fœtus, même si le sexe génétique de celui-ci est femelle.

L'absence ou la présence de testostérone chez le fœtus semble être le facteur déterminant dans le développement des organes et des caractères sexuels.

Ainsi, dans le sexe masculin, les conduits génitaux internes dérivent des canaux de Wolff qui se différencient en épидидymes, canaux déférents, vésicules séminales et canaux éjaculatoires. Simultanément les canaux de Müller régressent en laissant pour résidus les hydatides et l'utricule prostatique.

### Mécanisme de base de l'action de la testostérone :

La prostate est l'une des principales cibles de la testostérone. La testostérone pénètre dans cette glande, elle y est convertie, après réduction par la 5 $\alpha$  réductase, en son dérivé actif, la dihydrotestostérone (DHT) et se lie à des récepteurs protéiques cytoplasmiques spécifiques. Ce complexe migre ensuite dans le noyau où il se lie à une protéine nucléaire et commence à induire la transcription. Ainsi, la quantité d'ARN dans la glande augmente parallèlement au nombre de cellules prostatiques. La testostérone réalise ainsi, la virilisation des OGE et du sinus uro-génital.

Par ailleurs, la testostérone a un effet plus spécifique en augmentant préférentiellement les protéines des organes ou tissus cibles et en produisant l'apparition des caractères sexuels secondaires.

## 3.2 DANS LE SEXE FÉMININ

- En l'absence de testostérone, les canaux de Wolf régressent. Il ne persistera que des résidus (canaux de Gartner).
- En l'absence de AMH, il y a développement des canaux de Müller qui donneront les trompes avec leurs pavillons, l'utérus et la partie haute du vagin.
- Sous l'effet des œstrogènes, il y a féminisation des organes génitaux externes.

## 4. AUTRES GENES IMPLIQUES DANS LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE :

Le déterminisme du sexe est un phénomène d'ÉPISTASIE dont plusieurs gènes sont encore inconnus. Parmi les gènes déjà connus, on cite :

**Le gène SRY (chromosome Y)** ou facteur initial d'orientation de la gonade vers le sexe masculin.

Le locus DSS (chromosome X) intervenant dans la détermination gonadique féminine :

En 1994, une publication implique un nouveau locus dans la différenciation sexuelle : Les auteurs rapportent le cas d'une femme 46, XY avec un gène SRY normal et duplication d'une région de l'X (Xp21) et présentant un phénotype féminin : la duplication entraînerait l'existence d'une double dose d'un gène nommé **DAX1**, contenu dans le locus DSS, qui contrebalancerait alors l'action du gène SRY. Chez un sujet 46,XY le gène SRY inhiberait le gène localisé sur le chromosome X.

D'autres études ont montré l'existence de :

- Mâles XX ayant le gène SRY transloqué sur un des chromosomes X ou sur un autosome avec un phénotype masculin.
- Femmes XY avec un gène SRY muté et ayant un phénotype féminin.

De même la transgénèse ou introduction du gène SRY chez des souris de sexe 46,XX entraîne une réversion de sexe.

Cependant seuls 15 à 20 % des femmes présentant une dysgénésie gonadique ont une mutation de SRY et dans 20 % des cas de mâles XX le gène SRY est absent.

Toutes ces observations permettent de dire que le gène **SRY est nécessaire à la détermination testiculaire, mais il n'est pas l'unique mis en jeu dans ce phénomène complexe.**

D'autres gènes agissent soit en amont soit en aval de SRY et sont localisés sur le chromosome X de même que sur certains autosomes.

### Chromosome X :

La surexpression du gène **DAX1** localisé en Xp21.3-21.2, exprimé dans les crêtes génitales, entrave la différenciation testiculaire, et la **duplication** de la région du chromosome X (région DSS) contenant **DAX1** entraîne une **réversion de sexe** d'individus 46,XY. **DAX1** code pour un facteur de transcription anti **SRY**. C'est un régulateur négatif de plusieurs gènes.

**Autosomes** : Parmi ces gènes on peut citer :

- \* Le gène SOX9 : localisé sur le chromosome 17(14q24), il intervient dans le déterminisme **testiculaire** chez la souris. Il s'exprime très précocement dans les territoires embryonnaires à l'origine des gonades. La localisation cytoplasmique de la protéine SOX9 entraînerait une différenciation en ovaire des ébauches gonadiques alors que la localisation nucléaire permettrait une activation de l'expression du gène codant l'AMH (hormone antimüllérienne) elle-même à l'origine de la différenciation mâle. D'autre part, des expériences ont pu montrer que la protéine SRY interviendrait en stimulant le maintien des protéines SOX9 dans le noyau orientant ainsi la différenciation vers le phénotype mâle. Le gène SOX9 serait également impliqué dans le développement **osseux**.

- \* Le gène SF1 : localisé sur le chromosome 9 (9q33), il est exprimé dans l'ébauche des gonades des deux sexes et active l'expression des gènes de la **synthèse des stéroïdes**.

Il aurait un rôle sur la production d'AMH (dont le gène est localisé sur le chromosome 19). Le gène **DAX1** inhibe l'activité de SF1.

- \* Le gène **WT1** : localisé sur le chromosome 11 en 11p13, il est exprimé dans les crêtes urogénitales, les cellules du mésonephros, les cellules de Sertoli et folliculaires chez la souris. Ce gène est indispensable à la morphogénèse du système urinaire et génital, **c'est un régulateur de la transcription du gène SRY**.
- \* Le gène **FGF9** : a un rôle important dans le développement des poumons et des os et jouerait un rôle dans la prolifération des cellules mésenchymateuses, dans leur migration et dans leur différenciation en cellules de Sertoli. Il intervient dans une boucle d'autorégulation de **Sox9**.
- \* Le gène **Wnt4** : localisé sur le chromosome 1(1p35), il a une expression dimorphique selon le sexe (diminuée dans le Testicule / normale dans l'Ovaire). Il régule positivement l'expression de **DAX1** (Sertoli, Leydig) et a un rôle de répresseur de la stéroïdogénèse (la duplication de Wnt4 entraîne une hypomasculinisation). Il a également un rôle dans la folliculo-génèse et est important dans la formation des canaux de Müller (sa mutation chez des femmes entraîne un Syndrome proche du syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser [Absence de dérivés du canal de Müller (Vagin et Utérus) plus Hyperandrogénie]).
- \* Le gène **LIM9**, localisé en 1q31-32 il a une expression concomitante au gène SF1 et WT1 et agirait sur l'expression de SF1.  
L'invalidation du gène chez des souris a montré une agénésie des gonades.
- \* Le gène **RSP01 (R spondin)** : Ce gène code pour un facteur de croissance, la protéine R-spondine1. Il a une expression élevée dans les Gonades XX.  
Un article dans la revue Nature genetics en 2006 rapporte une famille italienne consanguine de 4 frères XX avec SRY absent, avec une HyperKératose Palmoplantaire (PPK) et possédant une mutation du gène RSP01. Le gène RSP01 volerait en partie la vedette au gène

SRY, en effet ces deux gènes interviendraient de façon contraire sur le gène SOX9 dont l'expression déclenche le développement des gonades primitives en testicules. Tandis que le gène SRY **accentue** l'activité de Sox9, RSP01, lui, **l'inhiberait**, déclenchant la cascade menant à la différenciation des gonades en ovaires. Dans le cas des quatre frères italiens, le gène SOX9 ne serait plus inhibé du fait de la mutation affectant le gène RSP01. C'est pourquoi, l'activité de SOX9 prenant le dessus, ces enfants XX sont tous des garçons bien que SRY soit absent.

- \* Le gène **FoxL2** : localisé en 3q23, il est impliqué dans le syndrome BEPS (blépharophimosis - ptosis - epicanthus inversus) type1 avec insuffisance ovarienne précoce.

Facteur le plus précoce de la détermination ovarienne, il a un rôle dans la différenciation des cellules de la granulosa. Ce gène est principalement exprimé dans les follicules ovariens et dans le mésenchyme embryonnaire périoculaire impliqué dans développement des paupières.

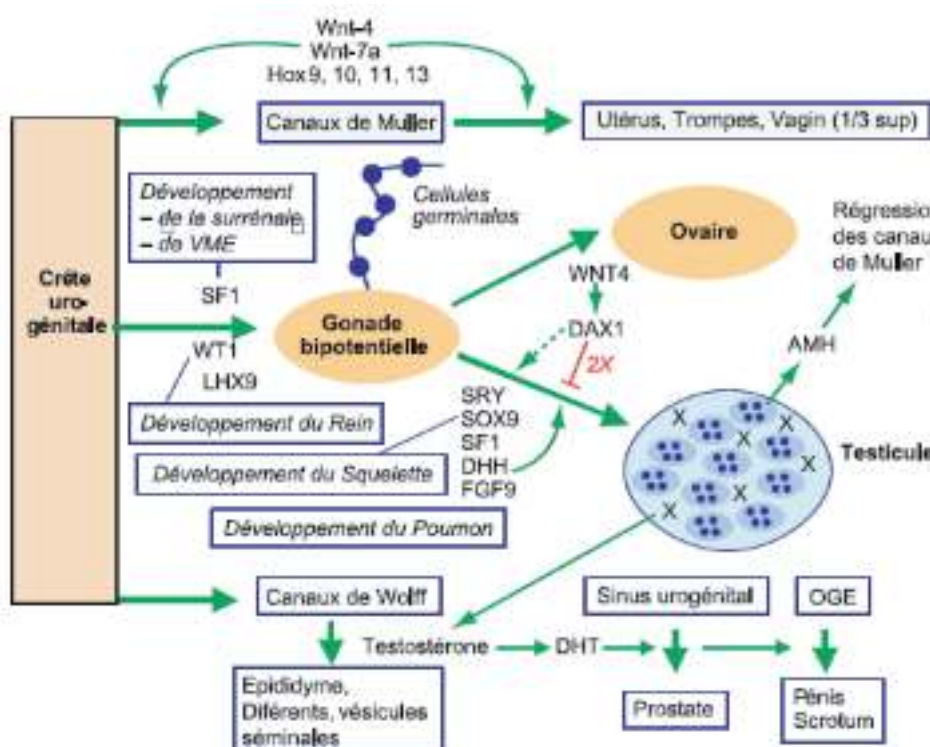
Le déterminisme génétique de l'ovaire est moins bien connu que celui du testicule et a longtemps été considéré comme étant un développement par défaut de la gonade.

Ce déterminisme nécessite la répression de SOX9 et l'activation de WNT4 qui favoriserait l'expression de DAX1.

Le gène **DAX1** en double dose jouerait également un rôle important en réprimant certains gènes et notamment SF1.

Le gène **FOXL2** interviendrait dans le maintien de la fonction ovarienne.

**Le taux d'expression de tous ces gènes est donc tout aussi critique pour la gonadogénèse que l'action du gène SRY, considéré comme le principal déterminant sexuel masculin.**



### Les facteurs génétiques et hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle.

[Médecine Clinique  
endocrinologie & diabète •  
hors série • Mars/avril 2006]



## 5. ANOMALIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE :

Toute anomalie des chromosomes sexuels et /ou anomalie génique entraîne une perturbation au niveau du développement des organes génitaux internes ou externes : c'est l'ambiguïté sexuelle.

### 5.1 DYSGÉNÉSIE GONADIQUE

(absence de différenciation gonadique)

Se traduit par un phénotype féminin. Elle est le plus souvent due à une aberration des gonosomes réduits à un seul chromosome X (Syndrome de Turner 45,X et ses variants). D'autres anomalies gonosomiques peuvent être réalisées en particulier un mosaïcisme 45,X/46,XY : Dysgénésie gonadique mixte.

### 5.2. HERMAPHRODISME VRAI

Défini par l'existence de tissus, chez un même individu, des deux sexes. Exemple un ovaire d'un côté et un testicule de l'autre ou ovotestis bilatéraux.

Il peut être conçu, plus souvent, comme une anomalie des gonocytes primordiaux échappant au contrôle d'une constitution génétique normale. Le caryotype est très souvent féminin XX, parfois XY. On peut également observer des mosaïques 46,XX/46,XY (Ovotestis ; Chimère) Ces deux groupes font partie des « sex chromosome DSD (Differentiation Sexual Disorders) » dans la nouvelle classification des anomalies du développement sexuel. Les sujets 47,XXY : syndrome de Klinefelter et les variants font également partie de ce groupe.

### 5. 3 PSEUDOHERMAPHRODISME MASCULIN (46,XY DSD)

Caractérisé par une féminisation plus ou moins prononcée des organes génitaux externes ou internes chez des sujets ayant un sexe génétique et gonadique masculin. Il est la conséquence d'une insuffisance de l'action du testicule fœtal qui est en faveur d'une origine génétique.

### 5.4 PSEUDOHERMAPHRODISME FÉMININ (46,XX DSD)

Est la conséquence de l'influence de facteurs virilisants sur une différenciation féminine normale; le trouble s'exerce seulement sur la différenciation du sinus uro-génital. La sécrétion excessive d'androgènes par le cortex surrénalien du fœtus est le plus souvent en cause.

## 6. ÉQUILIBRE GÉNÉTIQUE ENTRE LE SUJET MASCULIN ET LE SUJET FÉMININ :

### 6.1 DIFFÉRENCIATION DE LA GARNITURE CHROMOSOMIQUE SELON LE SEXE

Les cellules de l'individu féminin contiennent chacune deux chromosomes X, alors que les cellules de l'individu masculin n'en contiennent qu'un.

Par ailleurs, le chromosome X porte de nombreux gènes responsables de caractères non sexuels. Il existe donc un déséquilibre génique entre les deux sexes. Pour éliminer cette différence, l'un des chromosomes X de la femelle est inactivé.

L'existence de ce phénotype a été postulée pour la première fois en 1961 par Mary Lyon : phénomène de « Lyonisation ».

### 6.2 THÉORIE DE L'INACTIVATION DE L'X

Elle permet d'expliquer le mécanisme génétique de la compensation de dosage qui est un processus par lequel l'expression des gènes portés par le chromosome X est quantitativement équivalente chez le garçon (caryotype XY) et la fille (caryotype XX).

Selon cette hypothèse, un des deux chromosomes X (celui provenant du père ou celui provenant de la mère) serait inactivé génétiquement à un stade précoce du développement de l'embryon (à partir du 12<sup>e</sup> jour), et se condenserait pour former le corpuscule de Barr.

De multiples exemples illustrent le phénomène de l'inactivation :

- Chez les femmes dont l'un des allèles de la G6PD est déficient, environ la moitié des érythrocytes ont une production d'enzyme normale.
- De la même manière, pour la déficience en HGPRT (Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl-Transférase).
- Syndrome de Hunter (maladie mentale due à une accumulation de mucopolysaccharides).
- Activité de la  $\beta$  galactosidase : certaines cellules apparaissent normales, alors que d'autres possèdent une activité enzymatique déficiente selon que c'est le chromosome X portant l'allèle normal ou anormal qui est inactivé.

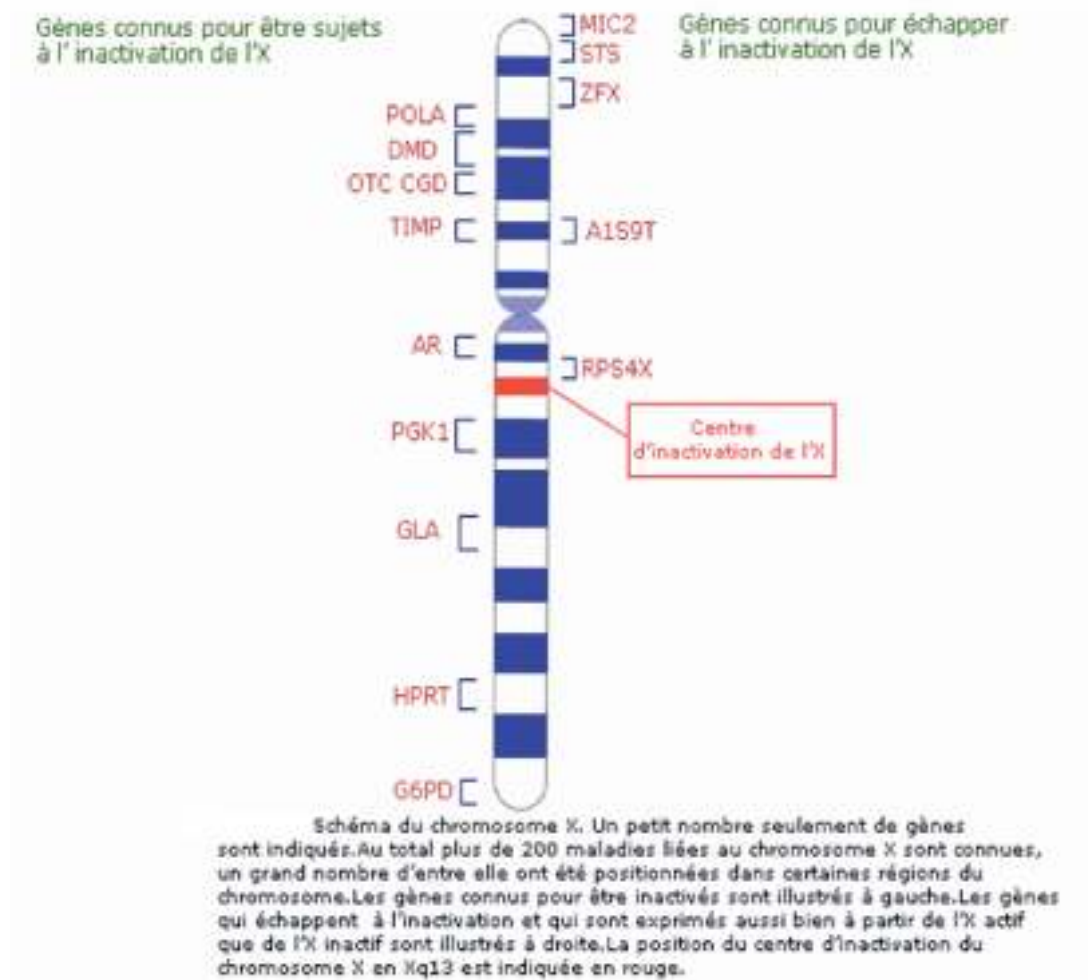
L'inactivation d'un chromosome X chez la femelle établit une compensation de dosage, ce qui confère aux deux sexes une même et unique dose des gènes du chromosome X. Néanmoins, chez la femme cette inactivation ne concerne pas la totalité du chromosome, comme cela semble être le cas chez la souris. Ainsi, plusieurs gènes de la région terminale du bras court du chromosome X humain (bande Xp 22.3) échappent à l'inactivation.

**Exemples :**

- Le gène MiC2.
- Le gène Xg : L'allèle Xg<sup>+</sup> est dominant, mais les érythrocytes de femmes hétérozygotes pour Xg ne peuvent être séparés en deux types attendus (Xg<sup>+</sup> et Xg<sup>-</sup>) et se comportent comme s'ils étaient tous Xg<sup>+</sup>.
- Le gène responsable du syndrome de Kallman de Mosier, situé à 8 Mb du télomère.

Ces données ont conduit à formuler l'hypothèse d'un « gradient d'inactivation ». L'inactivation se propagerait à partir d'un centre situé sur le bras long, pour aller en décroissant vers le bras court et finir par disparaître dans la région pseudo-autosomique et la région immédiatement adjacente.

Par ailleurs, il a été démontré que le centre d'inactivation de l'X contient un gène d'inactivation appelé XIST (X-Inactive-Specific-Transcript), actif uniquement sur le chromosome X inactivé. Il transcrit un ARN qui semble jouer un rôle direct dans la propagation de l'inactivation. Le mécanisme à la base de cette inactivation repose sur le phénomène de méthylation.









**PCEM2**

**THÈME XIII  
REPRODUCTION,  
SEXUALITÉ  
ET HÉRÉDITÉ**

**HISTOLOGIE -  
EMBRYOLOGIE**

# HISTOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL MASCULIN

## Prérequis

Cours de biologie cellulaire :

- Mitose
- Meïose
- Gamétogenèse

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire l'architecture générale du testicule
2. Décrire la structure d'un lobule testiculaire
3. Décrire l'épithélium séminal
4. Décrire les différentes étapes de la spermatogenèse
- 5- Citer les principales caractéristiques de la spermiogenèse
6. Décrire la structure et la fonction de la cellule de Leydig
7. Décrire la structure de la prostate
8. Décrire la structure de la vésicule séminale
9. Légender un schéma de pénis en coupe transversale
10. Reconnaître sur lame ou sur diapositive les différentes structures histologiques de l'appareil génital masculin.
11. Décrire les techniques d'étude du sperme en détaillant plus particulièrement leur intérêt clinique respectif

## PLAN

### A. TESTICULE

1. Organisation générale
  - 1.1. La charpente conjonctive
  - 1.2. Le parenchyme testiculaire
  - 1.3. Les voies spermatiques intratesticulaires
2. La lignée germinale
  - 2.1. Les spermatogonies
  - 2.2. Les spermatocytes I
  - 2.3. Les spermatocytes II
  - 2.4. Les spermatides
  - 2.5 Les spermatozoïdes
3. Cinétique de la spermatogenèse
4. La cellule de Sertoli
5. La cellule de Leydig
6. La membrane propre des tubes séminifères
7. Vascularisation
8. Le testicule immature
9. Histophysiologie
  - 9.1. Rôle des cellules de Sertoli
  - 9.2. Rôle des cellules de Leydig
  - 9.3. Interrelations cellulaires

- 9.4. Facteurs externes influençant la spermatogenèse

### B. LES VOIES GÉNITALES MASCULINES

1. Voies intratesticulaires
2. Voies extratesticulaires
  - 2.1. Les canaux efférents
  - 2.2. Les canaux épидидymaires
  - 2.3. Les canaux déférents
  - 2.4. Les canaux éjaculateurs
  - 2.5. L'urètre

### C. LES GLANDES GÉNITALES ANNEXES

1. Les vésicules séminales
2. La prostate
3. Les glandes de Cowper ou glandes bulbo-urétrales

### D. LE PÉNIS

### E LE SPERME

1. Le spermogramme
2. Le spermocytogramme
3. La conservation des spermatozoïdes

L'appareil génital masculin a une double fonction (exocrine et endocrine) :

- la formation des cellules sexuelles masculines : les spermatozoïdes et leur acheminement jusqu'aux voies génitales féminines
- la formation des hormones sexuelles masculines : les androgènes.
- L'appareil génital masculin comporte (Fig. 1) :
- Les testicules ou gonades mâles, assurant :
  - la fabrication des spermatozoïdes, par les tubes séminifères
  - la fabrication des hormones mâles, par les cellules de Leydig
  - le début de l'acheminement des spermatozoïdes, dans les voies spermatiques intra testiculaires
- Les voies spermatiques extra testiculaires, assurant :
  - l'acheminement des spermatozoïdes
  - la maturation des spermatozoïdes
  - l'élaboration d'une fraction du liquide séminal (milieu de suspension et de survie des spermatozoïdes)
- Les glandes annexes assurant l'élaboration de la fraction la plus importante du liquide séminal.
- Le pénis : organe de la copulation et de la miction.

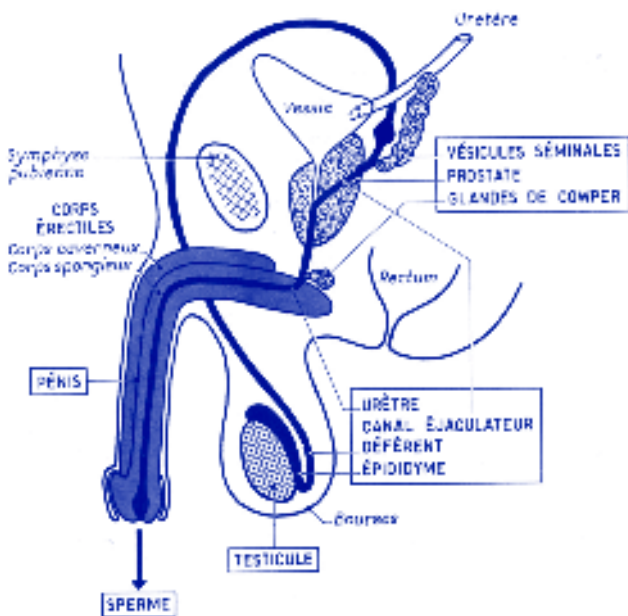


Fig 1 Anatomie de l'appareil génital masculin

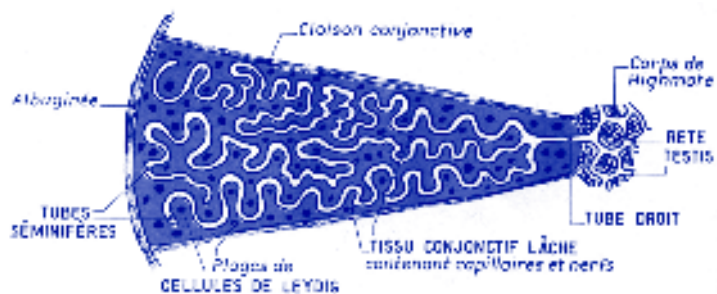
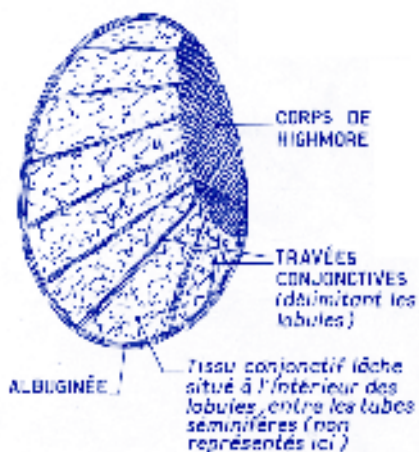


Figure 2a : Architecture du testicule

Figure 2 b : Le lobule testiculaire

## A. LE TESTICULE

Les testicules sont des organes pairs, situés à l'extérieur du corps, dans le scrotum où la température est inférieure d'environ 2 à 3 °C à celle du corps, ce qui est essentiel au bon déroulement de la spermatogénèse.

### 1. ORGANISATION GÉNÉRALE (Fig.2) :

Le testicule mature est un organe ovoïde, d'environ 4 à 5 cm de long et 2,5 cm de largeur, entouré d'une enveloppe conjonctive.

#### 1.1. LA CHARPENTE CONJONCTIVE :

Le testicule est limité par une épaisse capsule conjonctive : l'**albuginée**. Cette capsule est revêtue d'un mésothélium identique et en continuité avec celui de la cavité péritonéale.(Fig.2a). Au pôle postéro supérieur du testicule, l'albuginée s'épaissit et forme le corps de Highmore qui est creusé par un réseau canaliculaire, le **rete testis** (Fig.2b). Entre le **corps de Highmore** et l'albuginée s'étendent des cloisons conjonctives ou septa testis qui délimitent 200 à 300 logettes pyramidales, à sommet dirigé vers le corps de Highmore. Ces logettes sont appelées lobules testiculaires (Fig. 2 b) et renferment du parenchyme testiculaire.

#### 1.2. LE PARENCHYME TESTICULAIRE

Est constitué par des tubes séminifères et un tissu interstitiel.

##### 1.2.1. LES TUBES SÉMINIFÈRES :

Ils correspondent au testicule exocrine. Ils sont pelotonnés, contournés et mesurent 40 à 100 cm de long sur 150 à 300 µm de diamètre. Ils sont borgnes à une extrémité et s'ouvrent l'autre extrémité dans les voies spermatiques. Certains tubes ont une forme d'épingle à cheveux, ce qui double leur longueur.

On retrouve 2 à 4 tubes par lobule. Ces tubes convergent vers un tube droit unique et vers le rete testis (creusé dans le corps de « Highmore »). Chaque tube est limité par une épaisse couche conjonctive : la membrane propre. La paroi du tube séminifère est constituée par l'épithélium séminal qui comprend les cellules de la lignée germinale et des cellules de soutien : les cellules



de Sertoli. Les tubes sont centrés par une lumière, où cheminent les spermatozoïdes libérés de l'épithélium.

### 1.2.2. LE TISSU INTERSTITIEL :

Il remplit l'espace ménagé par les tubes séminifères. C'est un tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques et en nerfs, au sein duquel se trouvent de nombreux petits amas de cellules endocrines : les cellules de Leydig.

On y trouve aussi des fibroblastes, des lymphocytes, des mastocytes et des macrophages, impliqués à titres divers dans les interactions cellulaires intragonadiques.

## 1.3. LES VOIES SPERMATQUES INTRA TESTICULAIRES

### 1.3.1. LES TUBES DROITS :

Ils siègent au sommet du lobule (il existe un tube droit par lobule). Ce sont de courts canaux où s'ouvrent les tubes séminifères d'un même lobule. Ils sont bordés par un épithélium simple cubique ou prismatique, constitué uniquement de cellules de Sertoli, reposant sur une lame basale.

### 1.3.2. LE RETE TESTIS OU RÉSEAU DE HALLER :

En pénétrant dans le corps de Highmore, les tubes droits se continuent par un réseau de canaux anastomosés, appelé rete testis. Ces canaux sont limités par un épithélium simple cubique ou pavimenteux reposant sur une lame basale.

## 2. LA LIGNÉE GERMINALE :

À part la cellule de Sertoli, les différentes cellules observées dans l'épaisseur du tube séminifère correspondent à des étapes de la multiplication et de la différenciation des cellules de la lignée germinale (Fig.3).

Le passage d'un type de cellules à l'autre est marqué par des divisions cellulaires et par des modifications morphologiques. Ces transformations comportent :

### - La spermatocytogenèse :

division des spermatogonies pendant 27 jours pour se renouveler et donner des spermatocytes I ( $2n$  chromosomes) qui entament immédiatement la première division méiotique (division réductionnelle). Les spermatogonies constituent le pool de cellules germinales pour toute la vie.

La méiose est caractérisée par une prophase de division réductionnelle très longue. Il faut 23 jours pour qu'un spermatocyte I donne 2 spermatocytes II. Les cellules d'un même clone ont une évolution synchrone, elles communiquent entre elles par des ponts cytoplasmiques. La

division équationnelle ne dure que 24 heures et donne naissance à 2 spermatides à  $n$  chromosomes (22 autosomes et 1 chromosome sexuel).

- **La spermiogenèse** : la transformation des spermatides en spermatozoïdes dure 23 jours (allongement, condensation chromatinienne, formation de l'acrosome et de l'appareil moteur). La spermiation, opération finale, correspond à l'expulsion du spermatozoïde dans la lumière et à la phagocytose du corps cytoplasmique résiduel, inutile, par la cellule de Sertoli.

### 2.1. LES SPERMATOGONIES :

Ce sont les cellules les plus périphériques, situées à proximité de la lame basale. Elles ont une forme arrondie ou légèrement aplatie et un diamètre de 10 à 15  $\mu m$ . Il en existe trois types morphologiques Ad (dark), Ap (pale) et B.

### 2.2. LES SPERMATOCYTES I :

Ils sont situés à distance de la lame basale et sont aisément reconnaissables à leur grande taille. Ils subissent une mitose réductionnelle dont la prophase prolongée s'étend sur 15 jours. C'est pourquoi on voit sur les coupes de tubes séminifères de nombreux spermatocytes I aux différents stades de la mitose réductionnelle et surtout de la prophase.

### 2.3 LES SPERMATOCYTES II :

Situés plus près de la lumière des tubes séminifères, les spermatocytes II sont des cellules arrondies, de petite taille, possédant un noyau à chromatine répartie de façon homogène. Ils subissent très rapidement une mitose équationnelle et sont ainsi très rarement rencontrés sur les coupes de tubes séminifères.

SCHÉMA RÉCAPITULATIF DE L'ÉVOLUTION DES CELLULES DE LA LIGNÉE GERMINALE MÂLE  
EXEMPLE DE L'HOMME

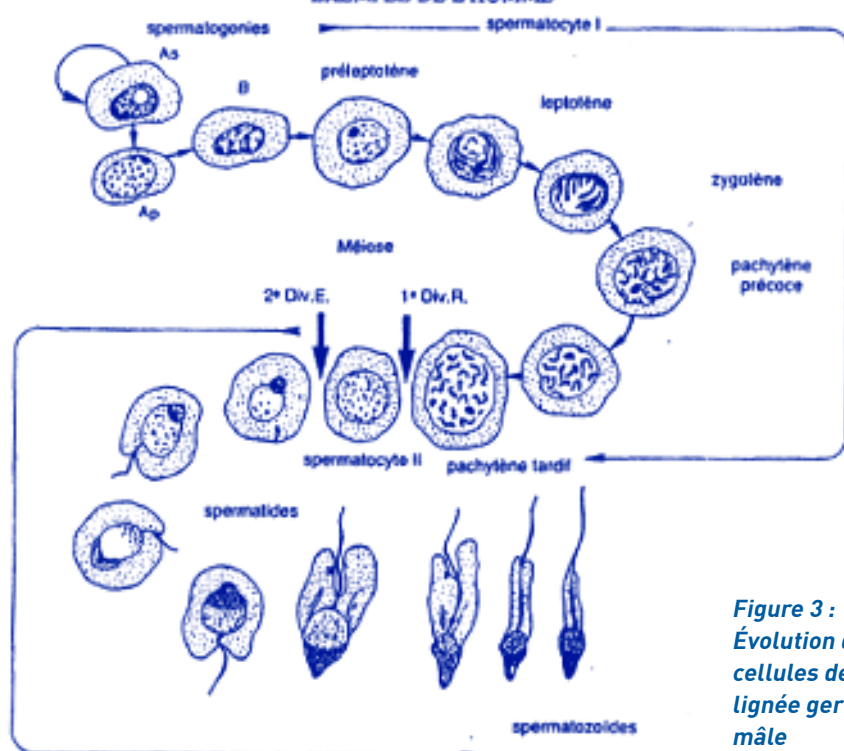


Figure 3 :  
Évolution des  
cellules de la  
lignée germinale  
mâle



## 2.4. LES SPERMATIDES :

Situées près de la lumière des tubes séminifères, les spermatides sont des cellules légèrement allongées, de petites tailles, à noyau nucléolé. Les spermatides ne subissent plus de division, mais vont suivre un long processus de différenciation qui les transforme en spermatozoïdes. Les différentes étapes de transformation de la spermatide en spermatozoïde sont regroupées sous le terme de **spermiogenèse** :

Le noyau s'allonge et devient ovalaire de face et aplati de profil.

L'appareil de Golgi libère des granules de sécrétion : les granules acrosomiaux, qui fusionnent pour former l'acrosome. L'acrosome vient recouvrir la partie supérieure du noyau.

Les centrioles se placent à proximité du noyau, mais du côté opposé à l'acrosome.

Le centriole distal se transforme et donne naissance aux formations tubulaires du flagelle, qui s'allongent progressivement.

Les mitochondries se regroupent autour de la partie proximale du flagelle.

Il y a glissement du cytoplasme autour du noyau, le dégageant progressivement et ne laissant persister autour du noyau et de l'acrosome qu'une très mince couche de cytoplasme. Une gouttelette cytoplasmique se retrouve ainsi autour du manchon mitochondrial. Cette gouttelette cytoplasmique se détache ensuite pour être phagocytée par la cellule de Sertoli.

## 2.5. LES SPERMATOZOÏDES (Fig. 4)

En microscopie optique, le spermatozoïde normal est constitué de deux parties distinctes :

- la tête : ovalaire de face (4-5  $\mu\text{m}$  de long) et aplatie de profil (2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur), formée par un noyau coiffé par l'acrosome.
- la queue ou flagelle de 50  $\mu\text{m}$  de long.

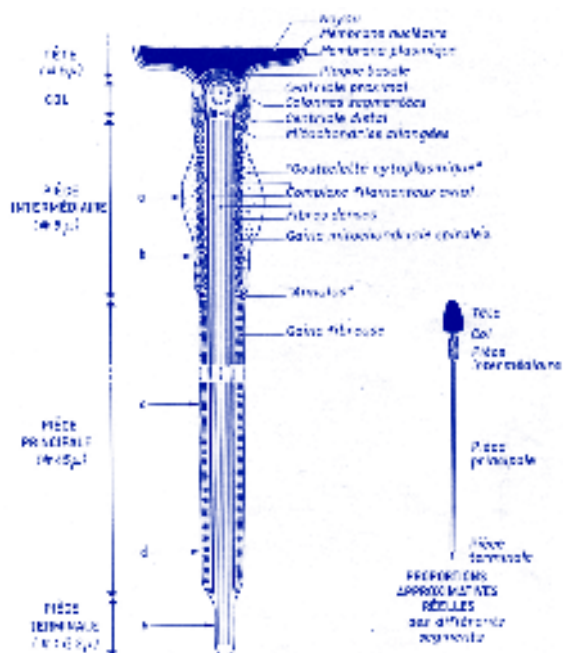


Fig 4 Structure et ultrastructure du spermatozoïde

En microscopie électronique, le gamète mâle est entièrement entouré par la membrane plasmique.

- la tête renferme un noyau coiffé par un acrosome qui s'étale sur les 2/3 antérieurs.
- La queue commence par la plaque basale, un centriole proximal, un centriole distal modifié et des colonnes segmentées et se prolonge par :
  - la pièce intermédiaire (4 à 5  $\mu\text{m}$  de long) comprend du centre vers la périphérie :
    - \* le complexe tubulaire du flagelle (9 paires périphériques et 1 paire centrale).
    - \* 9 fibres denses (nées des colonnes segmentées du col).
    - \* une gaine de mitochondries à disposition spiralée.
    - \* une mince couche de cytoplasme.
  - la pièce principale (45  $\mu\text{m}$  de long) comprend :
    - \* le complexe tubulaire du flagelle ou axonème
    - \* les 9 fibres denses
    - \* une gaine fibreuse périphérique
  - la pièce terminale (1 à 2  $\mu\text{m}$  de long) comprend uniquement le complexe du flagelle.

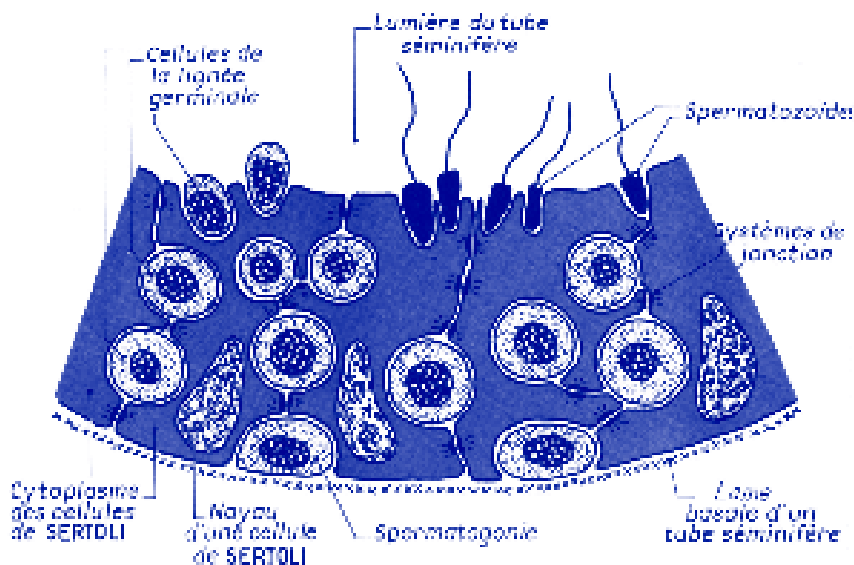
Certaines anomalies sont suspectées en microscopie optique et ne peuvent être détectées qu'en microscopie électronique :

- acrosome absent ou de forme très irrégulière
- anomalies de nombre et de disposition des mitochondries
- perturbation architecturale des fibres denses ou de la gaine fibreuse.
- complexe du flagelle anormal par absence des doublets ou défaut des bras de dynéine.

## 3- CINÉTIQUE DE LA SPERMATOGENÈSE

La spermatogénèse est permanente, mais d'aspect cyclique. Entre l'entrée en mitose des spermatogonies et la libération des spermatozoïdes s'écoule 74 jours :

- mitose : 27 jours (Spermatogonie  $\rightarrow$  spermatocyte I)
- méiose : division I : 23 jours dont 15 jours de stade pachytène. division II : 1 jour.
- spermiogenèse : 23 jours.
- Lorsqu'une personne subit une altération de la spermatogénèse, suite à une maladie ou à un traitement, il faut attendre au moins 3 mois avant de faire un spermogramme recherchant une reprise éventuelle de la gamétogénèse.
- Tous les 16 jours, des spermatogonies entrent en division. Les spermatogonies qui en naissent progressent en direction des tubes droits, mais en restant à proximité de la lame basale du tube séminifère, au niveau de l'étage dit « **gonial** ».
- Les spermatocytes I nouvellement formés passent à l'étage **sus gonial** et refoulent vers la lumière des cellules déjà en place. En même temps qu'elles sont repoussées vers la lumière, les cellules progressent en direction des tubes droits selon un mouvement en spirale. Cette progression s'appelle **onde spermatogénétique**.
- Sur une coupe transversale de tube séminifère, les différents stades de multiplication et de différenciation ne sont pas retrouvés partout.
- Il faut signaler que de nombreuses dégénérescences surviennent aux différentes étapes de la spermatogénèse. Ainsi, le rendement spermatogénétique n'est que



**Fig 5 : Rapports entre cellules de Sertoli et cellules germinales**

de 60 à 70 %. Ce rendement diminue avec l'âge, en partie par la baisse de production de testostérone.

#### 4. LA CELLULE DE SERTOLI :

Volumineuse cellule qui s'étend de la lame basale à la lumière du tube séminifère. Elle est limitée par de longs et fins prolongements cytoplasmiques qui entourent étroitement les cellules de la lignée germinale et viennent s'unir par des moyens de jonction aux cellules de Sertoli voisines, isolant ainsi les différents stades des cellules germinales les uns des autres.

Les spermatogonies siègent entre cellule de Sertoli et lame basale et sont isolées des étages supérieurs par des jonctions étroites (Fig. 5).

Les spermatocytes et les spermatozoïdes jeunes siègent entre les cellules de Sertoli.

Les spermatozoïdes matures et les spermatozoïdes siègent au pôle apical des cellules de Sertoli.

Au microscope optique : les limites cellulaires de la cellule de Sertoli ne sont pas visibles. Le noyau est par contre facilement reconnaissable à sa grande taille, sa forme ovoïde ou triangulaire, son volumineux nucléole et son siège à proximité de la lame basale.

Au microscope électronique : outre un réticulum endoplasmique granulaire, des mitochondries nombreuses et un appareil de Golgi supra-nucléaire développé, on retrouve de nombreux lysosomes, des phagolysosomes et des microtubules.

#### 5. LA CELLULE DE LEYDIG : (FIG. 6)

Les cellules de Leydig sont des cellules isolées ou groupées en petits amas au contact de capillaires sanguins à endothélium fenêtré. Elles libèrent dans le sang la testostérone et l'androstènedione. Elles sont polyédriques, de 15 à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre et à noyau arrondi nucléole.

Le cytoplasme apparaît tantôt clair, chromophobe, et tantôt fortement coloré par l'éosine (dans son ensemble, ou en ménageant des vacuoles claires pour réaliser un aspect spongieux).

La microscopie électronique retrouve les caractères de cellules sécrétant des hormones stéroïdes : réticulum lisse très développé, mitochondries à crêtes tubulaires et liposomes. Il existe également des structures protéiques

d'allure cristalline : les cristalloïdes de Reinke.

Leur nombre et activité augmentent progressivement au démarrage de la puberté puis commencent à régresser après 30 ans.

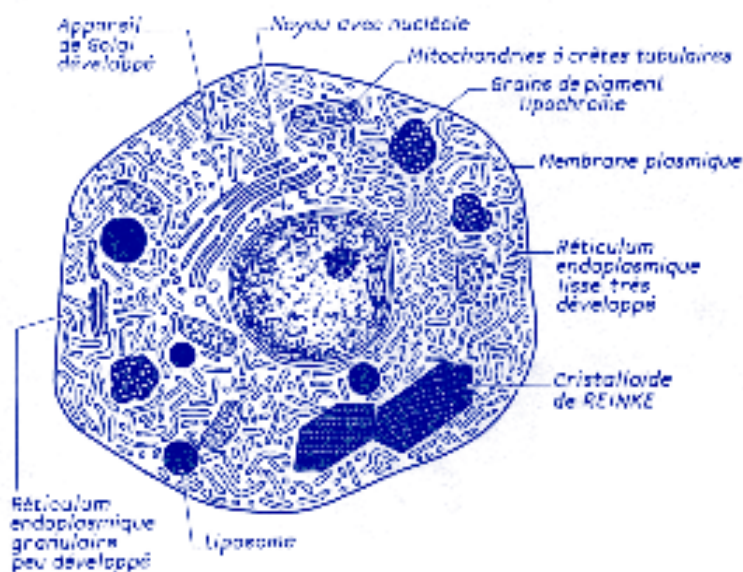
#### 6. LA MEMBRANE PROPRE DES TUBES SÉMINIFÈRES :

Elle apparaît en microscopie optique sous l'aspect d'une lame réfringente de 3 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur comportant des noyaux allongés.

La microscopie électronique montre que sa structure est complexe, faite d'une alternance de couches de collagène et de couches cellulaires. En périphérie de la lame basale, il existe une lame amorphe, avasculaire, faite de fibres de collagène.

Cette lame est doublée par une couche de cellules conjonctives contractiles ; les myofibroblastes. Ces derniers présentent à la périphérie de leur cytoplasme des vésicules de pinocytose. Puis de nouveau, on retrouve une deuxième lame collagénique avasculaire doublée par des myofibroblastes.

Les myofibroblastes sont contractiles et créent un courant liquidien qui entraîne les spermatozoïdes vers le rete testis.



**Fig 6 La cellule de Leydig**

#### 7. VASCULARISATION – INNERVATION :

L'artère spermatique donne plusieurs branches qui pénètrent dans le testicule à travers l'albuginée. Il en naît un riche réseau capillaire péricapillaire. Le retour veineux s'organise en un plexus pampiniforme qui entoure le cordon spermatique, participant à diminuer la température du sang artériel qui se dirige vers le testicule.

L'innervation est double :

- Vasomotrice : à destination des vaisseaux
- Sensitive : le testicule est très sensible à la pression.

## 8. LE TESTICULE IMMATURE :

Le testicule fœtal est caractérisé par l'existence de tubes de diamètre réduit et dépourvu de lumière. L'épithélium comporte des cellules de Sertoli et des spermatogonies. Entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois de la vie fœtale, les cellules de Leydig sont très nombreuses et fonctionnelles. Elles sont peu nombreuses à la naissance, pour réapparaître à la période prépubertaire.

## 9. HISTOPHYSIOLOGIE :

### 9.1. RÔLES DES CELLULES DE SERTOLI (FIG. 5)

- Rôle de soutien, de protection et de nutrition des cellules germinales.
- Rôle de phagocytose des cellules germinales dégénérées et des fragments cytoplasmiques libérés au cours de la spermatogénèse.
- Rôle dans la libération des spermatozoïdes matures dans la lumière des tubes séminifères.
- Rôle de synthèse de l'AMH (voir embryo) et de l'inhibine.
- Rôle de synthèse d'une protéine de transport pour les androgènes, l'ABP (androgen binding protein).
- Rôle de transformation de la testostérone en son métabolite actif : la dihydrotestostérone.

Elles jouent donc un rôle dans le contrôle des différentes étapes de la spermatogénèse sous l'effet de la FSH dont elles possèdent les récepteurs.

### 9.2. RÔLE DES CELLULES DE LEYDIG :

Elles sécrètent la testostérone.

Entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois de la vie fœtale, la testostérone est responsable de la différenciation des organes génitaux internes et externes dans le sens masculin.

À partir de la puberté, la testostérone induit un accroissement en diamètre et en longueur des tubes séminifères et l'initiation et le maintien de la spermatogénèse.

Elle est indispensable également au changement du timbre de la voix qui devient de type adulte, à l'apparition de la pilosité de type masculin et à la libido. La libération de testostérone par la cellule de Leydig est stimulée par la LH.

### 9.3. INTERRELATIONS CELLULAIRES :

Il existe un contact étroit entre les cellules germinales (en particulier les spermatides matures et les spermatozoïdes) et les cellules de Sertoli. Le passage des cellules germinales d'un étage à l'autre se fait par ouverture des moyens de jonction entre cellules de Sertoli, qui se referment ensuite.

L'excès de phagocytose de restes cytoplasmiques au cours de la spermiogénèse freine la spermatogénèse.

Les rapports entre cellules de Leydig et cellules germinales sont conditionnés par la barrière hémato-testiculaire (membrane propre + cellule de Sertoli) qui est très sélective. Cette barrière permet le passage de la testostérone, sa transformation en dihydrotestostérone dans la cellule de Sertoli, son transport par l'ABP, et sa concentration au contact des cellules germinales. En effet, les androgènes interviennent à toutes les étapes de la méiose.

Cette barrière maintient un microenvironnement à l'intérieur du tube séminifère favorisant la différenciation des gamètes. Elle évite le passage de molécules provenant

du compartiment sus-gonial vers le tissu interstitiel, ce qui aurait pour conséquence de stimuler le système immunitaire et d'induire la synthèse d'auto-anticorps contre les spermatozoïdes.

Les cellules de la membrane propre participent aussi à la régulation de la spermatogénèse.

## 9.4. FACTEURS EXTERNES INFLUENÇANT LA SPERMATOGENÈSE :

### 9.4.1. L'oxygène :

Les cellules germinales consomment beaucoup d'oxygène pour leurs métabolismes et leurs divisions cellulaires (qui consomment de l'ATP). Toute perturbation de l'oxygénation entraîne la destruction des cellules (ex. : traumatisme ou torsion testiculaire).

### 9.4.2. La température :

34 °C est la température optimale. Toute élévation de la température freine la spermatogénèse sinon la bloque. C'est le cas des sujets qui travaillent en atmosphère chaude (hauts fourneaux, boulangeries...), qui prennent des bains trop chauds ou les chauffeurs qui passent plusieurs heures assis dans leur véhicule.

Quand les testicules ne descendent pas dans les bourses, mais restent intra-abdominaux, les sujets sont infertiles et risquent de voir se développer un cancer du testicule.

### 9.4.3. Les radiations ionisantes :

Elles entraînent une destruction irréversible des cellules germinales. Les petites doses sont également dangereuses, car elles entraînent une perturbation du génome.

### 9.4.4. Les substances toxiques :

surtout les substances anticancéreuses. Chez les sujets jeunes, il est souhaitable de congeler du sperme dans les centres de fécondation in vitro avant tout traitement anticancéreux.

L'alcool et le tabac sont associés à des anomalies des paramètres du spermogramme.

Plusieurs polluants (pesticides, insecticides, dérivés plastiques) ont démontré des interactions avec les régulations hormonales (perturbateurs endocriniens).

### 9.4.5. Maladies infectieuses :

surtout virales, en particulier les oreillons.

## B. LES VOIES GÉNITALES MASCULINES (FIG. 7)

### 1. VOIES INTRATESTICULAIRES :

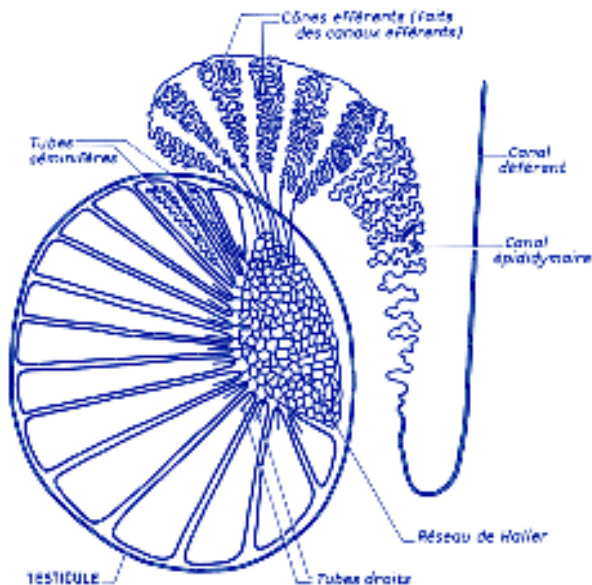
(voir testicule)

### 2. VOIES EXTRATESTICULAIRES :

#### 2.1. LES CANAUX EFFÉRENTS (ou cônes efférents) :

En regard du corps de Highmore, 10 à 15 canaux sortent du testicule. Chaque canal s'enroule en spirale formant un cône à sommet interne et à base externe. L'ensemble des cônes efférents constitue la tête de l'épididyme. Les cônes sont liés par du tissu conjonctif.

En coupe, les canaux efférents ont une lumière irrégulière due aux variations de hauteur des cellules de l'épithélium.



**Fig 7 Voies génitales intra et extratesticulaires**

Des groupes de cellules cylindriques hautes alternent avec des groupes de cellules plus basses. Les cellules basses apparaissent, claires, et contiennent un produit de sécrétion pâle. Leurs pôles apicaux sont hérissés de microvillosités. Les cellules hautes ont un cytoplasme acidophile, dense. Ces cellules sont ciliées (cils vrais avec corpuscules basaux). Ces cils battent vers l'épididyme et aident à la progression des spermatozoïdes.

Cet épithélium repose sur une lame basale, et un peu de chorion. Ils sont entourés par une mince couche de cellules musculaires lisses qui contribuent à la progression des spermatozoïdes vers le canal épididymaire.

## 2.2. L'ÉPIDIDYME :

Au premier canal efférent, fait suite le canal épididymaire. Au niveau de ce dernier s'ouvrent les autres canaux efférents. Le canal épididymaire a une longueur de 4 à 6 m. Il est très tortueux et forme, avec le tissu conjonctif qui l'entoure, le corps et la queue de l'épididyme.

Le canal épididymaire a une lumière circulaire ou ovoïde. Il est bordé par un épithélium pseudostratifié dont la majorité des cellules sont prismatiques à stéréocils. Il comporte également des cellules basales. Le cytoplasme des cellules prismatiques est riche en organites (dont beaucoup de lysosomes). L'épithélium repose sur une lame basale, un chorion et une musculature lisse.

L'aspect et le fonctionnement de l'épididyme varient, suivant les régions. Classiquement on décrit :

- La partie initiale ou corps de l'épididyme : à épithélium haut, à lumière étroite et à musculature peu épaisse. C'est une zone de nutrition (fructose, carnitine) des spermatozoïdes qui acquièrent à ce niveau la propriété de se mouvoir. Des glycoprotéines modifient les propriétés physicochimiques de la membrane des spermatozoïdes qui deviennent non féconds ; c'est la décapacitation
- La queue de l'épididyme : à lumière large et à épithélium cubique. C'est une zone réservoir des spermatozoïdes. La musculature, plus épaisse, possède une riche innervation orthosympathique, mise en jeu lors de l'éjaculation.

Les cellules épithéliales ont un rôle sécrétoire :

Par leur sécrétion, ces cellules assurent le maintien de la vitalité des spermatozoïdes et leur maturation.

Les transformations les plus marquantes du spermatozoïde concernent l'acrosome, le noyau (condensation de la chromatine) et la membrane plasmique (changement de la composition des lipides, adjonction de protéines de surface). Les sécrétions permettent également l'acquisition de la mobilité propre des spermatozoïdes, l'aptitude à se fixer à la zone pellucide et à féconder l'ovocyte.

Le facteur de décapacitation acquis au niveau de l'épididyme devra être éliminé lors du passage du spermatozoïde dans les voies génitales féminines pour que celui-ci devienne de nouveau fécondant. Les cellules épithéliales sont douées de propriétés d'absorption grâce à la présence des stéréocils.

## 2.3. LES CANAUX DÉFÉRENTS :

Le canal déférent fait suite à la queue de l'épididyme. C'est un tube rectiligne, long de 40 cm. Il monte des bourses vers la région inguinale, traverse le canal inguinal et redescend vers l'urètre. Le canal déférent a une lumière étroite, étoilée, entourée par une paroi relativement épaisse.

Cette paroi comporte 3 couches disposées concentriquement. De la lumière vers la périphérie, on décrit :

**2.3.1. La muqueuse :** Elle dessine des replis longitudinaux, responsables de la forme étoilée de la lumière. La muqueuse comporte :

- un épithélium : identique à celui du canal épididymaire, reposant sur une lame basale,
- un chorion fait d'un tissu conjonctif lâche, riche en fibres élastiques.

**2.3.2. La musculature :** Elle est très épaisse, constituée de 3 couches : longitudinale interne, circulaire moyenne et longitudinale externe.

**2.3.3. L'adventice :** Elle est constituée par un tissu conjonctif dense, comportant des vaisseaux et des nerfs. Le canal déférent assure la progression des spermatozoïdes. Il a des propriétés voisines de celles de la queue de l'épididyme. À sa partie terminale, le canal déférent se dilate, constitue l'ampoule déférentielle à structure identique, mais à lumière plus large. La muqueuse est plus plissée et le chorion comporte un grand nombre de fibres élastiques. L'ampoule est un lieu de stockage des spermatozoïdes.

## 2.4. LES CANAUX ÉJACULATEURS :

Le canal éjaculateur fait suite au canal déférent après l'ampoule déférentielle et l'abouchement des vésicules séminales. Il traverse la prostate et se jette dans l'urètre prostatique.

La paroi est faite d'un épithélium cylindrique simple sans différenciation apicale, entouré d'une couche de tissu conjonctif fibreux. Ce canal semble n'avoir qu'un rôle vecteur des spermatozoïdes.

## 2.5. L'URÈTRE :

Il comprend trois parties différentes : l'urètre prostatique, membraneux et spongieux.

### 2.5.1 L'URÈTRE PROSTATIQUE :

Sa lumière a une forme de V ouvert à l'arrière. Sur sa



face postérieure fait saillie le veru montanum au niveau duquel débouche l'utricule prostatique. De chaque côté sont visibles les orifices des canaux éjaculateurs et des canaux excréteurs des glandes de la prostate.

L'urètre prostatique est complètement entouré par le stroma de la prostate. Sa paroi est constituée d'un épithélium urinaire (partie proximale) puis cylindrique stratifié (partie distale) reposant sur une lame basale. Il est entouré par un chorion qui se continue avec le stroma prostatique.

### 2.5.2. L'URÈTRE MEMBRANEUX :

Sur 1 cm environ, l'urètre prostatique se continue par l'urètre membraneux qui est tapissé par un épithélium également stratifié cylindrique.

### 2.5.3. L'URÈTRE SPONGIEUX OU PÉNIEN :

Il forme l'axe central du corps spongieux du pénis. Son épithélium est stratifié cylindrique, mais laisse place par endroits à de petites dépressions constituées par une seule couche de cellules à sécrétion muqueuse, formant des glandes intraépithéliales. Du chorion conjonctivo-élastique entoure cet épithélium et renferme des glandes muqueuses extraépithéliales : les glandes de LITTRE. À la partie terminale de l'urètre, l'épithélium devient pavimenteux stratifié non kératinisé.

## C. LES GLANDES GÉNITALES ANNEXES

Les glandes annexées aux voies génitales sont :

- les vésicules séminales
- la prostate
- et les glandes bulbo-uréthrales.

### 1. LES VÉSICULES SÉMINALES :(Fig. 8)

Ce sont des organes sacculaires tortueux, bosselés, allongés. Leur lumière tubulaire est rendue irrégulière par la présence de diverticules latéraux. Les vésicules séminales s'ouvrent avec les canaux déférents dans les canaux éjaculateurs. Leur paroi comporte :

- une muqueuse fortement plissée, faite de nombreux replis primaires qui se ramifient en replis secondaires et tertiaires réalisant un véritable labyrinthe. Il en résulte ainsi de nombreux compartiments qui communiquent avec la lumière bien que certains apparaissent isolés sur les coupes. La muqueuse est faite d'un épithélium simple à cellules cubique à prismatique comportant,

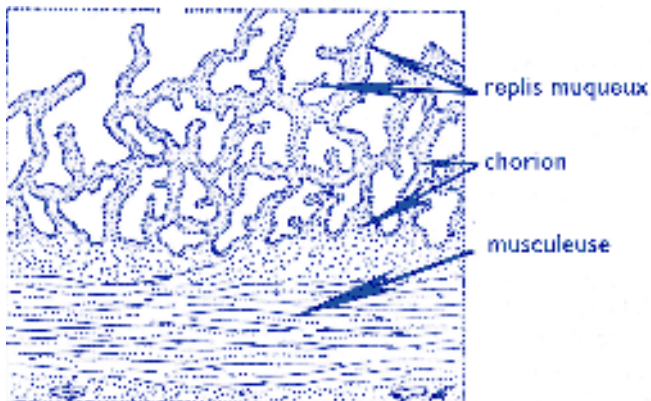


Fig. 8 Architecture de la vésicule séminale

des grains de sécrétion et un pigment jaune. L'épithélium devient parfois pseudo-stratifié quand apparaissent de rares cellules basales. L'épithélium repose sur une lame basale qui le sépare d'un tissu conjonctif lâche.

- une musculature mince faite de fibres musculaires lisses
- une adventice comportant un tissu conjonctif riche en fibres élastiques.

Les vésicules séminales sécrètent un liquide visqueux clair comportant du fructose, leurs sécrétions constituent la majeure partie du volume spermatique éjaculé.

### 2. LA PROSTATE :(Fig.9)

C'est une formation conique entourant l'urètre dès sa sortie de la vessie. Elle est entourée par une capsule fibromusculaire qui envoie des travées dans le corps de la glande. Elle est constituée par une cinquantaine de glandes alvéolo-tubulaires composées possédant chacune son propre canal excréteur qui s'ouvre directement dans l'urètre prostatique ou par l'intermédiaire d'un canal collecteur. Les glandes sont disposées en trois anneaux concentriques :

- un anneau glandulaire périurétral
- un anneau glandulaire moyen
- un anneau glandulaire périphérique

La lumière des tubulo-alvéoles est irrégulière et tapissée par un épithélium simple, prismatique ou cubique selon le degré d'activité de la glande. On peut retrouver dans la lumière des alvéoles des concrétions protéiques disposées en lamelles : les sympexions de Robin ou corps amyliacés. Leur nombre augmente avec l'âge.

Le stroma disposé entre les éléments glandulaires est fait de tissu conjonctif dense contenant de nombreuses cellules musculaires lisses, des capillaires sanguins et des filets nerveux.

La prostate produit un liquide qu'elle stocke puis libère au cours de l'éjaculation. Ce liquide est légèrement alcalin et contient du zinc, des enzymes protéolytiques (phosphatases alcalines, phosphatases acides), de la spermine, de l'acide citrique, et une protéine spécifique de la prostate, la PSA, qui est actuellement utilisée comme marqueur des pathologies de la prostate

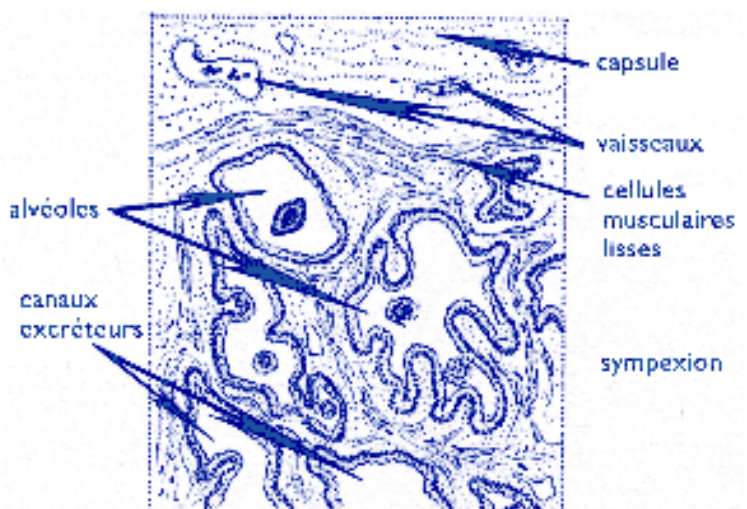


Fig. 9 Architecture de la prostate

La partie craniale de la prostate a tendance à s'hypertrophier avec l'âge (adénome) alors que la partie caudale est plus souvent le siège de cancer.

### 3. LES GLANDES DE COWPER OU GLANDES BULBO-URETHRALES :

Ces glandes ont la taille et la forme d'un petit pois et sont branchées sur l'urètre membraneux. Elles sont entourées d'une capsule d'où se détachent des cloisons divisant la glande en lobules. Ces cloisons sont faites de tissu conjonctif comportant de nombreuses fibres élastiques et des fibres musculaires.

La partie sécrétoire se présente sous forme de tubulo-alvéoles dont la lumière est bordée par un épithélium cylindrique composé de cellules muqueuses.

Les canaux excréteurs sont faits d'un épithélium pseudostratifié pouvant contenir des cellules muqueuses. Un stroma conjonctif entoure l'ensemble de ces glandes. Les glandes de Cowper sécrètent un liquide clair muqueux.

## D. LE PÉNIS

C'est un organe génito-urinaire, il a un double rôle : c'est l'organe de la copulation et il intervient dans la miction. Il est recouvert par une peau fine qui se continue par un tissu conjonctif lâche appelé le dartos renfermant quelques cellules musculaires lisses longitudinales. Il comporte l'urètre pénien (voir ci-dessus) et les corps érectiles (Fig. 10). Ces corps érectiles sont au nombre de trois :

- un corps spongieux : c'est un corps érectile médian impair entourant l'urètre pénien.
- 2 corps caverneux situés au-dessus du corps spongieux.

Chacun de ces corps érectiles est entouré par un tissu fibroélastique formant une albuginée. L'ensemble des trois corps érectiles est enveloppé par une couche fibroélastique commune, le fascia pénien.

Les corps érectiles sont formés de trois constituants principaux :

- Un squelette conjonctif : formé d'une enveloppe ex-

terne, l'albuginée d'où émanent de très nombreuses cloisons. Le squelette caverneux est très abondant et riche en fibres de collagène à disposition particulière. Il peut supporter des pressions importantes sans se déformer du fait de la présence de fibres élastiques. Le squelette spongieux est beaucoup plus fin et distensible du fait de sa richesse en fibres élastiques.

- Un muscle lisse particulier : les fibres musculaires très nombreuses s'insèrent sur ce squelette conjonctif et sont assimilables à un véritable muscle lisse autonome.
- Des aréoles vasculaires : formées par une couche de cellules endothéliales, reposant sur une lame basale. Ces aréoles permettent les variations de volume. Les artères et les veines sont munies de dispositifs de blocs permettant l'immobilisation d'une grande quantité de sang dans les aréoles pendant l'érection.

## E. LE SPERME

Le produit de l'éjaculation ou sperme est un mélange de spermatozoïdes et de liquide séminal (provenant des glandes génitales annexes). Le sperme coagule après éjaculation puis se liquéfie au bout de 15 à 60 minutes. Son odeur est caractéristique et sa couleur est jaune pâle. Son analyse se fait en deux étapes, spermogramme et spermocytogramme.

### 1. LE SPERMOGRAMME :

Il se fait sur un sperme frais liquéfié. Les différents paramètres spermiques étudiés sont interprétés selon les normes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 2010) :

**1.1. LE VOLUME DE L'EJACULAT :** est mesuré à l'aide d'une pipette graduée. Un volume normal est  $\geq 1,5$  ml. En cas de diminution du volume spermatique, on parle d'hypoospermie.

**1.2. LA NUMÉRATION DES SPERMATOZOÏDES :** son calcul se fait à l'aide d'une cellule de comptage. La valeur normale est  $> 15$  millions/ml et  $< 200$  millions/ml. En dessous de 15 millions/ml, c'est une oligospermie. En cas d'absence de spermatozoïdes, on parle d'azoospermie.

**1.3. LA MOBILITÉ DES SPERMATOZOÏDES :** elle est évaluée sur une goutte de sperme placée entre lame et lamelle. Quand les spermatozoïdes traversent le champ du microscope, on parle de mobilité progressive, quand ils sont mobiles sur place, on parle de mobilité non progressive.

Dans un sperme normal, au moins 32 % des spermatozoïdes doivent avoir une mobilité progressive.

Une mobilité faible peut être un signe d'hypofertilité, on parle d'asthénospermie.

**1.4. LA VITALITÉ DES SPERMATOZOÏDES :** elle est évaluée sur 100 spermatozoïdes mis en contact avec l'éosine diluée à 5 %. Les spermatozoïdes morts sont colorés en rose et ceux vivants restent incolores. Le pourcentage normal de spermatozoïdes vivants doit être  $\geq 58$  %

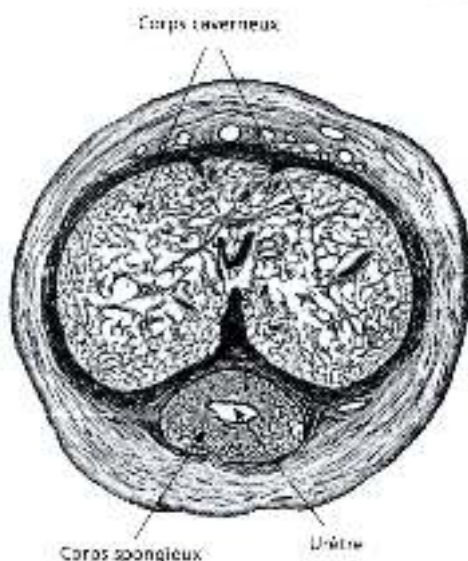


Fig 10 Coupe transversale du pénis



**1.5. LES LEUCOCYTES :** sont présents dans le sperme, mais leur concentration doit être  $\leq 1$  million/ml.

**1.6. LA RECHERCHE D'ANTICORPS :** les auto-anticorps anti-spermatozoïdes peuvent causer l'infertilité en empêchant la reconnaissance entre spermatozoïde et ovocyte.

## **2. LE SPERMOCYTOGRAMME :**

Il se fait sur un frottis de sperme liquéfié fixé puis coloré. Cette technique permet d'évaluer la forme des spermatozoïdes. Au moins 4 % des spermatozoïdes doivent être de forme normale (selon les normes de l'OMS, 2010).

Les anomalies de forme s'appellent des tératospermies.

### **Exemples :**

- tête : volumineuse (macrocéphale), petite (microcéphale), de forme irrégulière.
- flagelle : absent, enroulé sur lui-même, bifide, formant un angle.

Souvent les anomalies sont associées et c'est l'oligoasthénie-tératospermie, signe d'hypofertilité. Cette situation est souvent sans cause organique décelable.

L'azoospermie peut avoir deux origines :

- sécrétoire : absence de production par les testicules.
- excrétoire : due à un obstacle sur les voies génitales. Dans ce cas on peut trouver des spermatozoïdes en amont de l'obstacle, et les utiliser pour réaliser une fécondation in vitro.

## **3. LA CONSERVATION DES SPERMATOZOÏDES :**

La congélation ou la cryoconservation des spermatozoïdes consiste à conserver les gamètes mâles conditionnés dans des paillettes haute sécurité à des températures très basses ( $-196^{\circ}\text{C}$ ) dans l'azote liquide. Cette congélation peut durer plusieurs années. Décongelés, les spermatozoïdes retrouvent leur mobilité et peuvent être utilisés pour des inséminations artificielles ou des fécondations in vitro.

# HISTOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL FÉMININ

## Prérequis

Cours de biologie cellulaire :

- Mitose
- Méiose
- Gamétogenèse.

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire l'architecture générale de l'ovaire
2. Décrire la structure des différents types de follicules
3. Décrire la structure du corps jaune
4. Définir la glande thécale
5. Décrire la structure et la fonction des trompes
6. Décrire la structure et la fonction de l'utérus
7. Décrire les transformations morphologiques de l'endomètre au cours du cycle
8. Décrire les constituants du vagin sur coupe histologique
9. Reconnaître sur lames et sur diapositives les différents organes de l'appareil génital féminin

## PLAN

### A. LES OVAIRES

#### 1. ORGANISATION GÉNÉRALE

- 1.1. La zone corticale
- 1.2. La zone médullaire

#### 2. LES FOLLICULES ÉVOLUTIFS

- 2.1. Les follicules primordiaux
- 2.2. Les follicules primaires
- 2.3. Les follicules cavitaires
- 2.4. Le follicule de De Graaf
- 2.5. Les follicules déhiscent

#### 3. LE CORPS JAUNE

- 3.1. Description
- 3.2. Évolution

#### 4. LES FOLLICULES INVOLUTIFS

- 4.1. Les follicules dégénératifs
- 4.2. Les follicules thécogènes
- 4.3. Les follicules kystiques

#### 5. LA GLANDE THECALE

#### 6. HISTOPHYSIOLOGIE

- 6.1. Notion de chronologie
- 6.2. Les sécrétions endocrines de l'ovaire
- 6.3. Relations ovocyte-milieu extérieur
- 6.4. Contrôle neuroendocrine de l'ovaire

### B. LE TRACTUS GÉNITAL FÉMININ

#### 1. LES TROMPES

- 1.1. Structure
- 1.2. Histophysiologie

#### 2. L'UTÉRUS

- 2.1. Structure
- 2.2. Histophysiologie

#### 3. LE VAGIN

- 3.1. Structure
- 3.2. Histophysiologie

### C. LES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES ET LEURS GLANDES ANNEXES

#### 1. LA VULVE

- 1.1. Le vestibule
- 1.2. Les formations labiales
- 1.3. Les formations érectiles

#### 2. LES GLANDES VULVAIRES

#### 3. HISTOPHYSIOLOGIE

## INTRODUCTION

L'appareil génital féminin comprend (Fig. 1) :

- 2 ovaires, responsables de la production des gamètes femelles et des hormones sexuelles.
- 2 trompes qui captent l'ovocyte et l'acheminent vers l'utérus. Elles sont le lieu de la fécondation et hébergent l'embryon au cours des premiers jours de son développement.
- l'utérus, siège de la nidation. Sa musculature permet, grâce aux contractions des fibres musculaires, l'expulsion du fœtus lors de l'accouchement et la fermeture des vaisseaux après la délivrance (sortie du placenta).
- 1 vagin, organe de la copulation.
- des organes génitaux externes : petites lèvres, grandes lèvres et clitoris.
- des glandes annexes vulvaires : glandes non spécifiques cutanées et glandes spécifiques à la femme (glandes de Bartholin).

Chez la femme en âge de procréation, les sécrétions hormonales ovariennes suivent un cycle de 28 jours (+/- 2 j), c'est le cycle menstruel. Les différents organes de l'appareil génital féminin subissent l'imprégnation hormonale et leur aspect histologique varie en fonction du moment du cycle.

## A. LES OVAIRES

Ce sont, chez la femme adulte, deux organes ovoïdes intra-abdominaux, enveloppés par le péritoine et maintenus en place par des ligaments, en particulier le ligament utéro-ovarien. Ils sont coiffés par le pavillon de la trompe. Ils sont :

- \* lisses et nacrés avant la puberté.
- \* à surface bosselée par les follicules et les corps jaunes chez la femme en période d'activité sexuelle.
- \* blancs, fibreux et à surface irrégulière, après la ménopause. Ces différences d'aspect s'accompagnent d'une différence de taille : 15 à 30 mm de long. 10 à 20 mm de large et 5 à 15 mm d'épaisseur.

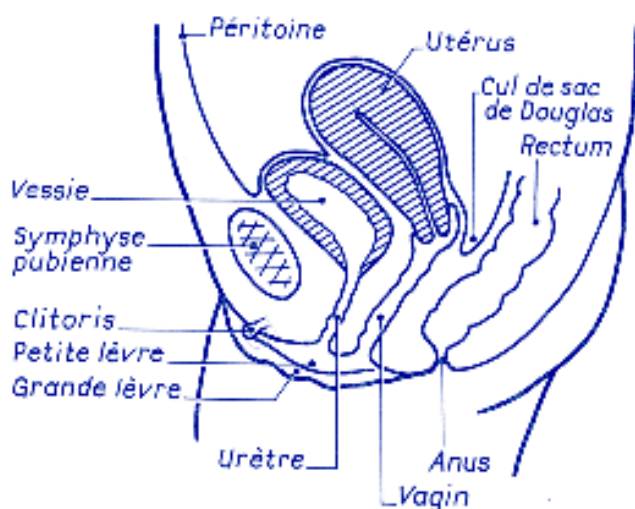


Fig 1 Anatomie de l'appareil génital féminin

## 1. ORGANISATION GÉNÉRALE : (Fig. 2)

On décrit dans l'ovaire : une zone corticale et une zone médullaire (avec un hile).

**1.1. LA ZONE CORTICALE :** d'une épaisseur de 2 à 10 mm, elle est constituée, de l'extérieur vers l'intérieur, de :

**1.1.1. L'épithélium ovarien :** De type cubique simple, ses petites cellules ont un noyau arrondi. Il peut apparaître pavimenteux, en particulier au contact d'un follicule de De Graaf. Il se continue par le mésothélium péritonéal.

**1.1.2. L'albuginée :** C'est un tissu fibreux, mince, de type tissu conjonctif dense non orienté. Une épaisseur anormale de l'albuginée rend l'expulsion de l'ovocyte difficile sinon impossible. C'est une cause d'infertilité primaire (jamais de grossesse) qui réalise un syndrome classique, bien que rare : le syndrome de STEIN-LEVENTHAL.

**1.1.3. Le stroma cortical :** IL est constitué de très nombreux fibroblastes disposés souvent en tourbillons, réalisant un aspect « sarcomatoïde » et remplissant les espaces laissés par les follicules ovariens.

**1.1.4. Les follicules ovariens :** Certains follicules évoluent jusqu'à la maturation, et la ponte ovulaire : ce sont les follicules évolutifs. D'autres arrêtent leur développement puis dégèrent : ce sont les follicules involutifs. Bien que n'aboutissant pas à la libération d'un gamète, les follicules involutifs présentent un intérêt physiologique de par leur sécrétion endocrine.

## 1.2. LA ZONE MÉDULLAIRE :

Elle s'organise en 2 parties :

- une zone superficielle, sous le stroma cortical, formée de tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sinus, à paroi épaisse.

- une zone hilare, ou hile de l'ovaire, fibreuse, dense, présentant des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des cellules endocrines hilaires comparables aux cellules de LEYDIG du testicule, les cellules du hile ovarien.

## 2 LES FOLLICULES ÉVOLUTIFS :

Ce sont des unités morphologiques complexes comportant 2 sortes d'éléments :

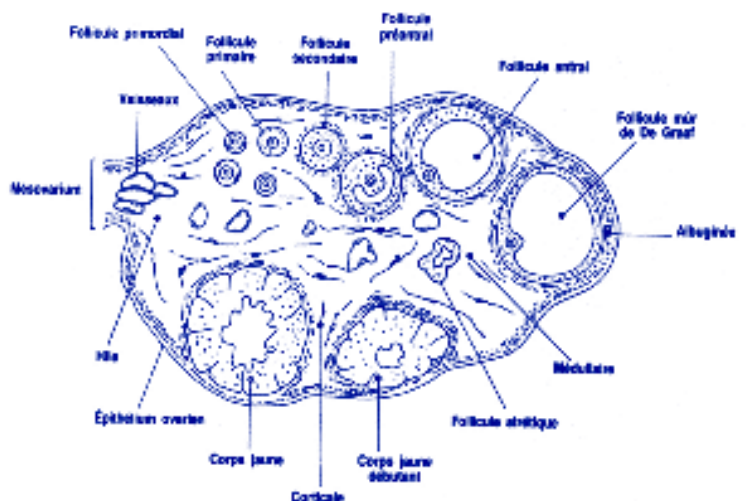


Fig 2 Architecture de l'ovaire

- la cellule sexuelle (de grande taille), correspondant à la fonction exocrine de l'ovaire.
- les cellules de la paroi du follicule, de petite taille, cellules folliculeuses et cellules thécales, correspondant à la fonction endocrine de l'ovaire.

Dans un ovaire adulte, on observe des follicules à différents stades de maturation (Fig. 3).

### 2.1. LES FOLLICULES PRIMORDIAUX :

Ce sont les plus nombreux et les plus petits (30 µm de diamètre, dont 25 µm pour l'ovocyte). Ils sont formés au stade embryonnaire par transformation de l'ovogonie en ovocyte de 1er ordre. La mitose réductionnelle est entamée, mais bloquée au stade diplotène de la prophase méiotique. L'ovocyte I est entouré par une couche de cellules folliculeuses aplaties.

### 2.2. LES FOLLICULES PRIMAIRES :

Certains follicules primordiaux évoluent en follicules primaires. Ils ont alors 50 à 300 µm de diamètre. Les plus jeunes présentent une seule couche de cellules folliculeuses cubiques. On voit apparaître de place en place, à la surface de l'ovocyte et dans le cytoplasme des cellules folliculeuses, des microvillosités et des enclaves lipidiques. L'ovocyte lui-même a augmenté de taille. Il est entouré par la zone pellucide de nature glycoprotéique. Tout autour, les cellules folliculeuses s'organisent en couches dont le nombre augmente avec la taille du follicule primaire. Une membrane, la membrane de

SLAVJANSKI, sépare les cellules folliculeuses du tissu conjonctif environnant.

### 2.3. LES FOLLICULES ANTRAUX :

Ils mesurent de 0,3 à 12 mm de diamètre. Du liquide folliculaire riche en acide hyaluronique est excrété par les cellules folliculeuses, formant de petites cavités entre ces cellules : c'est l'étape préantrale.

Ces cavités confluent et forment une cavité unique, l'antrum folliculaire. L'ovocyte continue d'augmenter de taille, essentiellement par augmentation du cytoplasme. Les cellules folliculeuses se sont multipliées formant la granulosa. La couche en contact avec l'ovocyte est cubique et contient de très nombreuses enclaves lipidiques et des digitations qui traversent la zone pellucide et font contact avec des évaginations du cytoplasme de l'ovocyte par des jonctions de type gap.

En dehors de la membrane de Slavjanski, la thèque interne (cellulaire), et la thèque externe (fibreuse) se développent. La thèque externe est parcourue par de nombreux vaisseaux. La thèque interne sécrète du 17 β-œstradiol. Le liquide folliculaire contient une solution de mucopolysaccharides, d'œstradiol, de collagénase, de facteur de capacitation des spermatozoïdes...

### 2.4. LE FOLLICULE DE DE GRAAF :

IL est très volumineux (12 à 22 mm de diamètre) et fait saillie à la surface de l'ovaire. Il est ainsi bien visualisé à l'échographie. Le point de saillie s'appelle le stigma. À ce niveau, il y a peu de tissu conjonctif et l'épithélium est aminci.

L'ovocyte mesure 150 à 200 µm. Son cytoplasme est très abondant, il est entouré par une zone pellucide épaisse. Les cellules de la granulosa situées autour de l'ovocyte s'organisent en corona radiata et cumulus oophorus. Elles présentent les caractères de cellules synthétisant des polypeptides. La cavité folliculaire est très importante, refoulant les cellules de la granulosa et renferme le liquide folliculaire (3 à 4 ml). Dans la thèque interne apparaissent des vaisseaux. Les cellules thécales présentent les organites nécessaires à la synthèse de stéroïdes : mitochondries à crêtes tubulaires et réticulum endoplasmique lisse très développé.

### 2.5. LES FOLLICULES DÉHISCENTS :

Quelques heures avant l'ovulation, l'ovocyte a repris la méiose, et s'est transformé en ovocyte II avec expulsion du 1er globule polaire. Il commence sa 2e division méiotique, mais reste bloqué en métaphase. La 2e division ne pourra reprendre que si la fécondation a lieu. La rupture du stigma résulte de l'action d'enzymes protéolytiques et d'une réaction inflammatoire locale qui vont fragiliser le tissu conjonctif et l'albuginée en regard du point de rupture de la paroi ovarienne. L'ovocyte II est expulsé bloqué en métaphase de 2e division méiotique, accompagné des cellules du cumulus oophorus. Le reste du follicule de De Graaf, appelé follicule déhiscents subira les transformations suivantes :

- La granulosa et la membrane de Slavjanski se plissent.
- Les cellules de la thèque interne forment des amas.
- Les capillaires sanguins des thèques, de type capillaire sinusoïde, effondrent la membrane de Slavjanski (qui disparaît rapidement), et pénètrent la granulosa.

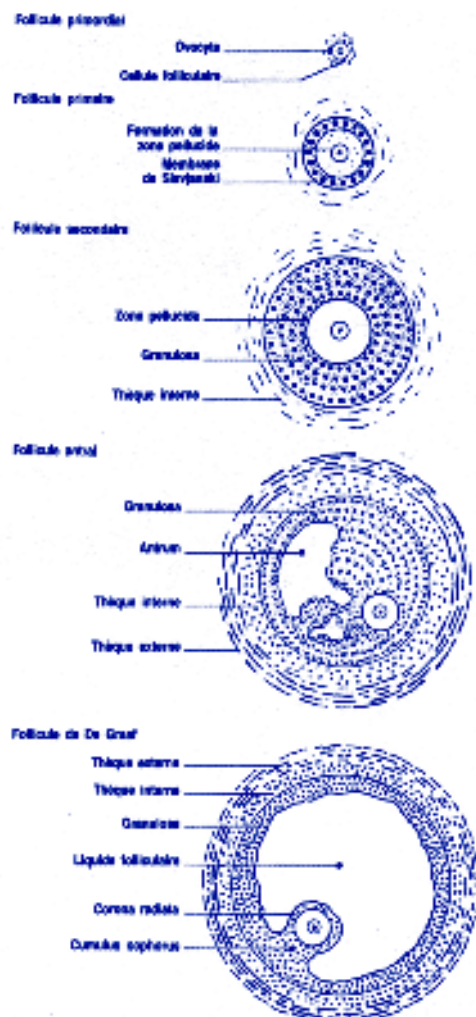


Fig 3 Maturation d'un follicule ovarien

- Le sang libéré par ces capillaires va former le coagulum central qui remplit la cavité, vidée de son liquide folliculaire.

### 3. LE CORPS JAUNE :

**3.1. DESCRIPTION :** Il mesure de 10 à 15 mm de diamètre. Il résulte de la transformation sous l'action de la LH de la paroi folliculaire après l'ovulation. Il est richement vascularisé (capillaires sinusoides) et formé de 2 types de cellules endocrines :

- Les cellules lutéales granuleuses : ce sont les cellules de la granulosa transformées.
- Les cellules lutéales thécales : ce sont les cellules de la thèque interne transformées.

Cette transformation cellulaire est morphologique et fonctionnelle. Les cellules augmentent de taille. Elles sont arrondies ou polygonales, à cytoplasme spumeux et abondant. En ME, elles ont les caractères de cellules stéroïdogènes.

Les deux types cellulaires fabriquent des progestagènes en particulier la progestérone.

### 3.2. ÉVOLUTION DU CORPS JAUNE :

- S'il y a fécondation, le corps jaune, appelé gestatif, augmente de taille, ses cellules deviennent plus volumineuses, et sa vascularisation plus riche. Il persiste pendant 4 à 5 mois, puis commence à involuer. Son apport hormonal est nécessaire au maintien de la grossesse pendant les 2-3 premiers mois, jusqu'à ce que le placenta assure la relève.
- S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune dit progestatif (ou cyclique) involue après 14 jours, mais peut persister encore pendant 1 ou 2 cycles. La dégénérescence débute par une surcharge graisseuse des cellules lutéales. Parfois il se produit d'emblée une transformation fibreuse ou fibrohyaline qui lyse la glande et obstrue les vaisseaux. Il persistera, à la place de chaque corps jaune gestatif ou progestatif, une « cicatrice » fibreuse appelée corpus albicans ou corps blanc.

### 4. LES FOLLICULES INVOLUTIFS :

À un stade quelconque de la maturation folliculaire, l'évolution d'un follicule peut s'arrêter. Le follicule est alors appelé involutif. C'est le sort réservé à plus de 99 % des follicules présents dans les ovaires à la naissance. On décrit plusieurs types de follicules involutifs en fonction de leur aspect et du type de follicule évolutif qui leur a donné naissance (dégénératifs, thécogènes, kystiques).

### 5. LA GLANDE THECALE :

C'est l'ensemble de toutes les théques internes : celles des follicules évolutifs, des corps jaunes des cycles précédents et surtout des follicules involutifs thécogènes. C'est une glande endocrine disséminée dans la zone corticale de l'ovaire.

### 6. HISTOPHYSIOLOGIE :

#### 6.1. NOTION DE CHRONOLOGIE :

À tout moment d'un cycle ovarien, des follicules primordiaux peuvent se transformer en follicules primaires (même avant la puberté, mais la croissance s'arrête avant le stade antral et ils dégèrent). C'est la croissance basale qui est indépendante de FSH-LH.

Les premières étapes, primaire et cavitaire, durent plusieurs mois. Parmi les follicules qui sont devenus cavitaires, un seul, souvent le plus volumineux, pourra donner un follicule de DE GRAAF. La transformation d'un follicule primaire en follicule de De Graaf nécessite 05 jours environ. Parfois deux follicules de De Graaf apparaissent en même temps dans un même ovaire ou un dans chaque ovaire, et expliquent les faux jumeaux.

### 6.2. LES SÉCRÉTIONS ENDOCRINES DE L'OVAIRE :

Les sécrétions endocrines de l'ovaire sont produites par des cellules situées dans les follicules, les corps jaunes, le stroma et le hile. Les cellules des théques internes des follicules (évolutifs et involutifs) et des corps jaunes (actifs et en régression) élaborent des androgènes et des œstrogènes.

En plus des sécrétions stéroïdes, l'ovaire élabore des substances peptidiques qui exercent une régulation paracrine et autocrine sur les follicules. De très nombreuses substances ont été décrites. Nous en citerons quelques-unes : L'activine, l'inhibine, le TGF, l'EGF, l'IGF.

### 6.3. RELATIONS OVOCYTE-MILIEU EXTÉRIEURES :

La membrane pellucide est une zone d'échanges intenses entre ovocyte et cellules de la corona radiata. L'ovocyte reçoit ainsi les nutriments nécessaires à sa croissance et à l'accumulation des réserves. Il reçoit également de nombreux facteurs de régulation qui permettent la poursuite ou le blocage de la méiose.

### 6.4. CONTRÔLE NEUROENDOCRINEN DE L'OVAIRE :

Ce contrôle, complexe, est réalisé essentiellement par le système hypothalamo-hypophysaire avec rétrocontrôle ovarien (cf. cours de physiologie).

## B LE TRACTUS GÉNITAL FÉMININ

Il se compose des trompes, de l'utérus et du vagin.

### 1. LES TROMPES :

Ce sont 2 tubes de 10 à 12 cm de long et de 0,3 à 0,8 cm de diamètre. On y distingue 4 segments différents : le pavillon (avec ses franges), l'ampoule (Fig.4), l'isthme (Fig. 5) et la portion interstitielle.

#### 1.1. STRUCTURE :

##### 1.1.1. La muqueuse :

Elle est formée de nombreux replis qui remplissent la lumière de la trompe. Ces replis, à axe conjonctif grêle et très ramifié, forment une véritable dentelle dans le pavillon et l'ampoule. Ils sont moins nombreux, moins haut et à axe conjonctif épais dans l'isthme et la portion interstitielle. Ils sont recouverts par un épithélium prismatique simple présentant 4 types de cellules :

- des cellules ciliées
- des cellules glandulaires (non ciliées)
- des cellules intercalaires : étroites, sans différenciation particulière, donnant l'impression d'être en voie d'expulsion et correspondent à des cellules en voie de différenciation dans le sens ciliaire ou glandulaire
- des cellules basales : petites et arrondies.



Le chorion est formé d'un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il forme l'axe des replis.

**1.1.2 La musculeuse :** Elle est de plus en plus épaisse du pavillon vers l'isthme. Elle est constituée d'une couche circulaire interne plus ou moins épaisse selon le niveau, et d'une couche longitudinale externe. Les franges tubaires sont dépourvues de fibres musculaires.

**1.1.3. La séreuse :** Elle est conjonctivo-élastique, richement vascularisée et innervée par les systèmes sympathique et parasympathique.

## 1.2. HISTOPHYSIOLOGIE :

### 1.2.1. Rôles de la trompe :

- l'ovule est capté par le pavillon dont les franges coiffent l'ovaire.
- l'ovule et l'œuf fécondé transitent jusqu'à l'utérus grâce aux battements ciliaires de la trompe, au péristaltisme de la musculeuse et à un courant liquidien intratubaire.
- les spermatozoïdes transitent dans la trompe par courant liquidien inversé et bien sûr par leur mouvement propre.
- la survie de l'œuf fécondé est assurée par le liquide tubaire constitué par le mucus des cellules glandulaires de l'épithélium et par transsudation du plasma.

**1.2.2. Influence hormonale :** Les trompes subissent l'influence des hormones ovariennes. La hauteur de l'épithélium varie au cours du cycle : elle est maximale en milieu de cycle. La proportion entre cellules ciliées et

cellules glandulaires varie également au cours du cycle : les cellules ciliées sont plus nombreuses et plus hautes dans la première moitié du cycle ; les cellules glandulaires sont plus nombreuses et plus volumineuses dans la deuxième partie du cycle.

Rappelons qu'un œuf peut s'implanter dans les trompes. C'est le type de grossesse extra-utérine le plus fréquent. Les manifestations cliniques peuvent varier en fonction du segment de la trompe intéressé par la nidation.

## 2. L'UTÉRUS :

C'est un organe ayant la forme d'une pyramide inversée, de 7-8 cm de long et 4-5 cm de large. On y distingue 3 zones : le corps, l'isthme et le col.

### 2.1. STRUCTURE :

#### 2.1.1. Le corps et l'isthme :

**a. La muqueuse utérine ou endomètre :** Chez la femme adulte, sa hauteur est variable en fonction du jour du cycle. Elle est plus épaisse au niveau du corps.

L'épithélium est prismatique simple, constitué de cellules glandulaires non ciliées, de cellules ciliées et de rares cellules intercalaires et basales. Cet épithélium s'invagine dans le chorion sous forme de glandes d'aspect variable selon la date du cycle. Épithélium, glandes et chorion subissent l'imbibition hormonale ovarienne : il s'ensuit des transformations cycliques de la puberté à la ménopause.

L'endomètre est constitué d'une zone profonde, peu épaisse, la couche résiduelle et d'une zone superficielle, la zone fonctionnelle, dont l'épaisseur et l'aspect varient en fonction du jour du cycle (Fig. 6).

- **Période préovulatoire ou phase œstrogénique :** elle se divise en trois phases :

- **phase de desquamation :** du 1<sup>er</sup> au 4<sup>e</sup> jour. La zone fonctionnelle est éliminée, accompagnée d'un saignement : c'est la menstruation. Seule la zone résiduelle persiste.

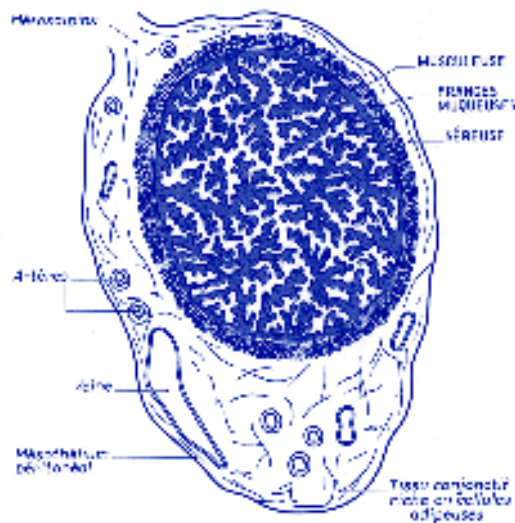


Fig 4 Structure de l'ampoule tubaire

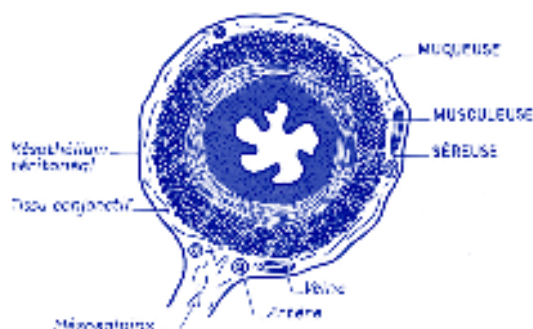


Fig 5 Structure de l'isthme tubaire

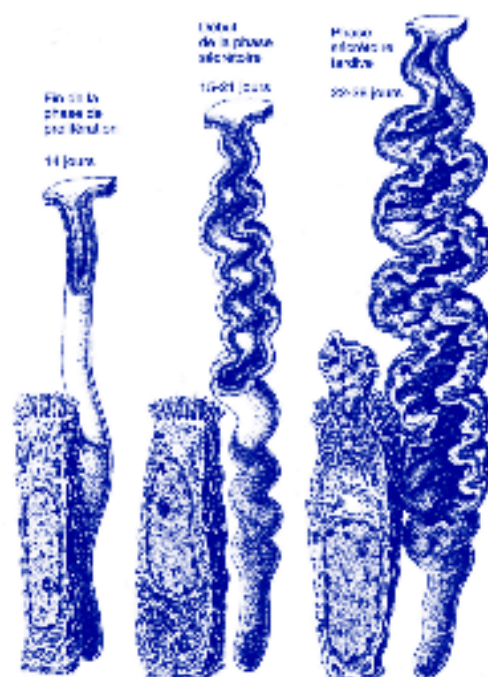


Fig 6 Variations cycliques des glandes endométriales

– **phase de réparation ou de régénération** : du 4<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour. À partir du fond des glandes qui ont persisté dans la zone résiduelle, les cellules se multiplient, prolifèrent, et reconstituent l'épithélium de surface. Ce dernier est d'abord cubique, puis prismatique. Le chorion, tissu conjonctif cellulaire appelé chorion cytotogène, est colonisé par de fins vaisseaux sanguins.

– **phase de prolifération** : du 6<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour : La muqueuse s'épaissit progressivement, jusqu'à atteindre la même épaisseur qu'avant la menstruation. Les glandes s'allongent. Les lumières des glandes sont arrondies et bordées par des cellules à noyau allongé, basal, à cytoplasme sombre, siège de nombreuses mitoses. Ces glandes deviennent nombreuses et légèrement ondulées à la fin de cette période. De petits vaisseaux de type artériolaire sont parfois visibles.

• **Période post-ovulatoire ou œstro-progestative** : Elle se divise en 2 phases :

– **phase de sécrétion débutante ou de transformation glandulaire** : du 15<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour. Sous l'influence des sécrétions hormonales, du corps jaune, les glandes utérines se développent énormément, deviennent nombreuses et sinueuses. Les cellules glandulaires ont atteint leur hauteur maximale. Les noyaux, arrondis, sont refoulés au milieu de la cellule par une gouttelette basale, claire, PAS positive : gouttelette de glycogène. Il apparaît un discret œdème du chorion, intéressant la zone jonctionnelle. Les artérioles se développent s'allongent et ébauchent ainsi une disposition hélicoïdale.

– **phase de sécrétion active** : du 22<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour. Les glandes deviennent très sinueuses, très contournées. Leurs parois sont refoulées par des épines conjonctives (fibres de collagène), donnant à la lumière glandulaire un aspect très irrégulier. Leurs lumières, par ailleurs, sont larges. Les noyaux des cellules glandulaires reviennent en position basale, du fait que la gouttelette glycogénique passe au pôle apical de la cellule.

Le chorion s'enrichit en œdème. Les cellules du chorion qui étaient fusiformes, deviennent arrondies, globuleuses et chargées de glycogène. Elles prennent ainsi un aspect déciduiforme rappelant les cellules déciduales de la grossesse. Les artérioles se spiralisent par allongement plus important que la hauteur de l'endomètre (environ 10 à 15 fois l'épaisseur de l'endomètre).

Avant la puberté, la muqueuse est mince. Ses glandes sont à peine ébauchées, il n'y a aucune variation morphologique cyclique. Après la ménopause, la muqueuse s'atrophie. Le nombre des glandes se réduit progressivement au fur et à mesure de l'atrophie de l'endomètre.

**b. La musculuse ou myomètre** : Le myomètre est épais et constitué de fibres musculaires lisses disposées en faisceaux entrecroisés dans différentes directions. Dans un même faisceau, les fibres s'entrecroisent également. Il s'agit d'un muscle plexiforme. Entre les faisceaux musculaires se disposent des lames conjonctivo-élastiques associées à de nombreux vaisseaux sanguins à média relativement mince.

**c. la séreuse – l'adventice** : L'utérus est séparé de la vessie par une adventice. Le reste est recouvert par la sé-

reuse péritonéale. Cette dernière fait suite à la séreuse qui recouvre la face supérieure de la vessie. En arrière de l'utérus, elle se continue avec le cul-de-sac de Douglas.

**2.1.2. Le col (Fig. 7)** : Il est constitué d'une muqueuse, d'une musculuse peu développée et d'une tunique conjonctive. On distingue :

**a. L'endocol** : Il est constitué par un conduit, le canal endocervical bordé par un épithélium prismatique simple, à cellules mucipares. Cet épithélium s'invagine dans le chorion sous-jacent, formant des glandes mucipares tubuleuses ramifiées. Parfois on retrouve au niveau du chorion, des dilatations glandulaires kystiques remplies de mucus, les œufs de NABOTH. Le chorion est riche en fibres élastiques (rôle lors de l'accouchement). Le tissu musculaire y est peu développé par rapport au myomètre.

**b. L'exocol** : C'est la portion du col visible lors d'un examen gynécologique. Il est recouvert par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé très riche en glycogène.

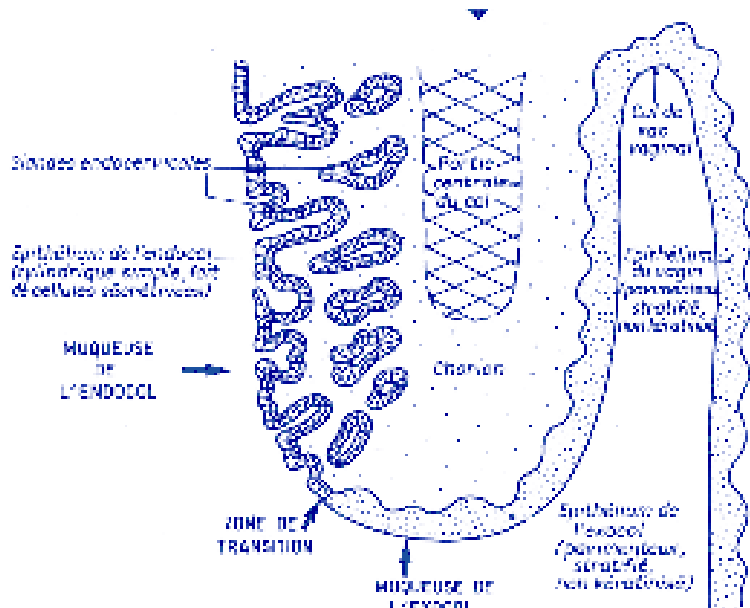
**c. La zone jonctionnelle** : C'est une ligne virtuelle située à la jonction entre muqueuses exo et endocervicales (passage brutal d'un épithélium à l'autre). Cette zone est intéressante en pathologie, car c'est souvent le lieu de naissance des cancers.

## 2.2. HISTOPHYSIOLOGIE :

### 2.2.1. L'endomètre :

**a. La nidation** : À chaque cycle l'endomètre se prépare à recevoir un éventuel œuf (artérioles, œdème, accumulation de glycogène...). Au 21<sup>e</sup> jour, la muqueuse est prête à la nidation. Si cette dernière ne se fait pas, à la fin du cycle, on assiste au phénomène de la menstruation.

**b. La menstruation** : C'est le rejet à l'extérieur du vagin, d'un liquide noirâtre, d'un volume de 40 ml environ, constitué de sang incoagulable et de débris de l'endomètre. La menstruation dure 3 à 6 jours et est plus abondante les premiers jours. L'endomètre ne se détruit pas



**Fig 7 Structure du col de l'utérus**

d'emblée dans sa totalité, mais par petites zones. Des substances fibrinolytiques produites par l'endomètre rendent le sang incoagulable. Les mécanismes de la menstruation sont doubles :

- généraux ou hormonaux : C'est la chute simultanée des œstrogènes et de la progestérone à la fin du cycle, qui provoque la menstruation.
- locaux :
  - vasculaires : la chute hormonale entraîne une vasoconstriction des artérioles spiralées, provoquant des ischémies (anoxies) localisées, qui aboutissent à une nécrose (mort des cellules) de l'endomètre par petites zones.
  - cellulaires : par production de prostaglandines qui entraînent une vasoconstriction ou bien une activation des lysosomes et de leurs enzymes protéolytiques dans les cellules glandulaires, entraînant leur autolyse.

**2.2.2. Le myomètre :** Il joue un rôle très important au cours de l'accouchement par les contractions de ses cellules musculaires lisses : expulsion du fœtus puis du placenta, puis contraction permanente pour clamper (fermer) les vaisseaux.

**2.2.3. L'endocol :** Le mucus des glandes endocervicales s'associe aux sécrétions tubaires et utérines pour former la glaire cervicale. Cette glaire cervicale est un milieu idéal pour la viabilité des spermatozoïdes, en particulier pour leur protection vis-à-vis du milieu vaginal, acide. Son aspect varie au cours du cycle : autour de la période d'ovulation, la glaire est fluide, claire, abondante et se laisse facilement traverser par les spermatozoïdes ; sinon elle est plus épaisse et peu perméable. Pendant la gestation, la glaire, non stérile, obstrue le canal cervical, isolant la cavité utérine du milieu extérieur formant le bouchon muqueux. La capacitation du spermatozoïde débute lors de la traversée de la glaire cervicale.

**2.2.4. L'exocol :** L'épithélium pavimenteux stratifié joue un rôle protecteur.

### 3. LE VAGIN :

Sa paroi est constituée de 3 tuniques concentriques, une muqueuse, une musculuse et une adventice.

#### 3.1. STRUCTURE :

##### 3.1.1. La muqueuse :

Son épithélium est de type malpighien. On y distingue une couche basale, une couche intermédiaire faite de nombreuses couches de cellules à cytoplasme clair et une couche superficielle faite de cellules aplaties à cytoplasme très clair et à noyau pycnotique. Les cellules se chargent en glycogène au fur et à mesure de leur ascension. Elles desquament à la surface et s'accumulent dans les culs-de-sac du vagin. On peut ainsi facilement prélever ces cellules et réaliser des frottis vaginaux qui renseignent sur l'état hormonal de la femme et peuvent permettre de dépister une cancérisation.

Le chorion est formé de tissu conjonctif dense, riche en fibres de collagène et élastiques, on y rencontre de nombreux vaisseaux de grand calibre et des cellules de défense.

##### 3.1.2. La musculuse :

Les cellules musculaires lisses forment deux plans plus ou moins imbriqués, réalisant un aspect plexiforme.

Près de l'orifice externe, s'y ajoutent des fibres musculaires striées qui font partie des muscles du périnée.

##### 3.1.3 L'adventice :

Elle est mal individualisée, renfermant des fibres élastiques, de nombreux vaisseaux et des adipocytes.

#### 3.2. HISTOPHYSIOLOGIE :

##### 3.2.1. Rôle mécanique :

Lors de l'acte sexuel, il se produit une congestion vasculaire avec dilatation intense des plexus veineux, et une transsudation séreuse qui, avec les sécrétions muqueuses des glandes de l'endocol et de Bartholin (cf. ci-dessous), contribuent à la lubrification du vagin.

Lors de l'orgasme, les contractions musculaires favorisent l'ascension rapide des spermatozoïdes.

Lors de l'accouchement, la paroi du vagin se distend pour laisser passer le nouveau-né.

##### 3.2.2. Explorations vaginales utilisées en clinique :

- **pH vaginal :** Les cellules vaginales synthétisent du glycogène qui s'accumule à différents niveaux de l'épithélium. Les enzymes du bacille de Doderlein, hôte habituel de la cavité vaginale, dégradent le glycogène en acide lactique. Cet acide lactique participe au maintien de l'acidité vaginale (pH 4-5 en dehors des règles, 5-6 pendant les règles).

- **Frottis vaginaux :** Les cellules vaginales sont prélevées par raclage du cul-de-sac postérieur du vagin à l'aide d'une spatule. Puis elles sont étalées sur lame, fixées, colorées par la coloration de PAPANICOLAOU et observées au microscope.

On pourra caractériser les :

- **cellules des couches basales :** petites, à cytoplasme basophile et à noyau arrondi, volumineux, mais à chromatine fine.

- **cellules des couches intermédiaires :** de grandes tailles souvent un peu pliquées, à cytoplasme faiblement basophile et à noyau arrondi, petit, mais non pycnotique.

- **cellules superficielles :** de grandes tailles, à cytoplasme éosinophile (acidophile) et à noyau pycnotique.

On peut déterminer :

- **le pourcentage des cellules acidophiles** (index acidophilique).

- **la teneur en glycogène des cellules** (index glyco-génique). Le frottis vaginal donne une idée de l'état hormonal de la femme, car l'aspect du frottis varie en fonction de l'imprégnation hormonale : une imprégnation œstrogénique se traduira par l'abondance de cellules superficielles ; une imprégnation progestéronique, par l'abondance de cellules intermédiaires pliquées (ex. : frottis de grossesse).

À la ménopause, l'épithélium vaginal s'amincit et les frottis vaginaux se caractériseront par la présence de cellules basales, uniquement. On parle d'aspect de frottis atrophique.

Le même type de frottis peut être réalisé sur l'exocol. Son but est différent : dépistage du cancer du col en recherchant des anomalies nucléaires.

Avec un coton-tige, on peut racler le canal endocervical et réaliser un frottis de l'endocol à la recherche d'un cancer à ce niveau ou d'un cancer de l'endomètre qui a envahi l'endocol.

## C LES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES OU VULVE ET LEURS GLANDES ANNEXES

### 1. LA VULVE :

elle est formée par :

#### 1.1. LE VESTIBULE :

C'est un espace correspondant à l'orifice génital externe situé entre les petites lèvres. On y trouve, d'arrière en avant : l'hymen (fine membrane perforée), le méat urétral et l'appareil clitoridien. Le vestibule est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, reposant sur un chorion riche en fibres élastiques et en vaisseaux.

#### 1.2. LES FORMATIONS LABIALES :

##### 1.2.1. Les petites lèvres :

Ce sont des replis formés d'une lame fibroélastique (homologue de l'hypoderme) riche en vaisseaux, en filets nerveux et en récepteurs sensitifs (Krause, Meissner, cf. Thème 11) dont les deux faces sont recouvertes par l'épiderme. L'épithélium est de type malpighien épais, souvent riche en pigments. Dans le derme, très papillaire, dépourvu de poils, on retrouve de très nombreuses et très petites glandes rappelant les glandes sébacées.

##### 1.2.2 Les grandes lèvres :

Homologues du scrotum, elles bordent la vulve. Ce sont des replis cutanés possédant un axe conjonctivo-adipeux important (hypoderme hypertrophié) recouvert d'un derme fibroélastique bien vascularisé, avec de gros poils, des glandes sébacées et sudoripares apocrines, et d'un épiderme, souvent pigmenté, s'étendant sur les deux faces. On y trouve des fibres musculaires lisses.

### 1.3. LES FORMATIONS ÉRECTILES :

#### 1.3.1. Le clitoris :

Il comprend deux parties essentielles :

- **le gland clitoridien** : revêtu d'un épiderme épais à couches superficielles minces, reposant sur un derme papillaire renfermant de nombreuses glandes rappelant les glandes sébacées et des récepteurs sensitifs.
- **les corps caverneux** : sont comparables à ceux du pénis. Le stroma est formé de vastes lacunes vasculaires ou aréoles, séparées les unes des autres par des cloisons conjonctives et quelques fibres musculaires lisses.

**1.3.2 Deux bulbes vestibulaires** : Ils bordent en profondeur l'orifice vaginal. L'épithélium est de type malpighien non kératinisé. Le conjonctif renferme de nombreuses petites glandes vestibulaires.

### 2. LES GLANDES VULVAIRES :

Ce sont les glandes bulbo-vaginales de Bartholin, lobulées, tubuloacineuses à épithélium cubique. Le canal excréteur débouche dans le sillon qui sépare les petites lèvres de l'hymen.

### 3. HISTOPHYSIOLOGIE :

Toutes les formations érectiles deviennent turgescentes au moment de l'acte sexuel, mais n'atteignent pas la turgescence du pénis, car elles contiennent peu de fibres musculaires. Les glandes de Bartholin sont hormonodépendantes : rudimentaires avant la puberté, développées pendant la période génitale active, elles régressent à la ménopause. Le liquide qu'elles sécrètent est filant, visqueux, muqueux et colorable au mucicarmin. Il est sécrété en abondance au moment du rapprochement sexuel, et il permet la lubrification de la portion initiale des voies génitales.

## TESTS D'ÉVALUATION

**1.** Soient les structures suivantes représentées par des lettres. Attribuer à chacune le ou les chiffres correspondant à son épithélium

- A. Vagin
- B. Exocol
- C. Endocol
- D. Endomètre

- 1. Épithélium pavimenteux stratifié kératinisé
- 2. Épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé
- 3. Épithélium prismatique simple
- 4. Épithélium pavimenteux simple
- 5. Épithélium stratifié cylindrique.

Réponse :

- A
- B
- C
- D

---

---

---

---

**2.** Attribuer à chacune des phases du cycle endométrial (représenté par des chiffres) les caractéristiques structurales correspondantes (représentées par des lettres).

1-Phase de prolifération glandulaire

---

2-Phase de sécrétion débutante

---

3-Phase de sécrétion active

---

- A- Gouttelette glycogénique basale
- B- Gouttelette glycogénique apicale
- C- Épines conjonctives
- D- Glandes sinueuses
- E - Lumière glandulaire régulière
- F- Oedème
- G- Artérioles spiralées

**3.** Les œufs de Naboth sont des dilatations kystiques des glandes de :

- A- Bartholin
- B- L'endomètre
- C- L'endocol

Proposition(s) exacte(s) :

---

**4.** Un frottis à forte imprégnation œstrogénique renferme :

- A- Plus de cellules superficielles que de cellules intermédiaires
- B- Plus de cellules intermédiaires que de cellules superficielles
- C- Une même proportion de cellules basales, de cellules intermédiaires et de cellules superficielles
- D- Des cellules basales

Proposition(s) exacte(s) :

---



# EMBRYOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL

## Prérequis

Embryologie de l'appareil urinaire (Thème 10).

## Les objectifs éducationnels

1. Décrire le développement normal des gonades.
2. Décrire le développement normal des voies génitales.
3. Décrire le développement normal des organes génitaux externes.
4. Décrire les malformations les plus importantes de l'appareil génital en précisant les mécanismes de ces malformations.
5. Reconnaître sur lames et sur diapositives les gonades et les canaux de Wolff et de Müller.

## PLAN

1.	INTRODUCTION
2.	DÉVELOPPEMENT DES GONADES
2.1.	Stade indifférencié
2.2.	Différenciation testiculaire
2.3.	Différenciation ovarienne
2.4.	Migration des gonades
3.	DÉVELOPPEMENT DES VOIES GÉNITALES
3.1.	Stade indifférencié
3.2.	Développement des voies génitales masculines
3.3.	Développement des voies génitales féminines
4.	DÉVELOPPEMENT DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES
4.1.	Stade indifférencié
4.2.	Développement des organes génitaux masculins
4.3.	Développement des organes génitaux féminins
5.	MALFORMATIONS CONGÉNITALES
5.1.	Malformations de l'appareil génital à caryotype anormal
5.2.	Malformations de l'appareil génital à caryotype normal

### 1. INTRODUCTION :

- Le sexe génétique d'un embryon est déterminé au moment de la fécondation par la nature du chromosome sexuel du spermatozoïde qui féconde l'ovocyte, mais l'appareil génital n'acquiert son caractère sexué qu'à partir de la **7<sup>e</sup> semaine de la vie intra-utérine**.
- Au début du développement, aucune différence morphologique n'est décelable entre les deux sexes ; c'est le stade indifférencié. Ultérieurement, la différenciation sexuelle touche successivement les trois parties de l'appareil génital : les gonades, les voies génitales et les organes génitaux externes. Tous les trois passent par un **stade indifférencié**.

- Il est à noter que le développement de l'appareil génital est étroitement lié à celui de l'**appareil urinaire** et par conséquent, la découverte d'une malformation génitale doit faire rechercher une malformation urinaire et vice-versa.

### 2. DÉVELOPPEMENT DES GONADES :

#### 2.1. STADE INDIFFÉRENCIÉ :

Les gonades se développent à partir de 2 ébauches : les cellules germinales primordiales et les crêtes génitales. **Les cellules germinales primordiales ou gonocytes primordiaux** apparaissent précocement chez l'embryon

humain vers les 3<sup>ème</sup>-4<sup>ème</sup> semaines, dans le mésoderme de la vésicule vitelline près du diverticule allantoïdien (Fig.1).

Entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaine, les gonocytes migrent vers le corps de Wolff, le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur. Deux mécanismes interviennent dans cette migration : d'une part le mouvement amiboïde des gonocytes et, d'autre part, la délimitation de l'embryon. L'arrivée des gonocytes de la 5<sup>ème</sup> à la 6<sup>ème</sup> semaine, induit formation d'une paire de **crêtes génitales**. Celles-ci sont dues à la prolifération de l'épithélium cœlomique qui recouvre le bord antéro-interne du corps de Wolf et du mésenchyme sous-jacent. Les crêtes génitales se développent de part et d'autre du mésentère dorsal et font saillie dans la cavité cœlomique.

Les cellules épithéliales se multiplient et entourent les cellules germinales. L'ensemble forme les **cordons sexuels primordiaux** qui restent en connexion avec la surface épithéliale et s'étendent vers le centre de la gonade.

À ce stade, on ne peut différencier la gonade mâle de la gonade femelle, c'est **le stade de gonade indifférenciée**.

**N.B.** Si les cellules germinales n'atteignent pas les crêtes génitales, les gonades ne se développent pas (rôle inducteur des cellules germinales sur la genèse de l'ovaire et du testicule). Il en est de même, si les cordons sexuels primordiaux ne se développent pas autour des cellules germinales primordiales.

## 2.2. DIFFÉRENCIATION TESTICULAIRE (Fig. 2) :

La différenciation testiculaire commence à la 7<sup>ème</sup> semaine. Elle est conditionnée par la présence du chromosome Y. Un gène localisé sur le bras court du chromosome Y appelé SRY (cf. cours de génétique) qui, avec l'action d'autres gènes portés par des autosomes et des gonosomes, provoque le développement dans le sens masculin.

Les cordons sexuels primordiaux s'allongent vers la région centrale de la gonade et forment des cordons pleins qui se canaliseront à la puberté en tubes séminifères. Du côté du mésonéphros, les cordons sexuels s'anastomosent et forment le rete testis qui se canalise à la puberté. Le rete testis se connecte avec les 5 à 12 tubes mésonéphrotiques qui persistent en face de la gonade.

Le tube séminifère plein comporte deux types cellulaires : les cellules de l'épithélium cœlomique qui forment les cellules de Sertoli et les cellules germinales primitives appelées à ce stade spermatogonies. Elles se divisent activement, mais n'entament pas leur méiose qu'à la puberté avec le démarrage de la spermatogenèse. (de la 6<sup>ème</sup> semaine de la vie embryonnaire à la puberté).

Le mésenchyme situé entre les tubes séminifères forme le tissu interstitiel (tissu conjonctif, capillaire) où se différencient des cellules de Leydig qui assurent la sécrétion endocrine du testicule.

Une épaisse capsule fibreuse, l'albuginée, apparaît en périphérie de la gonade. L'albuginée émet des cloisons qui compartimentent la gonade en lobules renfermant les tubes séminifères. L'épithélium cœlomique qui revêt la gonade se différencie en feuillet viscéral de la vaginale. La gonade se détache progressivement du mésonéphros en régression.

## 2.3. DIFFÉRENCIATION OVARIENNE (Fig. 3) :

La différenciation de l'ovaire est plus tardive et plus lente. Elle commence à la 8<sup>ème</sup> semaine en l'absence du chromosome Y et/ou de SRY.

Les cordons sexuels primordiaux dégénèrent. L'épithélium superficiel de la crête génitale prolifère et donne ainsi naissance à des cordons sexuels secondaires qui pénètrent dans le mésenchyme sous-jacent. Dans la zone périphérique, ces cordons sexuels se développent se différencient en cellules folliculeuses alors qu'ils dégénèrent dans la zone centrale donnant la médullaire de l'ovaire. Au fur et à mesure que ces cordons se développent, ils entourent les cellules germinales primordiales qui se transforment en **ovogonies**. Ces ovogonies se multiplient par mitoses et à partir du troisième mois, se différencient en **ovocytes I** qui entament la première division de la méiose. Au début du 5<sup>ème</sup> mois, commence le phénomène de dégénérescence qui se continuera tout au long de la vie intra-utérine et après la naissance. Le nombre de cellules germinales atteint ainsi :

- au 2<sup>ème</sup> mois : 60 000
- au 5<sup>ème</sup> mois : 6 millions
- à la naissance : 0.5 à 1 million
- à 20 ans : 200 000
- à 40 ans : 10 000
- à la ménopause : <100

Un stock non renouvelable de cellules germinales se constitue ainsi au cours de la vie intra-utérine. Aucune ovogonie ne se forme après la naissance.

Vers le 7<sup>ème</sup> mois de la vie intra-utérine, tous les ovocytes I qui ont échappé à la dégénérescence parviennent à la prophase I, mais s'arrêtent au stade diplotène jusqu'à la puberté. Ce blocage est dû aux cellules folliculeuses issues de la fragmentation des cordons sexuels, isolant les ovocytes au sein de follicules ovariens dits primordiaux. Progressivement, l'ovaire se sépare du mésonéphros en régression, et reste suspendu par son propre méso : le mésoovarium.

## 2.4. MIGRATION DES GONADES :

### 2.4.1. MIGRATION TESTICULAIRE (Fig. 4) :

Les testicules formés dans l'abdomen commencent leur migration au cours du 3<sup>ème</sup> mois vers le canal inguinal, pour se loger définitivement dans les bourses aux alentours de la naissance. Cette descente se fait en deux phases successives : phase intra-abdominale et la phase inguinoscrotale. Les androgènes et les hormones pituitaires semblent jouer un rôle important dans la seconde phase de migration. (En cas de déficit en testostérone ou en récepteurs androgéniques, la descente testiculaire s'arrête au niveau inguinoscrotal).

Le testicule entraîne avec lui dans sa descente un repli péritonéal, le canal péritonéo-vaginal qui s'oblitére par la suite, excepté dans sa portion distale, formant la vaginale.

### 2.4.2. MIGRATION OVARIENNE :

Primitivement situé dans la région lombaire, l'ovaire migre pour se placer dans la région pelvienne.

### 3. DÉVELOPPEMENT DES VOIES GÉNITALES :

#### 3.1. STADE INDIFFÉRENCIÉ :

Jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine, les voies génitales sont communes aux deux sexes, représentées par deux paires de conduits, deux canaux de Wolff et deux canaux de Müller. Les canaux de Wolff s'étendent des corps de Wolff au cloaque et reçoivent à leur partie supérieure les tubules mésonéphrotiques. La progression du canal de Wolff induit celle du canal de Müller homolatéral.

Les canaux de Müller apparaissent comme des invaginations longitudinales en doigt de gant de l'épithélium cœlomique. Leurs extrémités céphaliques en forme d'entonnoir s'ouvrent dans la cavité cœlomique. Chaque canal descend parallèlement et en dehors du canal de Wolff dans son tiers supérieur avant de le croiser ventralement, et de joindre sur la ligne médiane son homologue controlatéral. Les deux canaux de Müller accolés sont d'abord séparés par une cloison, le **septum utéro-vaginal** qui disparaît par la suite. Il se constitue ainsi un canal médian, le **canal utéro-vaginal**. Son extrémité caudale pleine atteint la portion postérieure du sinus urogénital. Celle-ci s'épaissit en regard pour former une saillie, le **tubercule de Müller**, situé entre les orifices d'abouchement des canaux de Wolff.

#### 3.2. DÉVELOPPEMENT DES VOIES GÉNITALES MASCULINES (Fig. 5a et 5b)

La différenciation des voies génitales dépend des sécrétions hormonales gonadiques. Le testicule fœtal sécrète deux hormones :

- **l'hormone antimüllérienne** (A.M.H.), synthétisée par les cellules de Sertoli, entraîne la régression des canaux de Müller ; quelques reliquats persistent et forment l'utricule prostatique (extrémité inférieure des canaux de Müller).
- **La testostérone**, synthétisée par les cellules de Leydig, stimule la différenciation des canaux de Wolff en voies génitales masculines.

Les tubes mésonéphrotiques régressent, sauf ceux situés en face du testicule qui donnent naissance aux canaux efférents dont la connexion avec le futur rete testis s'établit au 3<sup>e</sup> mois. Ces canaux s'ouvrent dans le canal de Wolff qui devient le canal épидидymaire sur une partie de sa longueur. Dans sa partie distale, le canal de Wolff s'entoure d'une gaine épaisse de fibres musculaires lisses (provenant du mésenchyme environnant) et donne naissance au canal déférent. Une évagination latérale de l'extrémité caudale de chaque canal mésonéphrotique constitue une vésicule séminale. La partie du canal de Wolff située entre la vésicule séminale et l'urètre devient le canal éjaculateur.

À l'exception des vésicules séminales, les autres glandes accessoires de l'appareil génital mâle naissent de l'urètre. Le développement des glandes est sous la dépendance de la testostérone et de la dihydrotestostérone.

La prostate se développe à partir de l'urètre prostatique sous forme de bourgeons endodermiques pleins qui s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent. Ces bourgeons se creusent d'une lumière et se différencient pour constituer le revêtement glandulaire de la prostate. Les tissus conjonctif et musculaire de la glande se dé-

veloppent à partir du mésenchyme avoisinant qui aurait une action inductrice sur les cellules glandulaires.

Les glandes de Cowper se développent à partir de l'urètre membraneux qui bourgeonne et forme le revêtement glandulaire, d'origine endodermique ; le mésenchyme avoisinant donnera naissance au tissu conjonctif de la glande.

#### 3.3. DÉVELOPPEMENT DES VOIES GÉNITALES FÉMININES (Fig. 6 et 7)

Chez l'embryon de sexe féminin, les canaux de Wolff et les tubes mésonéphrotiques régressent, par défaut de sécrétion de testostérone.

Les canaux de Müller se développent en l'absence d'A.M.H. :

- leurs parties craniales, ouvertes dans la cavité cœlomique, forment les pavillons des trompes.
- leurs parties moyennes constituent le reste des trompes.
- leurs parties caudales, fusionnées selon un gradient caudo-céphalique, forment le canal utéro-vaginal qui donne naissance à l'épithélium et aux glandes de l'utérus.

L'épithélium du vagin se développe à partir du sinus urogénital, au contact du tubercule de Muller, qui prolifère et forme une plaque vaginale. Celle-ci s'allonge puis se creuse d'une lumière en communication avec l'orifice du col utérin. Cette canalisation débute à 11<sup>e</sup> semaine et s'achève vers la fin du 5<sup>e</sup> mois. La cavité vaginale reste séparée du sinus uro-génital par une membrane, appelée hymen, constituée par un revêtement épithélial et une mince couche de mésenchyme. Cette membrane se perforé au cours de la période néonatale.

La progression du tissu endodermique en direction céphalique entraîne une métaplasie (transformation) malpighienne de l'épithélium recouvrant la portion distale du canal utéro-vaginal, formant ainsi l'exocol.

Les tissus conjonctifs et musculaires des parois de ces différentes voies génitales se développent à partir du mésenchyme avoisinant.

### 4. DÉVELOPPEMENT DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES :

#### 4.1. STADE INDIFFÉRENCIÉ :

À la 3<sup>e</sup> semaine du développement, des cellules mésenchymateuses issues de la ligne primitive migrent et entourent la membrane cloacale pour former les plis cloacaux.

Ces deux plis fusionnent en avant de la membrane cloacale, au niveau de la ligne médiane, pour constituer le tubercule génital. La membrane cloacale se divise en membrane anale et membrane uro-génitale, les plis se divisent en plis anaux et plis urogénitaux, et délimitent entre eux le périnée. Ultérieurement, ces membranes disparaissent laissant place à l'orifice anal et à la gouttière uro-génitale dont le fond est tapissé d'endoderme. De chaque côté des plis génitaux apparaissent de nouvelles condensations mésenchymateuses constituant les bourrelets génitaux labio-scrotaux.

## 4.2. DÉVELOPPEMENT DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES MASCULINS (Fig. 8) :

La masculinisation des organes génitaux externes est conditionnée par la présence d'androgènes produits par le testicule fœtal à partir du 4e mois.

L'allongement rapide du tubercule génital forme le pénis. Les plis uro-génitaux sont entraînés par cet allongement et forment les bords de la gouttière urétrale. Par la suite, les bords de la gouttière fusionnent et forment l'urètre pénien. Le mésenchyme avoisinant forme les corps érectiles (corps spongieux et corps caverneux). Les bourrelets génitaux croissent l'un vers l'autre et se soudent pour former le scrotum.

## 4.3. DÉVELOPPEMENT DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES FÉMININS (Fig. 9) :

En l'absence d'androgènes, le tubercule génital s'allonge modérément et donne le clitoris. Les plis urogénitaux ne fusionnent pas et forment les petites lèvres tandis que les bourrelets génitaux constituent les grandes lèvres. La gouttière urogénitale reste ouverte à l'extérieur formant le vestibule vulvaire.

## 5. MALFORMATIONS CONGÉNITALES :

### 5.1. MALFORMATIONS DE L'APPAREIL GÉNITAL A CARYOTYPE ANORMAL :

#### 5.1.1. DYSGÉNÉSIES GONADIQUES :

Ces anomalies sont dues à un vice de disjonction des chromosomes sexuels au cours de la gamétogénèse chez un des parents, aboutissant à un caryotype anormal chez l'enfant.

##### a. Syndrome de Turner :

La formule chromosomique la plus fréquente est 45,X. L'absence du chromosome Y fait qu'il n'y a pas de testicule, donc pas de sécrétion androgénique. L'évolution du tractus génital s'effectue dans le sens féminin.

L'absence du 2<sup>e</sup> chromosome X fait que les ovaires soient réduits à de simples bandelettes fibreuses, d'où absence de sécrétion d'œstrogènes. Les voies génitales de type féminin restent infantiles après la puberté.

##### b. Syndrome de Klinefelter :

La formule chromosomique la plus fréquente est 47,XXY. La présence du chromosome Y entraîne la différenciation de la gonade en testicule, mais les testicules sont hypotrophiques et les tubes séminifères ne renferment aucune cellule germinale. Le tissu interstitiel est présent sécrétant des androgènes. Ces hormones entraînent la différenciation des voies génitales masculines, mais ces dernières restent infantiles après la puberté.

#### 5.1.2. Hermaphrodismes vrais :

la similarité du début du développement dans les deux sexes explique la survenue possible d'erreurs de la différenciation sexuelle aboutissant à divers degrés d'ambiguïté sexuelle. L'individu est alors intersexué ou hermaphrodite. L'hermaphrodisme se définit par la coexistence chez un même sujet de tissus testiculaire et ovarien. Le sujet peut avoir :

- un testicule d'un côté et un ovaire de l'autre
  - un ovotestis (gonade mixte) de chaque côté
  - un ovotestis d'un côté et une gonade normale de l'autre
- La nature des conduits génitaux internes et l'aspect des organes génitaux externes sont variables d'un cas à l'autre. Tous les intermédiaires sont possibles entre le type masculin et le type féminin. Ces malformations sont expliquées par des anomalies du caryotype : mosaïque du type 46, XY / 46, XX ou 46, XY/ 45,X (souvent le caryotype est 46, XX et l'état mosaïque ne touche que les populations cellulaires des gonades).

### 5.2. MALFORMATIONS DE L'APPAREIL GÉNITAL A CARYOTYPE NORMAL :

#### 5.2.1. Pseudohermaphrodismes :

Dans ce type d'anomalies, le phénotype est en contradiction avec le génotype et chaque individu possède un seul type de tissu gonadique.

##### a. Pseudohermaphrodisme féminin :

La cause la plus fréquente est l'hyperplasie congénitale de la corticosurrénale. Il s'agit d'une maladie métabolique rare par déficit enzymatique chez des sujets à caryotype normal 46,XX. Durant la vie fœtale, et après la naissance, les corticosurrénales sécrètent une quantité anormale d'androgènes responsable d'une masculinisation des organes génitaux externes à des degrés variables. Mais vagin, utérus et trompes sont présents et normaux. Le diagnostic précoce permet un traitement médical qui peut faire régresser, ou tout au moins stopper, le processus de masculinisation. En l'absence de traitement, le phénotype est masculin.

##### b. Pseudohermaphrodisme masculin :

Il touche les sujets génétiquement mâles chez qui apparaît un certain degré de féminisation

Il peut s'agir d'un déficit d'une enzyme convertissant la testostérone en dihydrotestostérone (la 5  $\alpha$ -réductase). Ils ont des testicules normaux, des voies génitales normales, mais l'aspect des organes génitaux externes à la naissance est féminin.

L'augmentation du taux de testostérone à la puberté peut faire évoluer les organes génitaux dans un sens masculin. Le pseudohermaphrodisme masculin peut être provoqué par un déficit en testostérone. Les testicules ne descendent pas, les dérivés mésonéphrotiques ne se développent pas et les organes génitaux externes sont de type féminin. Puisque la production de testostérone n'augmente pas à la puberté, le phénotype reste féminin.

##### c. Testicule féminisant :

Le sujet a un caryotype normal 46 XY. Les testicules existent et sont fonctionnels. Mais l'absence de réceptivité des organes périphériques aux androgènes fait qu'il n'y a pas de différenciation dans le sens masculin. Le phénotype est de type féminin. Les récepteurs aux hormones peuvent être totalement absents, ou synthétisés en dehors de la période cruciale du processus de différenciation.

#### 5.2.2. Malformations isolées de l'appareil génital masculin : (Fig. 10 et 11)

a. Hypospadias : l'urètre reste ouvert sur la face inférieure du pénis par défaut de soudure des plis urogénitaux.

taux. L'abouchement anormal de l'urètre se situe le plus souvent près du gland.

**b. Épispadias :** l'urètre s'ouvre sur la face supérieure du pénis. Cette anomalie peut s'associer à une exstrophie vésicale et aurait probablement la même étiologie (défaut de mésenchymation).

**c. Défauts de migration des testicules :**

**Cryptorchidie :** Elle est due à un arrêt de migration du testicule le long de son trajet normal. Elle est présente chez 1 à 4 % des garçons à leur naissance, si la migration ne se fait pas spontanément après 6 mois il faut intervenir chirurgicalement. La cryptorchidie augmente le risque de cancer testiculaire et d'infertilité définitive.

**Ectopie testiculaire :** Au cours de sa migration, le testicule dévie de son trajet normal et se situe ainsi dans des emplacements anormaux.

**d. Défauts de fermeture du canal péritonéo-vaginal :**

- **Hernie inguinale :** Elle est due à un défaut de fermeture du canal péritonéo-vaginal laissant le passage à des anses intestinales.

- **Kyste du cordon :** La fermeture du canal péritonéo-vaginal est incomplète, laissant à sa partie moyenne des formations kystiques, avec accumulation de liquide péritonéal.

- **Hydrocèle :** Le canal péritonéo-vaginal reste ouvert à son extrémité abdominale, ne laissant passer que du liquide péritonéal qui s'accumule dans sa partie terminale.

### 5.2.3. Malformations isolées de l'appareil génital féminin (Fig.12)

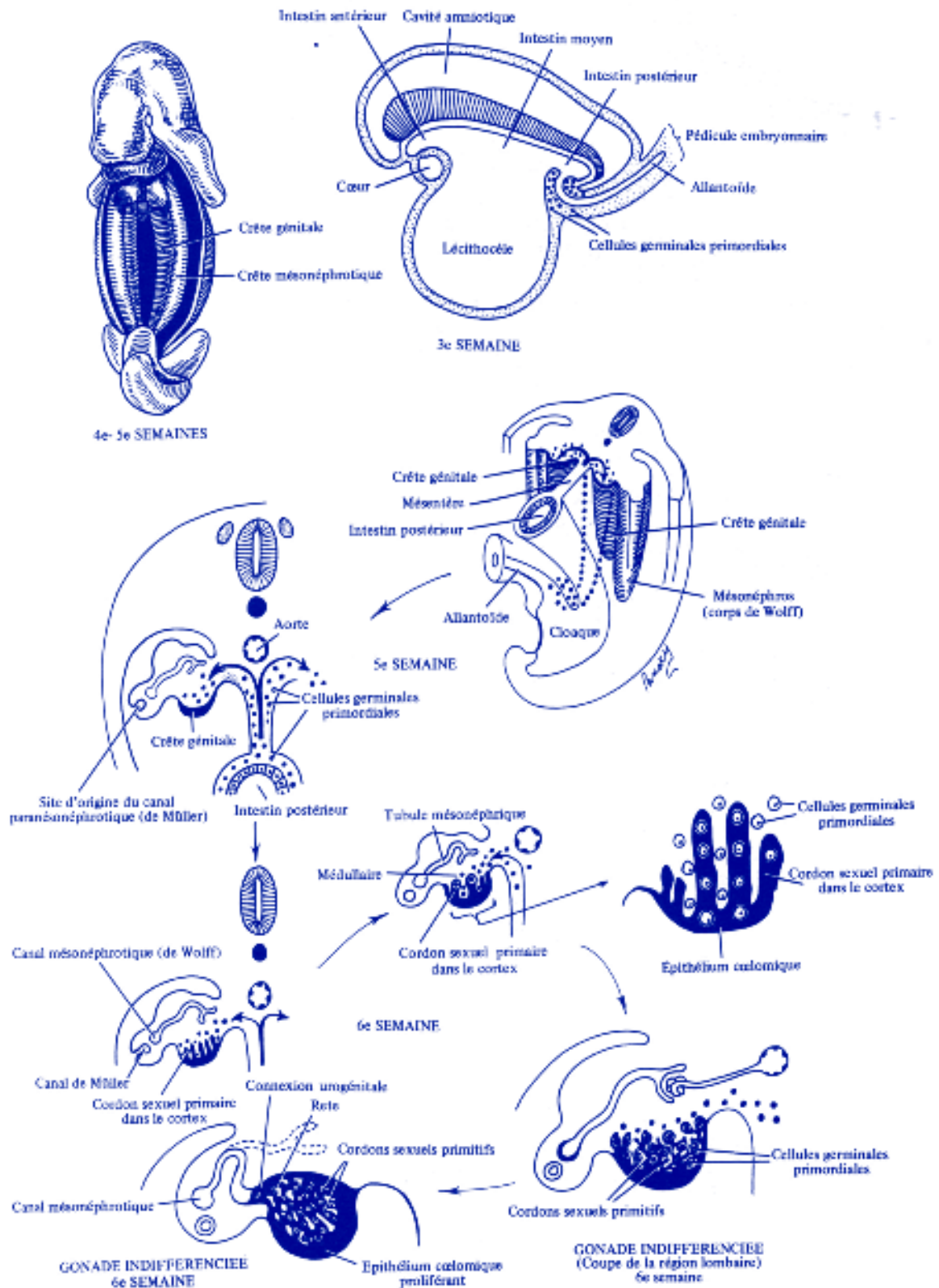
**a. Les malformations utéro-vaginales :** Elles résultent :

- d'un défaut de développement des canaux de Müller et/ou d'un défaut de leur progression vers l'ébauche vaginale :
  - utérus unicorne unicervical
  - atrésie du col
- d'un défaut de fusion partielle ou totale de la terminaison des canaux de Müller :
  - utérus didelphe avec duplication du vagin
  - utérus bicorne bicervical
  - utérus bicorne unicervical
- ou d'un défaut de résorption de la cloison médiane après fusion des deux canaux de Müller réalisant un utérus cloisonné.

**b. Atrésie vaginale :** C'est une malformation due à un défaut de canalisation de la plaque vaginale. Elle peut être totale ou partielle.

**c. Hydrocolpos congénital :** C'est une malformation rare, due à une atrésie vaginale partielle et à une accumulation de sécrétions muqueuses (stimulées par les œstrogènes maternels). Il en résulte une distension du col utérin et de la partie restante du vagin.





**Fig 1 Migration des cellules germinales primordiales et formation des gonades indifférenciées**

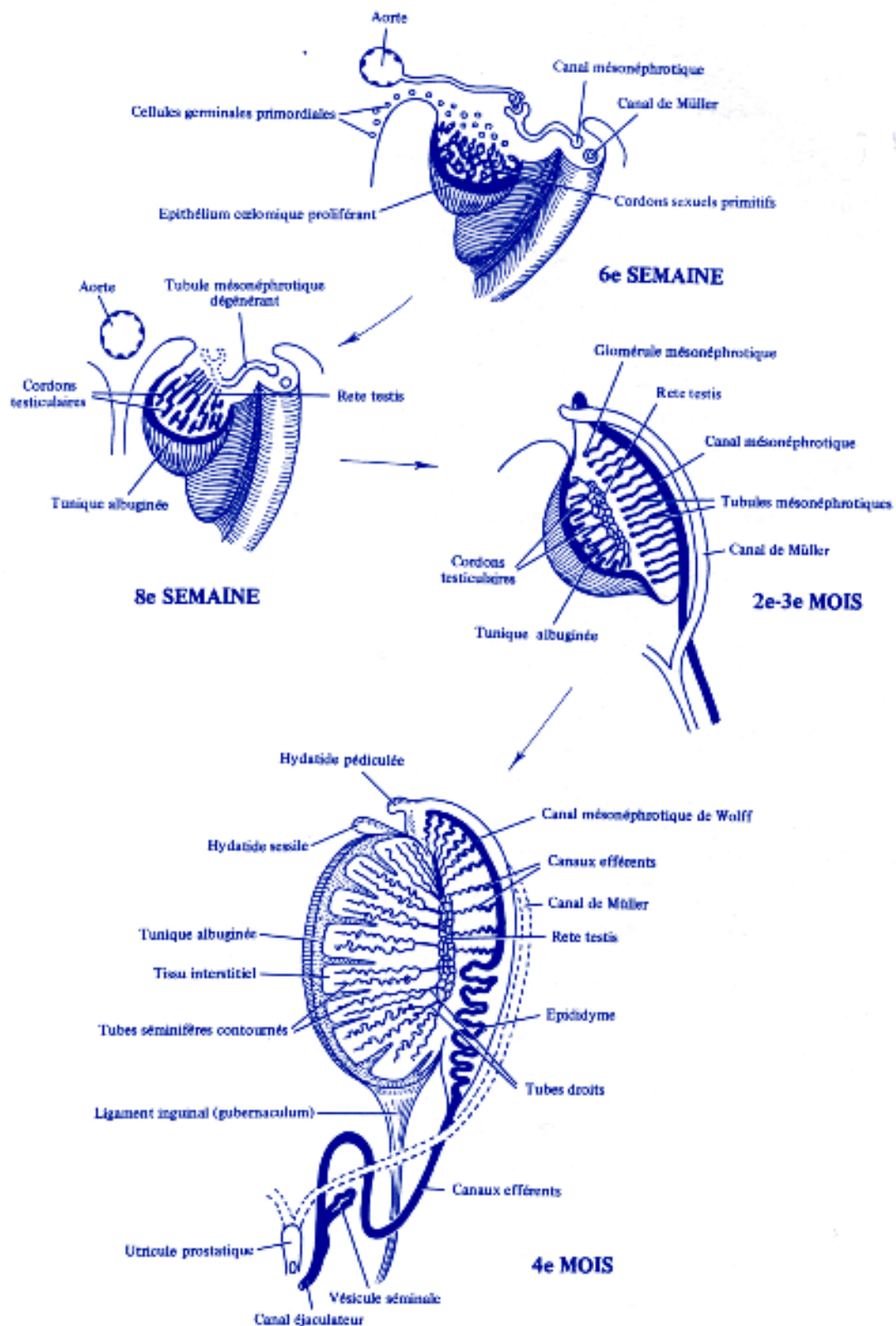
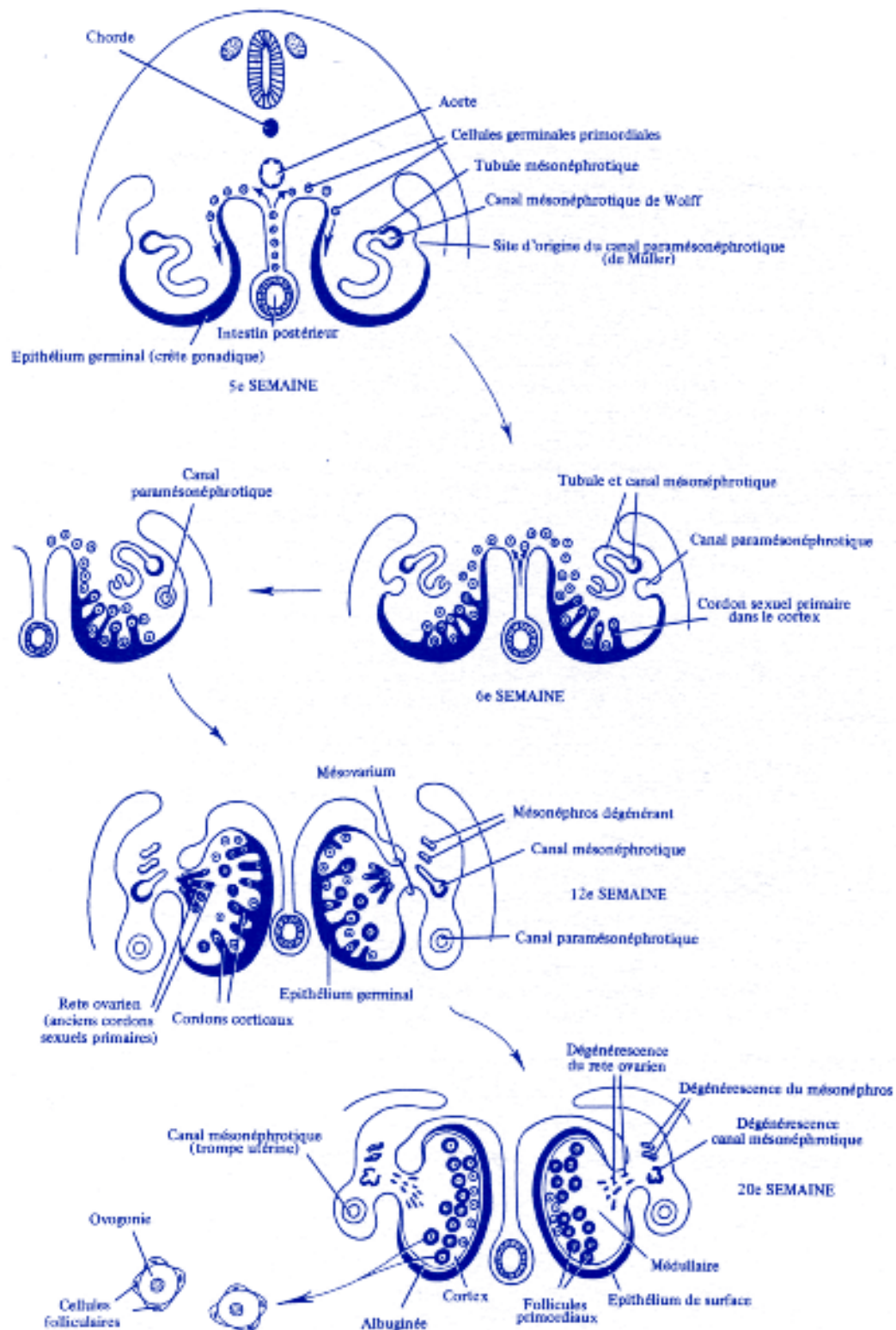


Fig 2 Développement du testicule



**Fig 3 Développement ovarien**

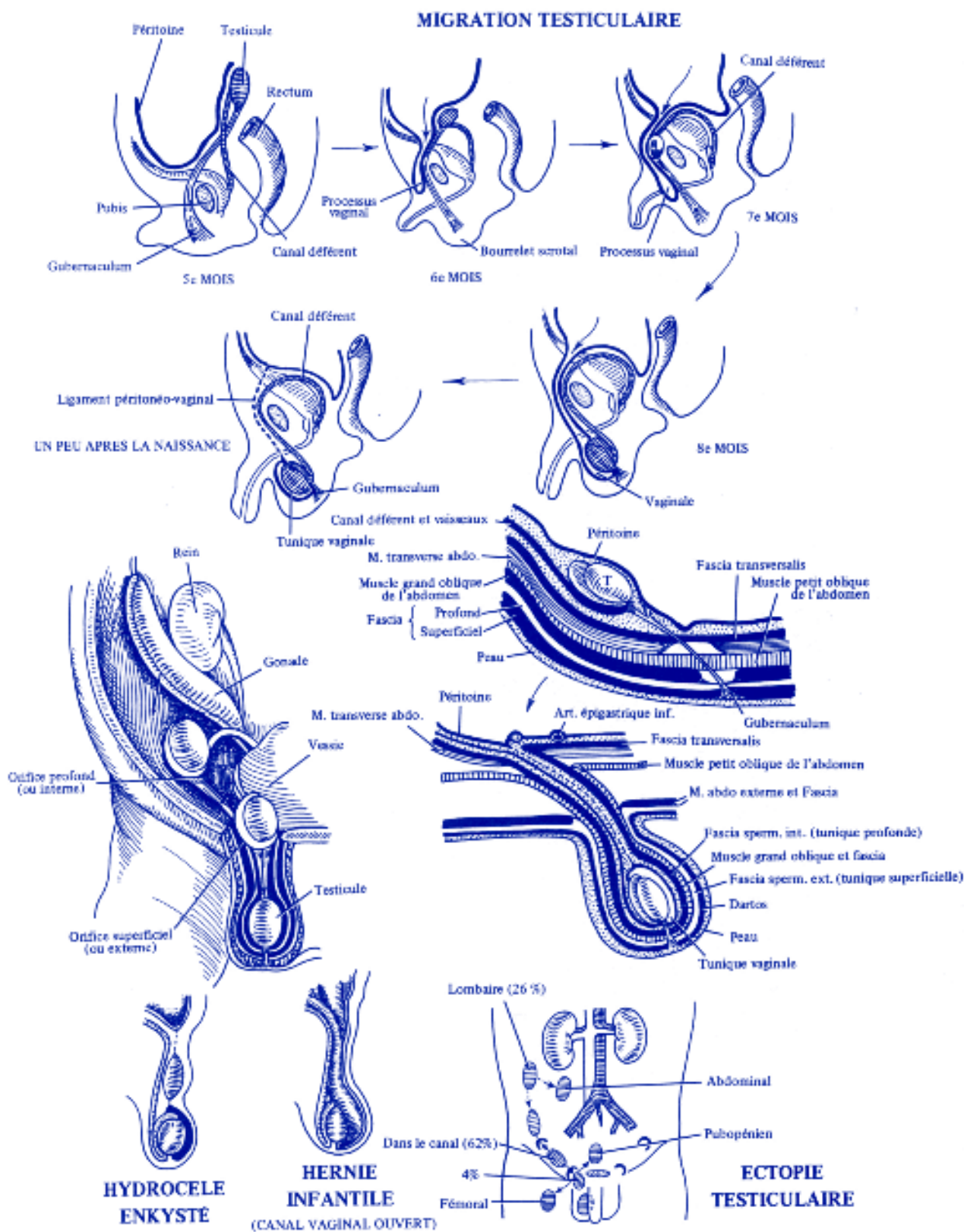


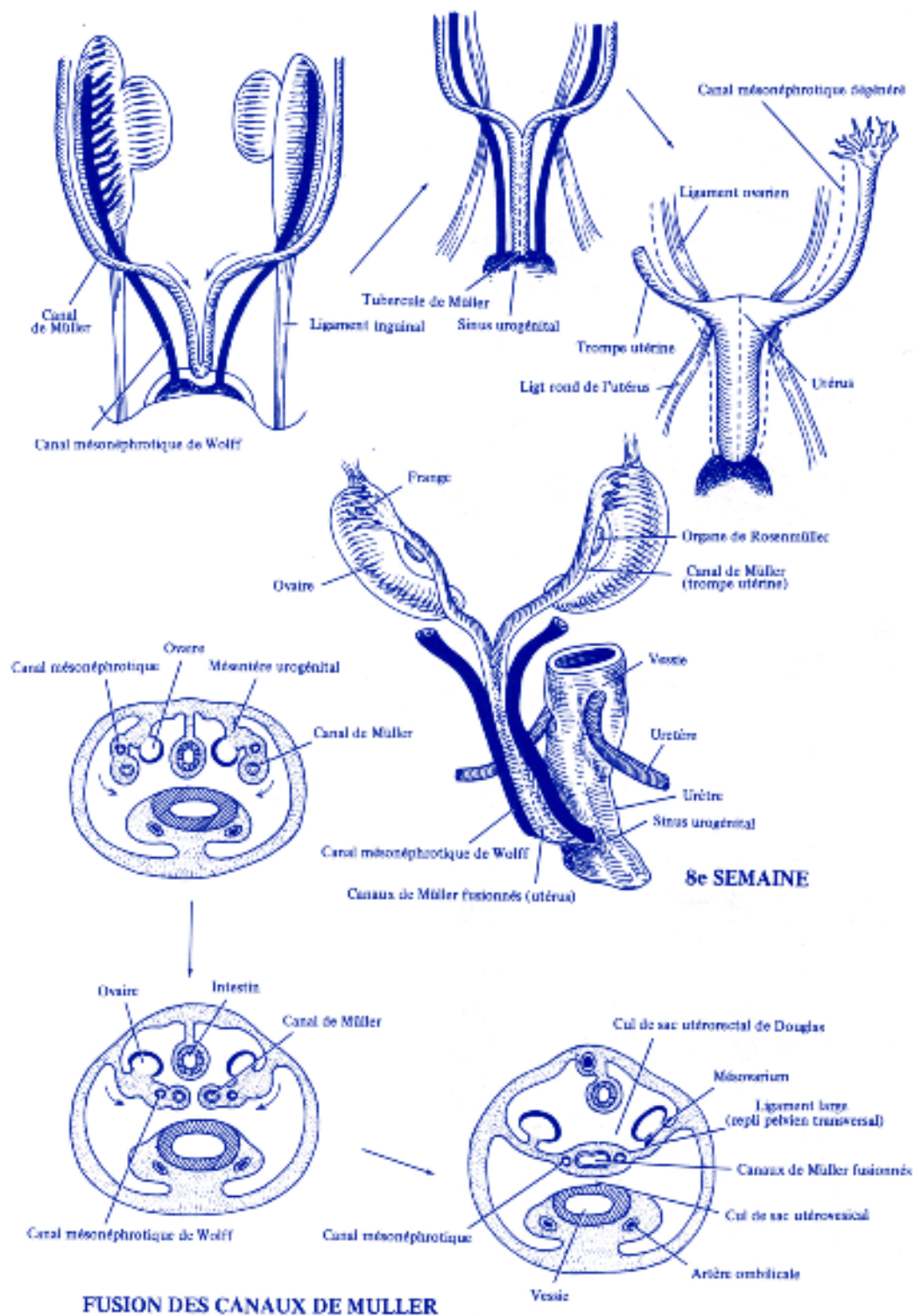
Fig 4 Migration normale et ectopique du testicule











*Fig 6 Développement des voies génitales féminines*

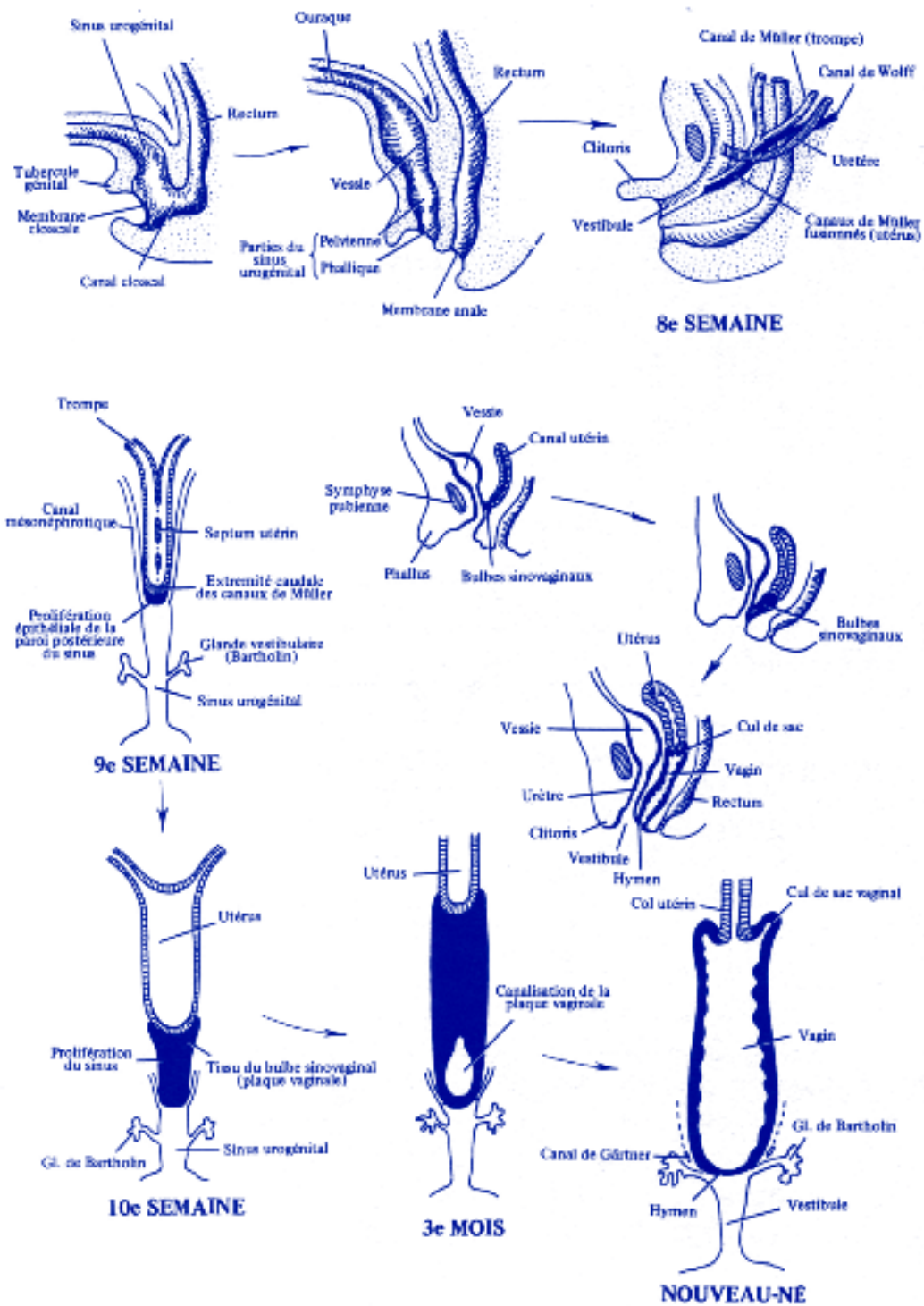
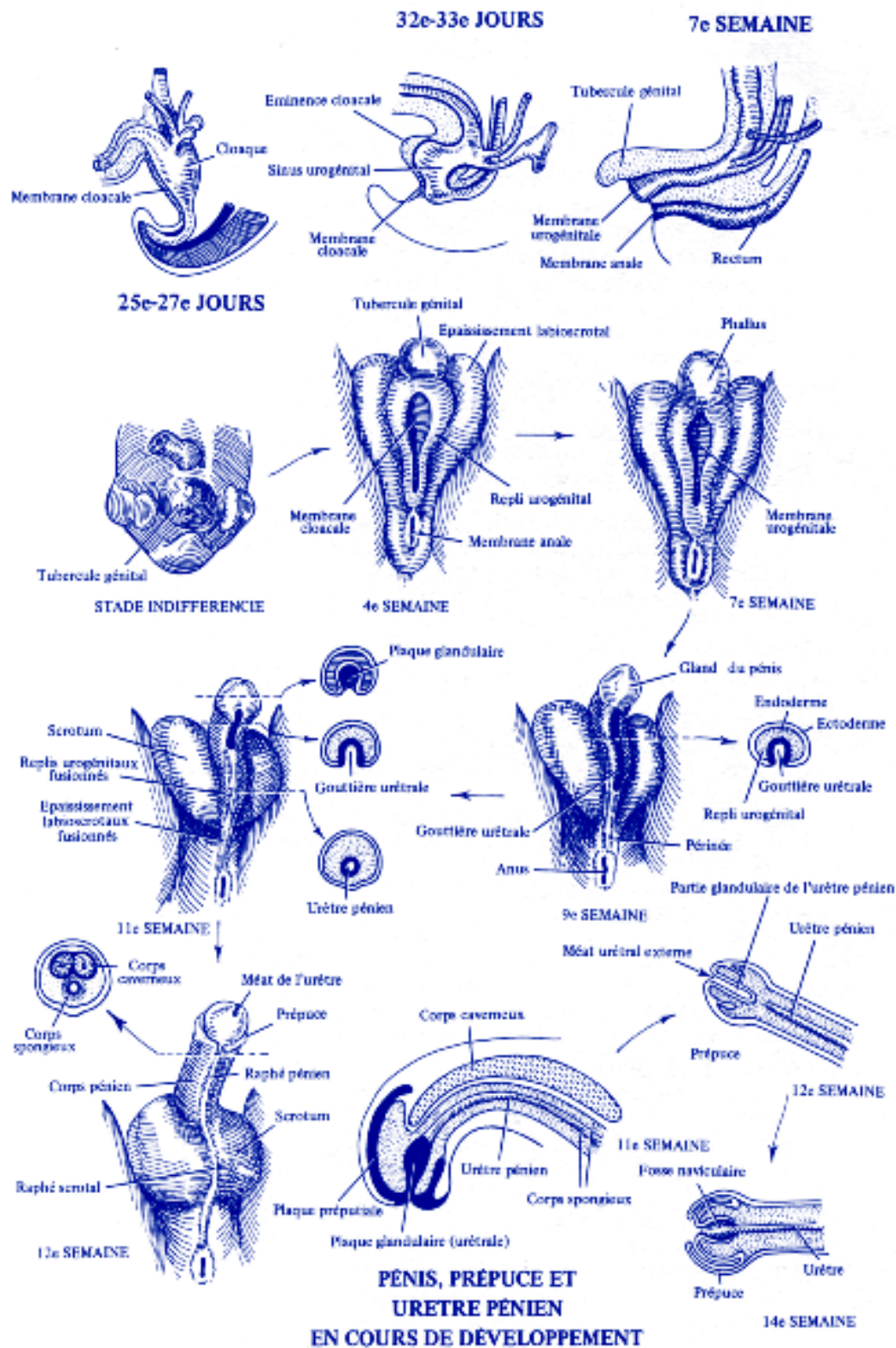
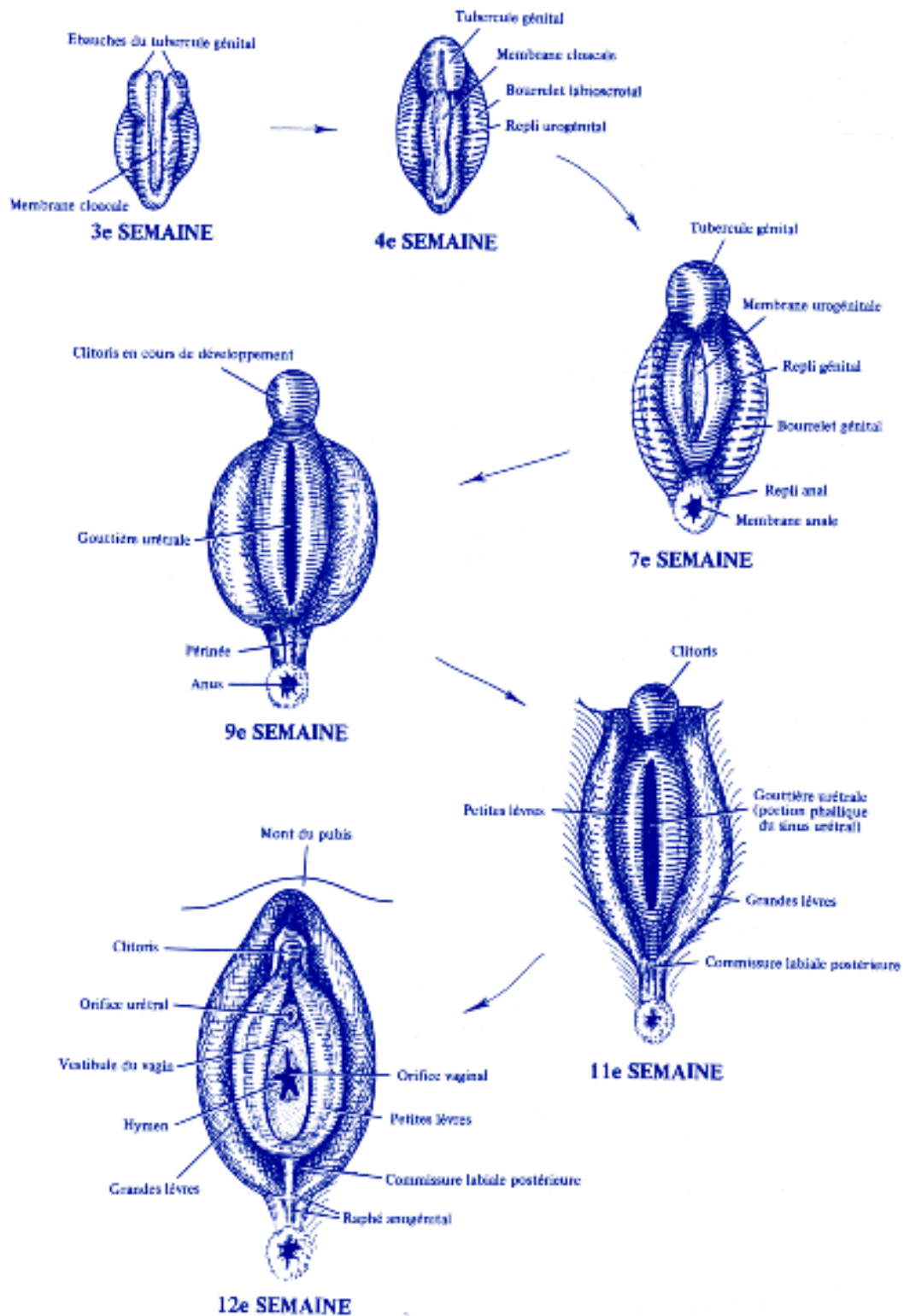


Fig 7 Développement utéro-vaginal





*Fig 8 Développement des organes génitaux externes masculins*



**Fig 9 Développement des organes génitaux externes féminins**



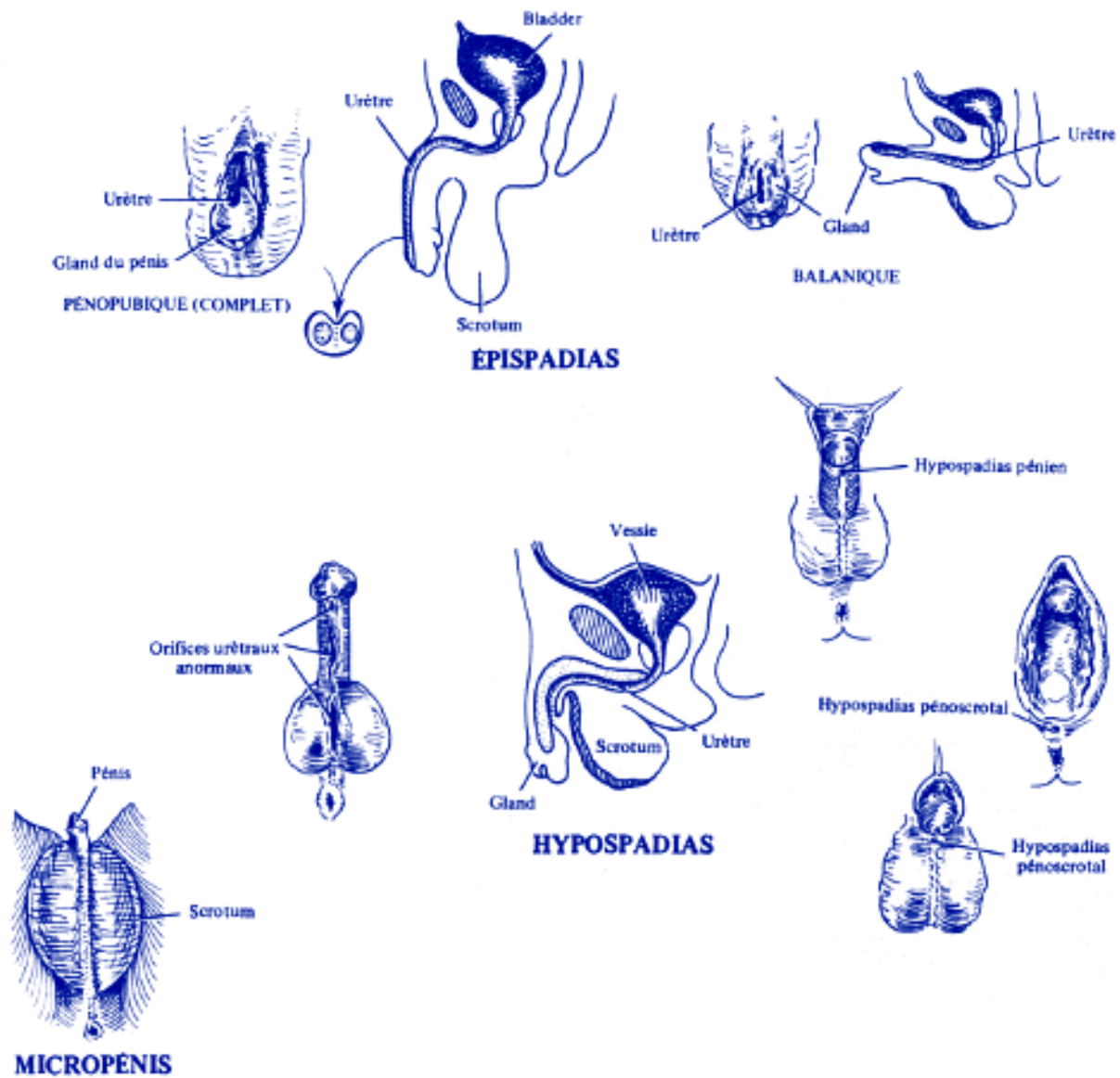


Fig 10 Anomalies du développement des organes génitaux externes masculins

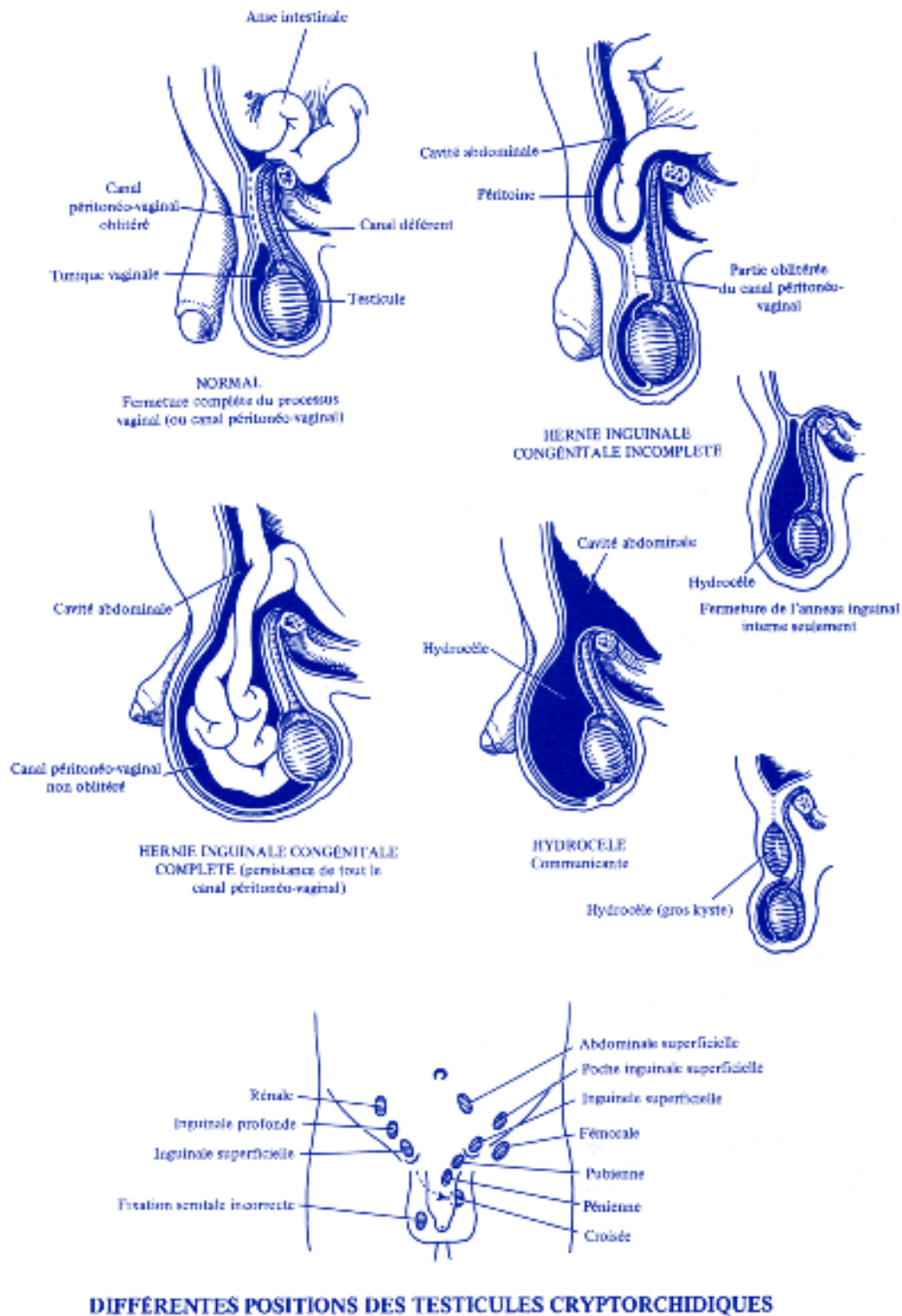


Fig 11 Anomalies du canal péritonéo-vaginal et cryptorchidie



## TESTS D'ÉVALUATION

1. Citer trois malformations utérines en précisant la cause de ces malformations.

---

---

2. Définir les trois malformations suivantes :

- Hypospadias :

---

---

- Épispadias :

---

---

- Cryptorchidie :

---

---

3. Citer les dérivés des canaux de Müller dans les deux sexes.

---

---

4. Citer les dérivés des canaux de Wolff dans les deux sexes.

---

---

# HISTOLOGIE ET EMBRYOLOGIE DES GLANDES MAMMAIRES

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire l'architecture générale de la glande mammaire
2. Décrire les variations structurales de la glande mammaire au cours de différentes étapes de la vie génitale
3. Décrire la structure histologique de la glande mammaire au repos
4. Décrire la structure histologique de la glande mammaire active :
  - Au cours de la grossesse
  - Au cours de l'allaitement
5. Reconnaître sur lames et diapositives la structure de la glande mammaire au repos et en activité

## PLAN

### 1. DÉVELOPPEMENT DES GLANDES MAMMAIRES

- 1.1 Développement normal
- 1.2 Anomalies du développement

### 2. ARCHITECTURE GÉNÉRALE

- 2.1. Le tégument mammaire
- 2.2. Le corps mammaire

### 3. VARIATIONS STRUCTURALES SELON LES ÉTAPES DE LA VIE GÉNITALE

- 3.1. En période néonatale
- 3.2. Avant la puberté
- 3.3. À la puberté
- 3.4. Après la puberté et en dehors de la grossesse et de l'allaitement
- 3.5. Au cours de la grossesse
- 3.6. Au cours de la lactation
- 3.7. À la ménopause

La glande mammaire est une glande exocrine qui définit la classe des mammifères.

Certains critères tels que son développement embryologique, sa localisation, quelques particularités histologiques apparentent aux glandes sudoripares. Mais sa réceptivité aux hormones (ovarienne, placentaire et hypophysaire) permet de la considérer comme un caractère sexuel secondaire.

## 1. DÉVELOPPEMENT DES GLANDES MAMMAIRES :

### 1.1. DÉVELOPPEMENT NORMAL (Fig. 1 et 2) :

À la 5<sup>e</sup> semaine du développement, sur la paroi ventrale de l'embryon apparaissent deux épaissements ectodermiques entre le creux axillaire et la zone ingui-

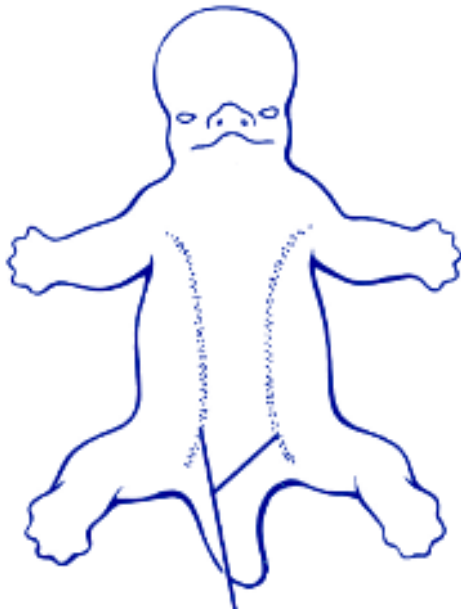
nale : les crêtes mammaires. Ces crêtes mammaires régressent rapidement après avoir donné 5 à 7 nodules épithéliaux, les points mammaires. Seuls les points thoraciques vont se développer, les autres régressent.

Pendant la période fœtale, l'ectoderme de chaque point mammaire thoracique envoie 10 à 20 bourgeons épithéliaux qui progressent dans le mésenchyme en se divisant. À la fin de la période périnatale, chaque bourgeon a donné naissance, par dichotomies successives et canaliculation, à une glande mammaire élémentaire.

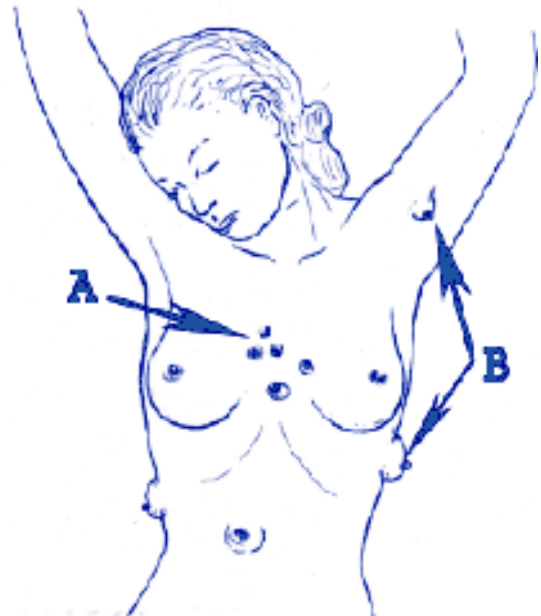
Les formations épithéliales mammaires dérivent des bourgeons ectodermiques, les structures conjonctives et musculaires lisses dérivent du mésoderme sous-jacent. Les canaux principaux sont formés au moment de la naissance.

Les glandes mammaires des nouveau-nés masculins et féminins sont hypertrophiées et une sécrétion laiteuse





**Fig 1 Les crêtes mammaires**



**Fig 3 : Anomalies du développement**

A- Polythélie B- Polymastie

peut être produite suite au passage des hormones maternelles dans la circulation fœtale à travers le placenta. On parle de « crise néonatale ». L'hypertrophie des glandes mammaires disparaît une à deux semaines après la naissance.

## 1.2. ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT : (Fig. 3)

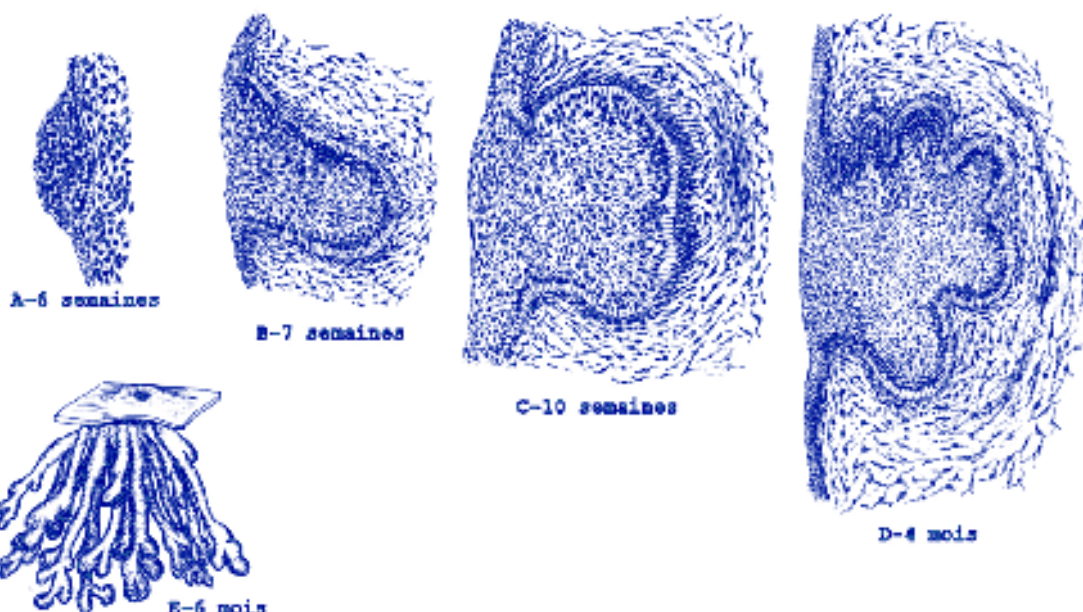
- Polymastie : glande mammaire surnuméraire
  - Polythélie : mamelon surnuméraire sur la ligne des crêtes génitales ou ectopiques
  - Amastie : absence de glande mammaire
  - Athélie : absence de mamelon
- Ces 2 dernières malformations sont rares.

## 2. ARCHITECTURE GÉNÉRALE : (Fig. 4)

Le sein comprend, d'avant en arrière :

### 2.1. UN TÉGUMENT MAMMAIRE :

Il comporte, en son centre, le mamelon, entouré par l'aréole, tous deux recouverts par un épiderme pigmenté. Le mamelon renferme 10 à 20 canaux galactophores débouchant par des orifices séparés à son sommet. L'aréole présente des bosselures : les tubercules de Morgani correspondant aux glandes de Montgomery. Ce sont des glandes sudoripares apocrines situées dans le derme de l'aréole. Le tissu conjonctif du mamelon et de l'aréole est de type fibroélastique ; il renferme un muscle lisse disposé circulairement au niveau du mamelon. Ce



**Fig 2 Evolution d'un point mammaire**

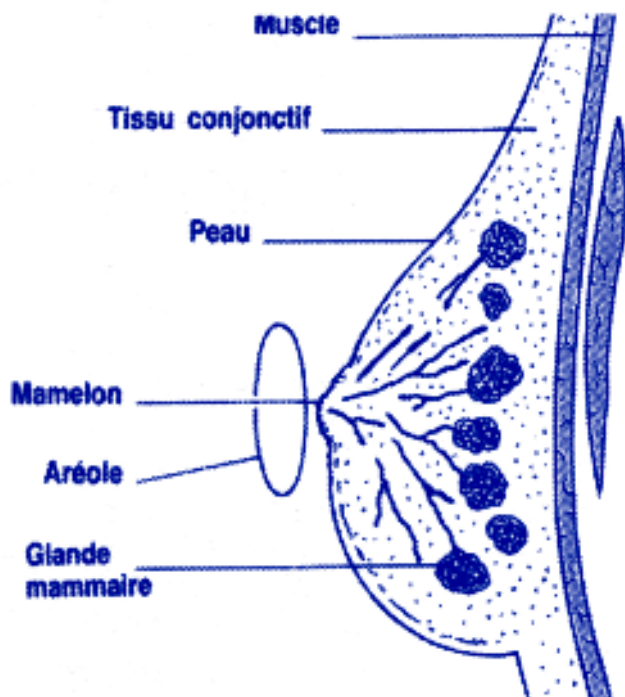


Fig. 4 a : Sein en coupe sagittale

muscle s'élargit au niveau de l'aréole et se termine dans les papilles dermiques. Sa contraction durcit le mamelon (érection du mamelon). Le tégument mammaire est richement innervé, notamment au niveau de l'aréole et du mamelon où se trouvent des terminaisons nerveuses libres et encapsulées.

## 2.2. LE CORPS MAMMAIRE :

Il est organisé en lobes séparés par un tissu conjonctif dense riche en adipocytes. Les lobes sont situés dans la région profonde du sein, de façon radiaire autour du mamelon.

Chaque lobe est une glande composée tubulo-alvéolaire drainée par un canal excréteur interlobaire, le canal galactophore. Ce dernier se dilate dans sa portion préterminale pour constituer le sinus lactifère qui s'ouvre au niveau du mamelon par un pore galactophore. L'épithélium du sinus lactifère est pavimenteux stratifié non kératinisé.

Chaque lobe est divisé en lobules entourés de tissu conjonctif dense et drainé par un canal excréteur interlobulaire. Le tissu conjonctif intralobulaire est lâche, riche en cellules et en vaisseaux : c'est le tissu palléal.

Les canaux interlobulaires et les portions sécrétrices ont un épithélium cubique à prismatique simple comportant des cellules myoépithéliales. Les cellules épithéliales des canaux peuvent sécréter. L'épithélium des canaux intralobulaires et interlobulaires peut être cubique simple ou cubique bistratifié.

## 3. VARIATIONS STRUCTURALES SELON LES ÉTAPES DE LA VIE GÉNITALE :

### 3.1. PERIODE NEONATALE :

Dans les jours qui suivent la naissance, les tubes sont le siège d'une sécrétion qui peut durer jusqu'à deux semaines (crise néonatale).

### 3.2. AVANT LA PUBERTÉ :

La glande mammaire est très peu développée.

### 3.3. À LA PUBERTÉ :

Chez la fille, sous l'action d'hormones ovariennes soumises au contrôle hypothalamo-hypophysaire, les canaux excréteurs prolifèrent ainsi que les tissus conjonctifs et adipeux. Ces modifications entraînent une augmentation du volume du sein. L'aréole s'étale.

Chez le garçon, la glande reste rudimentaire même si elle subit une légère hypertrophie transitoire.

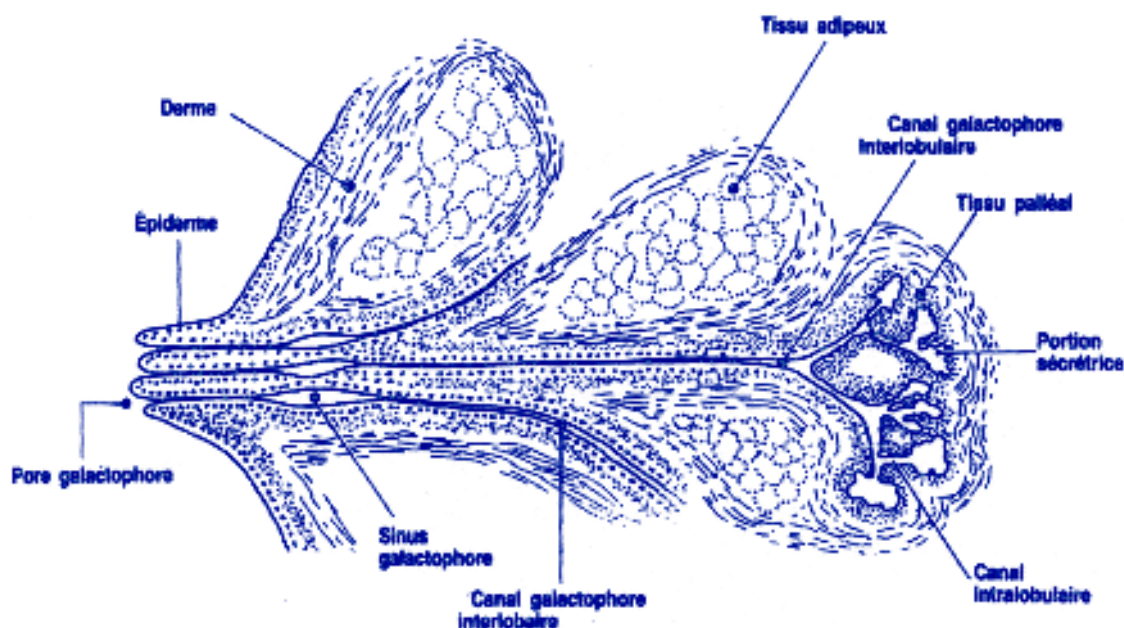


Fig. 4 b Organisation des portions sécrétrices et excrétrices

### 3.4. APRÈS LA PUBERTÉ ET EN DEHORS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT : (FIG. 5A)

La glande est dite « au repos ». Les tissus conjonctifs et adipeux sont abondants. Le tissu conjonctif est dense en dehors des lobules et lâche à l'intérieur des lobules. À l'intérieur des lobules, le système canaliculaire est bien développé, mais la portion sécrétrice est peu ou pas développée, on retrouve quelques plasmocytes au sein du tissu conjonctif lâche.

La glande mammaire subit des modifications au cours du cycle menstruel. Durant la phase prémenstruelle, l'œdème du tissu conjonctif et la vasodilatation des vaisseaux entraînent une augmentation du volume du sein. Des mitoses apparaissent dans l'épithélium des structures tubulaires. Une légère sécrétion peut apparaître dans la lumière des canaux.

### 3.5. AU COURS DE LA GROSSESSE :

Le système glandulaire s'accroît notablement (mam-mogénèse) sous l'action œstrogénique du corps jaune et du placenta. Le corps mammaire augmente de volume. La pigmentation du mamelon et de l'aréole s'accroît. Les tubercules de Morgani grossissent. Le réseau veineux tégumentaire se dilate, réalisant le cercle périaréolaire de Haller. Les portions terminales du système canaliculaire se développent, donnant naissance à la portion sécrétrice de la glande. Ceci entraîne une augmentation de la taille des lobules au dépend des tissus conjonctifs dense et adipeux de voisinage. Ces portions sécrétrices sont reconnaissables à leur aspect tubulo-alvéolaire.

La lumière de l'alvéole est large et bordée par une couche de cellules épithéliales cubiques hautes doublées de cellules myoépithéliales. Les tissus conjonctifs et adipeux diminuent et s'infiltrent de lymphocytes et plasmocytes.

La vascularisation sanguine s'accroît considérablement. En fin de grossesse, les cellules commencent à sécréter un produit riche en protéines et pauvre en lipides : le colostrum.

### 3.6. GLANDES MAMMAIRES PENDANT LA LACTATION : (FIG. 5 B)

Après l'accouchement, les alvéoles sont distendus par le colostrum. La vasodilatation capillaire et la congestion veineuse entraînent la distension du sein. Sous l'action de la prolactine, la sécrétion lactée (galactopoïèse) s'établit. La structure de la glande est celle d'une glande mammaire dite en activité ou en lactation.

Les cellules glandulaires évoluent selon un cycle lié aux tétées. Elles sont aplaties après les tétées, augmentent de hauteur et se chargent de grains de sécrétion protéique et de vacuoles lipidiques qui migrent au pôle apical. Des ions, des vitamines, des immunoglobulines et de l'eau sont présents dans la cavité alvéolaire.

Les études en microscopie électronique montrent que les cellules tubulo-alvéolaires excrètent la composante protéique selon le mode mérocrine et les gouttelettes lipidiques selon le mode apocrine. La succion du mamelon stimule la sécrétion d'ocytocine qui entraîne la contraction des cellules myoépithéliales. Celle-ci provoque la vidange des alvéoles et accélère le processus d'extrusion cellulaire, entraînant l'aplatissement des cellules glandulaires.

Après le sevrage, les lobules s'atrophient et le tissu fibroadipeux se reconstitue.

### 3.7. À LA MÉNOPAUSE :

Le corps mammaire involue. La portion sécrétrice s'atrophie. Le nombre des canaux excréteurs diminue, et le tissu conjonctif se réduit.

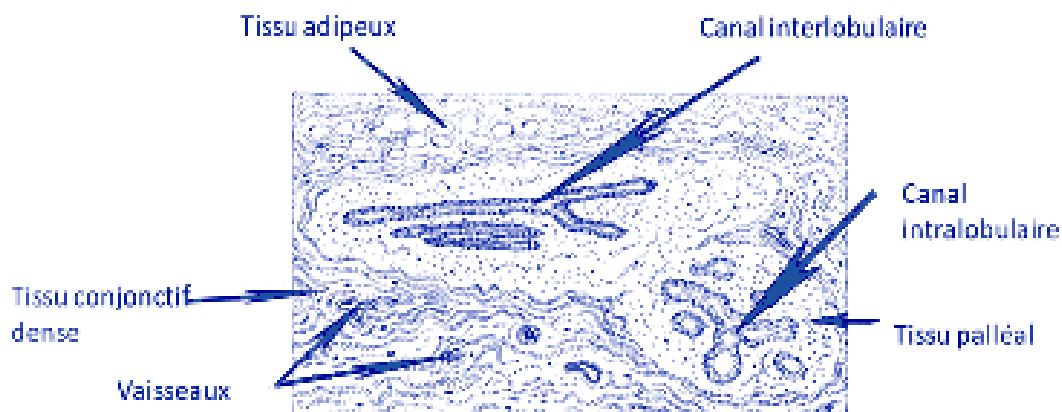


Fig. 5a Architecture de la glande mammaire au repos

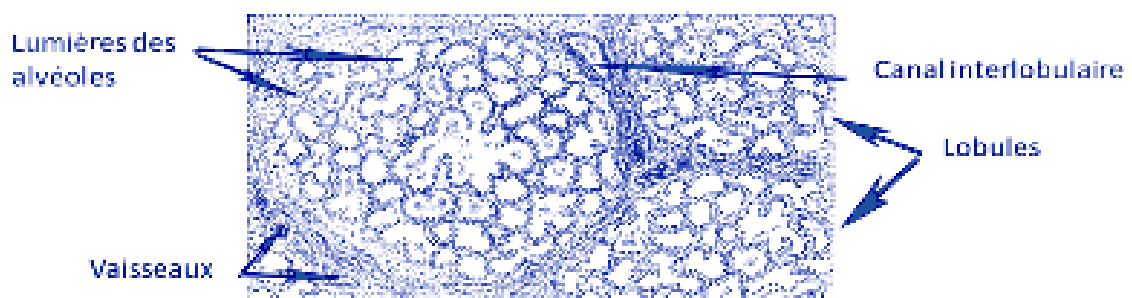


Fig 5b Architecture pendant la lactation



**PCEM2**

**THÈME XIII  
REPRODUCTION,  
SEXUALITÉ  
ET HÉRÉDITÉ**

**PHYSIOLOGIE**



## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Distinguer les fonctions ovariennes
2. Citer les différentes hormones ovariennes
3. Décrire les effets physiologiques des œstrogènes
4. Décrire les effets physiologiques de la progestérone
5. Décrire la régulation de la sécrétion des hormones ovariennes
6. Expliquer le rôle des hormones gonadotropes
7. Définir la puberté
8. Distinguer les principales modifications qui surviennent à la puberté
9. Indiquer les différentes phases du cycle menstruel
10. Expliquer les variations ovariennes, utérines et vaginales au cours du cycle menstruel
11. Décrire les variations de la sécrétion ovarienne à la ménopause
12. Indiquer le rôle des hormones ovariennes au cours de la fécondation
13. Expliquer le phénomène hormonal de la nidation
14. Décrire le rôle des différentes hormones de la grossesse
15. Indiquer les modifications physiologiques maternelles au cours de la grossesse
16. Indiquer les variations hormonales au cours de l'accouchement
17. Identifier les 2 processus distincts de la lactation
18. Décrire les actions de la testostérone
19. Expliquer le contrôle de la fonction testiculaire.

## PLAN

### INTRODUCTION

#### APPAREIL REPRODUCTEUR FEMININ

- 1 Structure de l'ovaire (Cf Histologie)
- 2- Fonctions ovariennes
- 3- Grossesse
- 4- Accouchement
- 5- Lactation

#### APPAREIL REPRODUCTEUR MALE

- 1- Structure des testicules
- 2- Fonctions testiculaires
- 3- Contrôle de la fonction testiculaire
- 4- Variations de l'activité endocrine au cours de la vie

## INTRODUCTION

La plupart des systèmes de l'organisme doivent fonctionner en permanence pour maintenir l'homéostasie. La seule exception est le système génital qui semble « dormir » jusqu'à la puberté. Le système génital se compose d'une paire de gonades qui produisent des cellules sexuelles (gamètes) et des hormones et d'un groupe d'autres structures qui contribuent à la reproduction (conduits, glandes et organes génitaux externes).

Le système génital de la femme et de l'homme joue des rôles équivalents et mutuellement complémentaires dans les événements qui conduisent à la fécondation. Quand celle-ci se produit, c'est l'utérus qui constitue l'environnement protecteur et nourricier de l'embryon puis du fœtus.

# APPAREIL REPRODUCTEUR FÉMININ

L'ovaire est la glande sexuelle féminine. Entre la puberté et la ménopause, les deux ovaires assurent à la fois la production de gamètes, par l'émission périodique d'un ovocyte et des sécrétions endocrines qui participent à la physiologie féminine.

Ces deux activités sont aussi étroitement corrélées que sont réunis leurs substrats histologiques au sein du follicule ovarien.

Le cycle ovarien, silencieux, qui détermine le cycle menstruel, est lui-même finement réglé par des interrelations complexes entre ovaire et hypothalamus.

## 1. STRUCTURE DE L'OVAIRE : (CF HISTOLOGIE)

## 2. FONCTIONS OVARIENNES :

L'ovaire a deux fonctions qui n'apparaissent qu'à l'âge adulte, une fonction exocrine (l'ovulation) et une fonction endocrine (la sécrétion d'hormones ovariennes) qui permet le plein épanouissement des caractères sexuels primaires et secondaires, les deux fonctions sont intriquées de manière évidente.

Au moyen de ces hormones sexuelles dites féminines, l'ovaire contrôle la croissance et la fonction de l'ensemble des organes de la reproduction.

Il est responsable des modifications suivantes :

- Croissance et développement de l'utérus, des trompes de Fallope et du vagin au moment de la puberté.
- Cycle œstral chez les mammifères inférieurs et modifications qui surviennent au cours du cycle menstruel féminin.
- Apparition et maintien des caractères sexuels secondaires.
- Certaines modifications de l'organisme qui surviennent pendant la grossesse, en particulier la nidation de l'œuf dans l'utérus et le développement du placenta.
- Certaines modifications des glandes mammaires.

### 2.1. FONCTION EXOCRINE (OVOGENÈSE)

### 2.2. FONCTION ENDOCRINE

L'ovaire sécrète 2 types de stéroïdes sexuels de façon relativement concomitante, mais surtout de façon séquentielle. Ce sont les œstrogènes et la progestérone. Cependant l'ovaire sécrète aussi de petites quantités d'androgènes (testostérone et 4 androsténedione) et d'hormones peptidiques (inhibine et activine).

#### 2.2.1 LES HORMONES OVARIENNES :

##### 2.2.1.1. Les œstrogènes :

Trois types d'œstrogènes sont sécrétés : l'œstrone, l'œstradiol (le plus actif) et l'œstriol. La synthèse de ces œstrogènes a lieu de façon prédominante au niveau des cellules de la thèque interne du follicule de De Graaf. Les corticosurrénales, le placenta et le testicule synthétisent aussi les œstrogènes.

#### a. Biosynthèse et métabolisme : (Cf Biochimie)

##### b. Mécanisme d'action :

L'œstradiol agit au niveau des tissus cibles par un mécanisme commun aux hormones stéroïdes (voir généralités sur les glandes endocrines).

##### c. Effets physiologiques des œstrogènes :

**c1- Sur l'appareil génital :** La sécrétion des œstrogènes par l'ovaire entraîne la maturation de tout l'appareil génital féminin, c'est à dire le développement des caractères secondaires, les œstrogènes stimulent la multiplication cellulaire au niveau de leurs organes cibles.

- Ovaire : l'œstradiol (E2) favorise la maturation du follicule et de l'ovule
- Utérus : E2 stimule la prolifération de la muqueuse utérine et augmente les contractions des muscles utérins.
- Vagin : E2 provoque un épaissement de la muqueuse et une augmentation de la desquamation des cellules épithéliales riches en glycogène. Le glycogène permet une plus grande production d'acide lactique par les bactéries ce qui diminue le pH du vagin et donc les risques d'infection.
- Col utérin : l'orifice utérin constitue avec le bouchon cervical une barrière importante pour la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus. Les œstrogènes modifient la consistance de la glaire afin de favoriser la migration des spermatozoïdes et leur survie en période d'ovulation.
- Fécondation : E2 règle la vitesse de cheminement de l'ovule à travers la trompe. Il prépare également les spermatozoïdes à leur pénétration dans l'ovule.

##### c2- Autres effets des œstrogènes

- Sang : les œstrogènes augmentent la coagulabilité du sang ce qui par exemple augmente le risque de thrombose chez la femme prenant la « pilule ».
- Équilibre hydroélectrolytique : au niveau rénal ou local, E2 (à dose supra-physiologique) entraîne une rétention d'eau et de sel pouvant provoquer un œdème local. Cet effet a été utilisé pour « déridier » la peau à l'aide de produits cosmétiques contenant des œstrogènes.
- Métabolismes : Les œstrogènes ont des effets métaboliques à doses physiologiques :
  - Ils favorisent la fixation osseuse de calcium
  - Ils augmentent la vitesse de croissance de tous les os immédiatement après la puberté, mais déterminent la soudure rapide des cartilages de conjugaison si bien que la croissance s'arrête.
  - Ils favorisent l'anabolisme protidique.

**Ils diminuent le taux de cholestérol, ce qui pourrait expliquer en partie l'absence de l'athérosclérose avant la ménopause.**

- Peau : E2 rend la peau plus mince et plus souple, réduit l'activité des glandes sébacées et peut être utile dans le traitement de l'acné.
- Système nerveux central : Les œstrogènes influencent le comportement sexuel et social. Ils ont une action sur le système hypothalamo-hypophysaire : ils augmentent

la sensibilité hypophysaire à la stimulation par l'hormone hypothalamique LH-RH et modifient le turn-over des amines hypothalamiques (dopamine, noradrénaline) régulatrices de la sécrétion de LH-RH.

### 2.2.1.2 La Progestérone :

La progestérone est sécrétée par le corps jaune de l'ovaire et par le placenta. Dans la corticosurrénale, le testicule, la thèque interne de l'ovaire, elle sert uniquement de précurseur respectivement aux glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, aux androgènes et aux œstrogènes. Seules les glandes dont les cellules présentent un bloc enzymatique dépourvu de la 17<sup>e</sup> hydroxylase peuvent sécréter la progestérone.

**a. Biosynthèse et métabolisme : (Cf Biochimie)**

**b. Mécanisme d'action : (Cf glandes endocrines)**

**c. Effets de la progestérone :**

L'action de la progestérone s'exerce essentiellement sur des tissus préalablement stimulés par les œstrogènes vis-à-vis desquels elle a une action à la fois synergique et antagoniste. Ainsi, pendant la phase folliculaire du cycle, E2 accélère la synthèse des protéines réceptrices intracellulaires de progestérone ; pendant la phase du corps jaune, le nombre de ces récepteurs diminue.

#### c1- Tractus génital

- L'utérus est l'organe cible le plus important de la progestérone après une action préliminaire de E2. La progestérone stimule la croissance du muscle utérin (myomètre), elle provoque dans la muqueuse utérine (endomètre) préalablement élaborée par E2, une transformation glandulaire et en modifie l'approvisionnement des vaisseaux et la teneur en glycogène (passage d'un endomètre proliférateur à un endomètre sécrétoire). Ces modifications atteignent leur maximum vers le 22<sup>e</sup> jour du cycle. À ce moment la progestérone participe aussi, et d'une façon importante à la nidation, éventuelle, d'un œuf fécondé.
- Une action prolongée de la progestérone entraîne une régression de l'endomètre rendant alors impossible la nidation

La progestérone réduit en outre l'activité du myomètre ce qui est particulièrement important à la grossesse.

- Au niveau du col, la progestérone modifie la consistance du bouchon cervical de telle sorte que les spermatozoïdes ne puissent plus le traverser : c'est sur ce dernier effet que repose l'action contraceptive de la progestérone pendant la 1<sup>re</sup> phase du cycle
- Au niveau des glandes mammaires : la progestérone stimule (conjointement avec la prolactine, la GH et d'autres hormones) le développement des canaux galactophores.

#### c2- Autres effets de la progestérone :

- Pendant la phase du corps jaune, la progestérone inhibe la libération de LH. Des progestatifs, proches de la progestérone, administrés pendant la phase folliculaire auront donc pour effet d'inhiber l'ovulation. Des doses élevées de progestérone ont un effet anesthésique dû au produit de dégradation : la prégnanolone.
- La progestérone a une action thermogène : elle entraîne une augmentation de la température basale. Sa sécrétion pendant la phase progestative du cycle mensuel rend compte de l'augmentation de la température

matinale qui suit l'ovulation (élévation d'un demi-degré au cours de la phase lutéale).

- La progestérone a un effet anti-androgène par inhibition de la 5<sup>e</sup> réductase qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone active.
- La progestérone stimule la respiration. Le fait que la PCO<sub>2</sub> alvéolaire soit plus basse chez la femme pendant la phase lutéale du cycle menstruel que l'homme est attribué à l'action de la progestérone (action directe).
- La progestérone a un effet anti-aldostérone.
- Pendant la grossesse, la progestérone diminue la contractilité utérine, elle contrôle la mammogénèse, mais inhibe la lactogénèse.
- La progestérone possède un effet immunosuppresseur.

### 2.2.2 LA RÉGULATION NEUROENDOCRINE :

La régulation neuroendocrine de la maturation folliculaire est sous la dépendance des cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure, elles-mêmes stimulées par un décapeptide hypothalamique et modulées en retour par les sécrétions ovariennes stéroïdes et l'inhibine.

#### 2.2.2.1. Action des hormones gonadotropes FSH et LH

L'hypophyse antérieure agit sur l'ovaire par l'intermédiaire de deux hormones : hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Les deux hormones FSH et LH sont synthétisées au niveau de la même cellule hypophysaire.

Les actions de la FSH et de la LH sont en synergie étroite (Fig 1).

- En phase folliculaire précoce, la **FSH** intervient exclusivement sur les cellules de la granulosa. Elle active :
  - l'aromatase responsable de la conversion des androgènes d'origine thécale en œstrogènes.
  - la synthèse d'inhibine et d'activine par la granulosa.
  - la multiplication des cellules de la granulosa ; l'œstradiol accumulé dans l'antrum du follicule agit en synergie avec la FSH pour stimuler les mitoses.
  - la formation de ses propres récepteurs.

La **LH** active en permanence les cellules thécales alors que son effet sur les cellules de la granulosa n'est perçu qu'en deuxième partie de la phase folliculaire. Dans la cellule thécale, comme dans la cellule de Leydig, la LH stimule la synthèse des androgènes ; il suffit de faibles concentrations de LH.

- En deuxième partie de la phase folliculaire, sous l'effet de LH, même à faible concentration, la thèque sécrète de plus grandes quantités d'androgènes. Cet effet de LH est potentialisé par l'inhibine. La FSH active l'aromatase pour assurer la conversion des androgènes en œstrogènes dans la granulosa et induit la synthèse de récepteurs de LH sur les cellules de la granulosa. La LH agissant sur son propre récepteur débute l'augmentation de la sécrétion de progestérone.
- En phase préovulatoire, la LH induit la reprise de la méiose de l'ovocyte et déclenche les phénomènes qui mènent à la rupture folliculaire et l'ovulation. L'augmentation de la FSH continue à induire un maximum de récepteurs de la LH pour une synthèse optimale de la progestérone en phase lutéale.
- En phase lutéale, la LH assure le maintien du corps jaune et stimule la synthèse de progestérone et d'œstrogènes.

### 2.2.2.2 Action conjuguée des hormones hypophyso-gonadiques lors du cycle menstruel (Fig 2-3)

Au début du cycle, FSH a le rôle prédominant et déclenche la croissance folliculaire. Elle détermine la sécrétion de petites quantités d'œstrogènes par l'ovaire qui entraîne, à son tour, la libération d'un mélange de gonadostimulines contenant essentiellement FSH plus une petite quantité de LH.

Ce mélange permet la sécrétion ovarienne d'une plus grande quantité d'œstrogènes et l'augmentation de la concentration sanguine en œstrogènes stimule la sécrétion d'un mélange de gonadostimulines formé cette fois d'une faible proportion de FSH plus une grande proportion de LH. Sous l'influence de LH l'ovulation a lieu, entraînant le développement du corps jaune qui sécrète de la progestérone et des œstrogènes.

En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère, la sécrétion de progestérone puis d'œstrogènes s'arrête brusquement, l'endomètre progestatif se nécrose, l'écoulement sanguin menstruel apparaît.

### 2.2.2.3 Régulation de la sécrétion de FSH et de LH

#### a. contrôle hypothalamique (LH-RH ou GnRH) :

La GnRH est synthétisée à partir d'un précurseur par des neurones à activité sécrétoire, essentiellement localisés dans l'aire préoptique, l'hypothalamus antérieur et médiobasal. Le décapeptide tient sous sa dépendance la sécrétion de FSH et de LH. Leur sécrétion est déterminée par la variation de fréquence de la pulsativité de la sécrétion de GnRH.

Le caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH est nécessaire à une réponse hypophysaire normale.

La pulsativité spontanée de la sécrétion de GnRH est elle-même soumise à des variations périodiques (cycle nyctéméral surtout repérable dans la première moitié de la phase folliculaire)

L'activité sécrétoire des neurones hypothalamiques est corrélée à leur activité électrique.

Par ailleurs, les deux activités peuvent être dissociées, dans la mesure où l'activité sécrétoire peut être modulée par des neuropeptides circulants (amines biogènes).

#### b. Hormones ovariennes stéroïdes :

##### • Progestérone :

La progestérone exerce deux effets différents selon la période du cycle :

- En période préovulatoire, elle augmente l'amplitude du pic des gonadotrophines, en facilitant l'effet stimulant de E2 (en augmentant la sensibilité des cellules gonadotropes à la GnRH).
- Puis, lors de la phase lutéale, elle diminue la sécrétion des gonadotrophines par augmentation des peptides opiacés endogènes qui exercent une inhibition tonique sur la sécrétion de GnRH.

##### • Œstrogènes :

L'œstradiol affecte la sécrétion de gonadotrophines à la fois par une action sur la sécrétion de LH-RH et par modification de la sensibilité hypophysaire au décapeptide.

- Sur l'hypothalamus, les œstrogènes inhibent la synthèse et la sécrétion de GnRH indirectement par les neuropeptides opioïdes et, probablement aussi, par action directe. Lorsque la concentration d'E2 dépasse 200 pg/ml (pic ovulatoire), les E2 stimulent indirectement la sécrétion de GnRH en stimulant la sécrétion

des neuromédiateurs comme le neuropeptide Y et les catécholamines.

- Sur l'hypophyse ; les œstrogènes diminuent la réponse des gonadotrophines à la GnRH. Mais, peu avant l'ovulation, l'hypophyse présente une sensibilité maximale à la GnRH et à ce moment, une décharge maximale de GnRH induit un pic préovulatoire de LH et de FSH suivi d'une période réfractaire relative par déplétion sécrétoire et désensibilisation. L'effet des œstrogènes sur la capacité sécrétoire de l'hypophyse dépend de la stimulation préalable par la LH-RH. Cet effet est dépresseur si le taux LH-RH est augmenté dans le système porte : il est au contraire stimulateur lorsque ce taux est faible. Cette action dépend également du taux d'œstradiol circulant lui-même. Pour des taux bas, l'effet est inhibiteur, alors qu'il devient stimulateur et facilitant dès que le taux d'œstradiol a dépassé 200 pg/ml depuis plus de 48 heures.

L'action modulatrice des œstrogènes s'effectue donc essentiellement au niveau hypophysaire.

#### c. Hormones peptidiques :

##### • L'inhibine :

Chez la femme, l'inhibine est synthétisée dans l'ovaire par les cellules de la granulosa puis par le corps jaune ; le taux d'inhibine varie peu au cours de la phase folliculaire. On note une légère ascension contemporaine du pic de LH et un taux lutéal élevé (Fig 4). La FSH ainsi que la LH stimulent la sécrétion d'inhibine. L'inhibine inhibe la synthèse et la sécrétion de FSH. Lorsque le corps jaune régresse à la fin de la phase lutéale, la chute d'inhibine circulante lève l'inhibition de la sécrétion de FSH et permet ainsi le recrutement folliculaire pour le cycle suivant.

##### • L'activine :

Chez la femme, l'activine est sécrétée par les cellules de la granulosa. Il existe aussi une synthèse antéhypophysaire d'activine. Elle stimule la sécrétion hypophysaire de FSH par mécanisme paracrine.

### 2.2.2.4 Mécanismes de rétrocontrôle (Fig 1)

L'ovariectomie entraîne chez la femme en période d'activité génitale une augmentation importante des taux de LH, et encore plus de FSH. De même, à la ménopause, lorsque le taux plasmatique d'œstradiol devient inférieur à 50pg/ml, les taux de FSH et LH s'élèvent.

Au contraire chez la femme ovariectomisée ou ménopausée, la perfusion d'œstradiol entraîne une diminution rapide des taux de gonadotrophines FSH et LH.

- Au cours de la phase folliculaire, l'augmentation progressive des œstrogènes par le follicule en croissance, exerce un rétrocontrôle négatif sur l'adénohypophyse. Cette rétroaction empêche l'hypophyse de libérer davantage de FSH et de LH, mais la pousse à synthétiser et à accumuler ces gonadotrophines.
- En période préovulatoire, E2 (> 200 pg/ml) exerce un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse et l'hypothalamus provoquant le pic de LH et de FSH.
- Au milieu de la phase lutéale, E2 et progestérone exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de LH et de FSH.
- À la fin du cycle, la chute des hormones ovariennes stéroïdes lève l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines d'où l'augmentation de FSH au début du cycle suivant.

### 2.2.3. VARIATION DE LA SÉCRÉTION HORMONALE AU COURS DE LA VIE :

#### 2.2.3.1 Avant la puberté :

Les gonadotrophines LH et FSH sont sécrétées chez le fœtus, chez le nourrisson, chez le petit enfant et sont retrouvées dans le plasma et l'urine à tous les âges.

Chez la fille, avant l'âge de 2 ans, la FSH et la LH sont plus élevées que chez l'enfant de 6 à 10 ans. La FSH est plus élevée chez le nourrisson de sexe féminin que de sexe masculin.

Dès l'âge de 10 à 12 ans, les gonadotrophines plasmatiques s'élèvent progressivement.

En même temps la sécrétion de l'œstrone s'élève aussi très régulièrement

#### 2.2.3.2 La puberté :

La puberté est la période de maturation sexuelle, c'est-à-dire la période de passage de l'enfant sexuellement immature à l'adolescent chez qui toutes les fonctions de reproduction sont progressivement mises en place. La puberté commence entre la 10<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> année et peut être considérée comme terminée avec l'apparition de la première période menstruelle (ménarche), habituellement entre 13 et 15 ans.

Quel que soit l'âge auquel apparaît la première menstruation, plusieurs années seront nécessaires avant que ne s'établisse le cycle menstruel ovulatoire régulier de l'adulte

L'absence d'ovulation pendant cette période est due à une insuffisance de la sécrétion d'œstradiol.

Les principales modifications qui surviennent à la puberté sont les suivantes :

- Apparition de cycles ovariens caractérisés par une ovulation et la formation de corps jaune.
- L'utérus et le vagin s'agrandissent, les fibres musculaires de l'utérus augmentent en nombre et taille, la muqueuse s'épaissit et les glandes endométriales augmentent de volume.
- Les seins se développent du fait de la croissance des canaux provenant de la zone mamelonnaire et d'une augmentation de la quantité de graisse, de tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins.
- Les caractères sexuels secondaires se développent, il s'agit de la distribution de graisse de type féminin et de l'apparition de la pilosité, le larynx n'augmente pas de volume, la voix féminine reste d'une tonalité élevée.
- D'importantes modifications psychologiques accompagnent la maturation mentale et émotionnelle pendant la période qui va jusqu'à l'adolescence et à l'âge adulte.

#### 2.2.3.3 Le cycle menstruel : (Figure 3)

Le cycle reproducteur de la femme à la différence de celui de l'homme a une activité cyclique régulière (28 ± 7 jours). Chez les primates la manifestation la plus remarquable est le saignement vaginal périodique qui survient lors de la desquamation de la muqueuse utérine (menstruation).

##### a. Le cycle ovarien :

L'ovaire embryonnaire contient environ 6 à 7 millions de follicules primordiaux. Une dégénérescence massive se produit chez le nouveau-né, et se poursuit au cours de l'enfance et l'adolescence, à la puberté, 300 à 500.000 follicules primordiaux demeurent. Sur ce stock 400 à 450

follicules subiront un développement complet jusqu'à l'ovulation, tous les autres involuant vers l'atrésie après développement plus ou moins prononcé.

##### a-1 Phase folliculaire

Le follicule qui va atteindre son plein développement au cours d'un cycle ovarien, provient d'une cohorte de plusieurs follicules, qui ont débuté leur croissance trois cycles plus tôt. Cette cohorte voit son effectif diminuer progressivement par atrésie, pour être réduite dans les jours précédant l'ovulation au seul follicule dominant. Celui-ci a successivement traversé plusieurs périodes :

- **Recrutement** : le follicule dominant a été recruté à la fin de la phase lutéale du cycle précédent dans un pool de follicules (2 à 5 follicules par ovaire). Leur forte activité mitotique et leur sensibilité à la FSH les distinguent des autres organites ovariens selon le concept de « croissance folliculaire privilégiée ». Ces follicules « présélectionnés » seraient des follicules primordiaux ayant différencié leur thèque interne sous l'influence des taux de gonadotropes élevés d'un pic pré ovulatoire lors d'un cycle antérieur.

- **Sélection** : le follicule dominant est sélectionné dès le début de la phase folliculaire. Sa taille est déjà légèrement supérieure à celle des autres follicules recrutés qui comportent aussi une activité aromatase sensible à la FSH, et qui poursuivent leur développement lentement. Devient dominant le premier follicule capable de synthétiser les œstrogènes, et sa croissance pré ovulatoire s'accélère grâce à l'effet « boule de neige » des œstrogènes sur la synthèse des récepteurs à FSH.

- **Dominance** : dès le milieu de la phase folliculaire, ce follicule, dont le diamètre atteint 13 mm, commence à exercer sa dominance en freinant le développement des autres follicules en croissance. L'activité de la FSH diminue à leur niveau, entraînant une diminution de l'activité aromatase et une accumulation d'androgènes, facteur d'évolution vers l'atrésie.

##### a-2 Ponte ovulatoire :

Le follicule mûr se rompt 20 à 30 heures après la décharge pré ovulatoire de LH et libère l'ovocyte II entouré de cellules de la corona radiata, et qui poursuit son trajet vers l'ostium tubaire. Le temps de latence est expliqué par le fait que la LH libère au niveau de la paroi folliculaire plusieurs intermédiaires, essentiellement les prostaglandines Pg E2 et Pg F2 et de la relaxine dont la production s'accroît sous l'influence de LH. Ces médiateurs sont eux-mêmes responsables de la sécrétion, de l'activation d'enzymes protéolytiques au niveau de la cellule de la granulosa, responsables de la dégradation de l'apex du follicule et de sa rupture ainsi que de la paroi ovarienne.

Le rôle de la FSH sur le mécanisme qui mène à la rupture folliculaire paraît important également.

Le reste du follicule appelé follicule déhiscent subira certaines transformations (cf. histologie).

Lors de sa rupture au moment de l'ovulation, le follicule se remplit rapidement de sang formant ce qui est appelé quelques fois un corps hémorragique. Le petit saignement du follicule dans la cavité abdominale peut déclencher une irritation péritonéale et une douleur abdominale basse passagère.

##### a-3 Phase lutéinique :

Après l'ovulation, le follicule - subit des remaniements importants. La granulosa, presque avasculaire, est colo-



nisée par des vaisseaux sanguins, ses cellules se multiplient et se lutéinisent. Les cellules de la thèque interne subissent une évolution comparable, et il est difficile de distinguer les cellules lutéales selon leur origine, l'ensemble forme le corps jaune ou glande lutéale à forte activité endocrine. Cette réorganisation dure 3 à 5 jours, et le corps jaune n'atteint sa pleine valeur fonctionnelle qu'au 5e à 7e jour post-ovulatoire, c'est à ce moment que débute la sécrétion d'HCG placentaire, destinée à prolonger la vie du corps jaune cyclique en corps gestatif (en cas de grossesse). La sécrétion de progestérone inhibe le développement des follicules primordiaux dans l'ovaire, raison pour laquelle le recrutement des follicules pour le cycle suivant a lieu généralement dans l'ovaire contralatéral.

La durée de vie du corps jaune est remarquablement fixe, de l'ordre de 14 jours, l'involution du corps jaune, en l'absence de fécondation, est due à la désensibilisation du corps jaune vis-à-vis de la LH, entraînant une baisse de la production de progestérone et d'œstrogènes, le corps jaune, devenu indifférent à la LH endogène, évolue vers la lutéolyse. Les E2 peuvent aussi induire la lutéolyse soit en diminuant les récepteurs à la LH, soit en stimulant la production de prostaglandines F2.

#### **b. Le cycle utérin :**

##### **b-1 Étape proliférative :**

À la fin de la menstruation, la couche superficielle dite zone fonctionnelle, de l'endomètre est éliminée.

Sous l'influence des œstrogènes qui proviennent du follicule en voie de développement, l'épaisseur de l'endomètre s'accroît rapidement (pendant la période qui s'étend du 5e au 14e jour du cycle menstruel). Les glandes utérines s'allongent, mais elles n'ont aucune sécrétion. On qualifie ces modifications de prolifératives.

##### **b-2 Étape prémenstruelle progestative :**

Après l'ovulation, l'endomètre devient discrètement œdémateux et les glandes utérines qui sécrètent activement deviennent tortueuses et plexiformes sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone en provenance du corps jaune.

##### **b-3 La menstruation :**

C'est l'écoulement sanglant par les voies génitales. Il est constitué de sang rouge foncé incoagulable mêlé à des débris fibrineux de l'endomètre (présence des substances fibrinolytiques produites par l'endomètre). Dès le 21e jour du cycle, on remarque des altérations cellulaires au niveau du corps jaune témoignant d'une défaillance fonctionnelle progressive des cellules de la granulosa (accumulation de dépôts de cholestérol non utilisé pour la synthèse hormonale) et augmentation de l'activité lysosomiale.

La chute simultanée, des œstrogènes et de la progestérone à la fin du cycle (mécanisme hormonal) a une conséquence locale importante : vasculaire et cellulaire (production de prostaglandines).

En effet on assiste à une vasoconstriction des artérioles spiralées provoquant ainsi des ischémies de certaines parties de la muqueuse qui se nécrosent et entraînent une lésion des parois cavitaires dans la région concernée.

Quand les artères spiralées se dilatent et que la circulation se fait de nouveau, le sang passe à travers les parois capillaires lésées et détruites. Il s'ensuit une desqua-

mation de la muqueuse utérine avec, en conséquence, une hémorragie menstruelle. L'hémorragie cesse au moment où les artères spiralées se contractent de nouveau, et un nouvel endomètre est régénéré à partir de la couche basale (début d'un nouveau cycle).

La durée moyenne de l'écoulement menstruel est de 5 jours, le total de la soustraction sanguine (75 % d'origine artérielle) est en moyenne de 30 ml.

#### **c- Le cycle vaginal : (Cf histologie)**

#### **d- Le cycle des glandes mammaires : (Cf histologie)**

### **2.2.4. VARIATIONS DES SÉCRÉTIONS HORMONALES À LA MÉNOPAUSE :**

Le mot « ménopause » signifie la cessation des menstruations. L'arrêt définitif des règles étant précédé de plusieurs mois à plusieurs années d'irrégularités menstruelles.

- La préménopause désigne la période allant de la puberté jusqu'à la péri ménopause confirmée.
- La péri ménopause comprend la période d'irrégularités menstruelles précédant l'arrêt des règles.
- La postménopause confirmée c'est la période de la vie féminine s'écoulant après la ménopause.

L'âge de survenue de la ménopause est compris entre 45 et 50 ans, cependant, certains facteurs paraissent l'influencer : l'hérédité, la race, le climat, l'état nutritionnel, le tabac...

#### **a. Péri ménopause:**

La déplétion folliculaire s'accélère : Richardson en étudiant le nombre d'ovocytes en fonction de l'âge et du statut menstruel chez la femme de 45 à 55 ans, retrouve une diminution importante des follicules primordiaux une absence de follicules secondaires chez les femmes en péri ménopause. Parallèlement on observe une altération des follicules qui parviennent de moins en moins à maturation complète et à une ovulation.

La FSH est anormalement élevée dès le début de la phase folliculaire puis s'abaissent un peu avant son pic pré ovulaire. Celui-ci est aussi supra normal.

En 2e phase, la FSH est également plus élevée, mais dessine une légère chute vers le milieu de la phase lutéale. D'un cycle à l'autre, cette anomalie peut disparaître pour faire place à un axe gonadotrope physiologique, puis revenir brusquement. Cette élévation isolée de FSH est responsable d'une maturation folliculaire accélérée, de cycles courts et d'une production d'E2 accrue, mais anarchique.

Si la sécrétion le LH reste en revanche normale, par contre les pics ovulatoires sont inconstants, irréguliers, avec des cycles physiologiques alternant avec des cycles anovulatoires. La sécrétion de progestérone est variable, parfois normale, le plus souvent insuffisante ou absente. En fait si ces altérations sont essentiellement variables d'une femme ou d'un cycle à l'autre, les constantes de cette période sont l'hypersécrétion de FSH et l'hypéroestrogénie relative.

#### **b. Post-ménopause :**

Le profil hormonal de la post-ménopause est caractérisé par un **effondrement des taux d'œstradiol plasmatique**, reflet de l'extinction du capital folliculaire, et par une **augmentation permanente des taux** de la FSH et de la LH.

- La levée du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol est responsable d'une augmentation de la sécrétion de LH-RH. L'équipe de Franchimont a mis en évidence dans les urines des femmes ménopausées des taux d'excrétion de LHRH 2 à 3 fois supérieures à ceux d'une femme en période d'activité génitale. Des études plus fines ont montré qu'il y avait une élévation de l'amplitude et de la fréquence des pics sécrétoires de l'hormone hypothalamique.
- La sécrétion de LH et FSH est élevée : la production quotidienne de FSH est multipliée par 10 celle de LH par 3 par rapport à la période d'activité génitale. L'hypersécrétion des gonadotrophines va persister la vie durant avec une diminution progressive, mais très modeste avec l'âge.

L'état oestrogénoprive caractéristique de la postménopause engendre des manifestations : symptômes simplement gênants à court terme, atrophie cutanéomuqueuse à moyen terme, retentissement osseux et vasculaire à long terme.

#### • À court terme :

Les bouffées de chaleur constituent le trouble le plus caractéristique de la ménopause.

Elles se manifestent par une sensation soudaine de chaleur, débutant au niveau du visage et du cou, s'étendant au thorax, durant quelques secondes à plusieurs minutes. Elles s'accompagnent d'une crise sudorale, plus rarement de céphalées, de nausées, de vertiges, le rythme cardiaque s'accélère ; il existe en outre de façon constante une augmentation brutale du flux sanguin périphérique avec vasodilatation généralisée et augmentation de la température cutanée d'environ 1 C°.

Manifestations psychologiques, telles instabilité, anxiété, tristesse, asthénie, insomnie, diminution de la libido.

#### • À moyen terme :

- L'atrophie du tractus génital survient progressivement. Elle est complète après plusieurs années de carence œstrogénique totale.

- La glande mammaire involue au profit du tissu fibreux et du tissu adipeux.

- La peau s'amincit, se déshydrate et les fibres élastiques disparaissent.

#### • À long terme :

La carence œstrogénique semble accroître le risque cardio-vasculaire en modifiant le métabolisme lipidique, la pression artérielle, la coagulation. Une ostéoporose pourrait se constituer progressivement

## 3. LA GROSSESSE :

Le premier objet de la physiologie de la grossesse est la nutrition du fœtus au cours de sa croissance et les adaptations maternelles qui la permettent. Les modifications qui surviennent chez la mère en vue de l'accouchement et de la nutrition du nouveau-né sont aussi d'une importance capitale. Ces phénomènes mettent en jeu de façon prédominante le système reproducteur, mais l'ensemble de l'organisme maternel participe aux modifications provoquées par la grossesse. Un grand nombre de ces changements sont des adaptations physiologiques contrôlées par d'autres mécanismes.

## 3.1. FÉCONDATION ET NIDATION

La fécondation de l'ovule se fait généralement à la partie moyenne de la trompe de Fallope ; la durée du séjour de l'œuf dans la trompe est sous le contrôle des œstrogènes sécrétées au cours de la première phase du cycle menstruel. La division cellulaire commence aussitôt et grâce à de faibles contractions péristaltiques l'œuf fécondé peut être propulsé à travers l'isthme pour gagner l'utérus vers le 5e jour après l'ovulation (19e jour du cycle).

L'œuf entre dans la cavité utérine, où en continuant son développement il atteint le stade de blastocyste.

La croissance du jeune embryon ne commence que lorsqu'il aura été implanté dans la muqueuse utérine, qu'il creuse, du fait de l'action lytique de sa couche de trophoblastes superficiels, réalisant ainsi une communication avec le sang maternel.

Ce phénomène de nidation est l'objet d'un contrôle hormonal comme l'a démontré Fraenkel, son expérience a consisté en la destruction des corps jaunes chez des lapines gestantes, ce qui a entraîné l'arrêt de la gestation. Cette découverte souleva de multiples questions, dont la plus importante était de savoir comment le corps jaune est informé qu'il y a gestation ? Les méthodes hautement sensibles dont nous disposons actuellement ont permis de préciser le signal en cause, dès l'initiation du processus de nidation. Il s'agit de la gonadotrophine chorionique sécrétée par les cellules trophoblastiques du blastocyste en train de s'implanter. Cette hormone stimule le corps jaune maternel cyclique qui continue ainsi à produire de la progestérone au-delà de la période habituelle du cycle normal, jusqu'au moment où le relais est pris par le placenta lui-même.

C'est ce qui se produit chez la femme vers la 12e semaine de la grossesse, lorsque les ovaires peuvent être enlevés sans que cela nuise à l'évolution normale de la grossesse. On peut considérer que toutes les modifications que nécessite le développement du fœtus se réalisent grâce aux hormones d'origine trophoblastique.

## 3.2. ENDOCRINOLOGIE DE LA GROSSESSE

Le placenta sert à l'alimentation et à l'approvisionnement en oxygène du fœtus ; il en élimine les produits du métabolisme et couvre une grande partie des besoins hormonaux se manifestant pendant la grossesse.

Les hormones de l'ovaire maternel sont également nécessaires au maintien de la grossesse surtout à son début.

### 3.2.1 HORMONES DE LA GROSSESSE : (FIGURE 5)

- HCG : Pendant le premier trimestre de la grossesse **chez** la femme, l'ovaire maternel est la source principale des œstrogènes, de la progestérone.

Le corps jaune est stimulé par l'hormone chorionique (HCG), dont la sécrétion augmente progressivement jusqu'à atteindre un pic au début du troisième mois de la grossesse et chuter ensuite brutalement. Des taux faibles d' » HCG peuvent indiquer la menace ou la survenue d'un avortement. Ses rôles fondamentaux sont :

- Dans la corticosurrénale fœtale, et en particulier dans la zone corticale fœtale, de stimuler la production du déhydroépiandrostérone (**DHEA**) et d'autres stéroïdes.
- Dans l'ovaire maternel, d'inhiber la formation des follicules et maintenir la fonction du corps jaune, c'est à dire la production de progestérone et d'œstradiol.

À partir de la 12<sup>e</sup> semaine de la grossesse, ce rôle n'est plus nécessaire, car le placenta produit suffisamment de progestérone et d'œstradiol.

Dans le placenta, la progestérone se forme à partir du cholestérol circulant maternel, puis donne naissance dans la corticosurrénale fœtale à la DHEA enfin, celle-ci est transformée dans le placenta en œstradiol, qui à son tour est métabolisée essentiellement en œstriol dans le foie fœtal. Chez le fœtus mâle, la progestérone est transformée en testostérone dans le testicule,

En effet, le fœtus et le placenta sont chacun dépourvus de certaines enzymes nécessaires à la stéroïdogenèse complète, mais leurs manques sont complémentaires de telle façon qu'un cheminement des métabolites à travers ces deux compartiments aboutit à une synthèse hormonale complète (Figure 4).

L'HCG semble jouer aussi un rôle important dans le mécanisme de l'acceptation immunologique de l'embryon, en modifiant le pouvoir de reconnaissance des lymphocytes à son égard.

- **HPL** : une autre hormone sécrétée par le placenta, il s'agit d'un polypeptide : hormone lactogène placentaire ou human placental lactogen.

La production quotidienne d'HPL est remarquablement élevée atteignant une moyenne de 1 g/jour et sa concentration dans le sérum maternel, à l'opposé de l'HCG, augmente progressivement lors de la grossesse pour atteindre ses taux maximums peu avant l'accouchement. Il est intéressant de noter que cette hormone est détectée en dehors de la grossesse chez un grand nombre de sujets atteints de cancers qui ne sont pas d'origine trophoblastique. Ses propriétés essentielles (somatotrope et lactogène) lui confèrent une action similaire à celle de l'hormone pituitaire de croissance et de la prolactine.

L'HPL produit de nombreuses modifications métaboliques chez la mère ; l'une d'elles est la mobilisation de constituants nutritifs qui sont transmis au fœtus et qui est reflétée par l'augmentation du taux d'acides gras libres plasmatiques et les variations de la tolérance au glucose observées en fin de grossesse.

- On constate une augmentation progressive dans l'urine de la concentration d'**œstrogènes** (sécrétés par le placenta), qui atteint son sommet juste avant le début de l'accouchement. Pendant la grossesse la concentration sanguine d'œstrogènes s'élève aussi et suit la même courbe que l'excrétion urinaire.
- La sécrétion de **progestérone** augmente parallèlement à celle des œstrogènes. La progestérone provient essentiellement du placenta, son augmentation au début de la grossesse permet la diminution importante de contractilité du muscle utérin et assure le maintien du corps jaune en diminuant les prostaglandines F2 impliquées dans la destruction du corps jaune.

## 4. L'ACCOUCHEMENT :

Le moment de l'accouchement est bien déterminé pour chaque espèce. Le processus de l'accouchement résulte d'un mécanisme fort complexe qui fait intervenir aussi bien des facteurs physiques que des facteurs hormonaux.

Grâce à ce mécanisme, l'utérus pendant une période le plus souvent d'environ 7 heures (période de travail) par des contractions périodiques d'une intensité croissante oblige le fœtus à s'engager par le col dilaté dans le canal vaginal. Dans la majorité des cas, le fœtus humain franchit le col en présentation céphalique. L'étape ultime du travail qui est l'expulsion du fœtus est facilitée par des contractions volontaires des muscles abdominaux. Dans des conditions normales, l'expulsion du fœtus est suivie de peu par celle du placenta (délivrance).

Le muscle utérin demeure durant toute la grossesse, sous l'effet de la progestérone, dans un état passif et insensible (blocage progestéronique) pour ne répondre aux stimuli initiateurs du travail qu'à la fin de la grossesse.

Au cours de la grossesse, l'activité utérine se modifie et l'amplitude des contractions augmente, d'abord progressivement, plus rapidement vers la 30-36<sup>e</sup> semaine.

À côté des facteurs mécaniques (augmentation du volume fœtal et utérin), les facteurs hormonaux interviennent dans le contrôle de l'accouchement.

Chez la femme, le moment de l'accouchement semble fonction de la vitesse à laquelle le placenta libère l'hormone CRH (Corticotropin Releasing Hormone) dans le sang maternel et fœtal. Cette hormone se met en place au début de la grossesse et commande la vitesse de progression de la grossesse. Cette hormone placentaire était découverte en mesurant les concentrations de la CRH sanguine (figure) chez 500 femmes tout au long de leur grossesse. La plupart des femmes qui avaient des concentrations de CRH élevées vers la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse avaient les vitesses les plus rapides et souvent accouchent prématurément. On pense ainsi aujourd'hui que la synthèse de CRH commande en partie la durée de la grossesse.

### 4.1. LES EFFETS DE LA CRH

- La CRH placentaire qui circule dans le sang fœtal assure deux tâches :
  - elle stimule l'hypophyse fœtale entraînant le relâchement d'ACTH qui en agissant sur les glandes surrénales fœtales entraîne la libération de cortisol fœtal. Ce dernier est :
    - nécessaire à la maturation finale des poumons du bébé pour qu'il puisse respirer.
    - stimule et entretient la synthèse placentaire de CRH formant ainsi un système auto-entretenu
  - elle augmenterait la concentration de E2 nécessaire au déclenchement du travail. La CRH agit sur le tissu surrénalien fœtal, stimule la formation du DHEA et le placenta élabore le E2 indispensable au déclenchement de l'accouchement à partir du DHEA.
- La CRH agit aussi sur l'utérus et le col :
  - Elle amplifierait les modifications déclenchées par E2
  - Et avec les E2 elle augmenterait la concentration en prostaglandine dans le col.

Lorsque sont atteints les seuils critiques de concentrations en CRH, en E2, en prostaglandines et probablement en divers autres facteurs, l'utérus et le col se modifient et le travail commence. Le travail utérin commence quand les E2 et les autres forces qui favorisent les contractions de l'utérus l'emportent sur celles qui les inhibent.

## 4.2. LES EFFETS DE E2 EN FIN DE GROSSESSE

- Les E2 agissant sur les cellules du myomètre produisent de nombreux récepteurs de l'ocytocine. L'ocytocine est un puissant stimulus du muscle utérin. Sa concentration dans le sang maternel augmente au cours du travail. La source principale de cette hormone serait le fœtus lui-même.
- Les E2 déclenchent la synthèse de connexines, protéines qui relient les cellules du myomètre leur permettant de se contracter de façon synchrone pendant le travail.  
Les E2 et la CRH maternelle augmenteraient la concentration en prostaglandines dans le col qui :
  - augmentent l'amplitude des contractions utérines ainsi que leur fréquence
  - déclenchent la production d'enzymes digérant les fibres de collagène du col; ce dernier devient une structure malléable qui se dilate progressivement et finit par s'ouvrir lorsque la tête de l'enfant appuie dessus pendant le travail.

## 5. LA LACTATION :

La lactation comprend deux processus distincts :

- Sécrétion de lait : c'est à dire synthèse du lait par l'épithélium alvéolaire et passage dans la cavité glandulaire qui dépend essentiellement de la stimulation hormonale par la prolactine.
- Éjection du lait dans les canaux, sous l'action de l'ocytocine.

### 5.1. MISE EN JEU DE LA SÉCRÉTION : LACTOGENESE

La poussée laiteuse ne s'établit que quelques jours après la naissance. La lactogénèse est sous contrôle hormonal chez la femme qui allaite, le taux de prolactine est multiplié par 10 dans les 15 minutes qui suivent le début de la tétée.

Il s'agit d'un arc réflexe déclenché par la succion du mamelon et qui au niveau de l'hypothalamus provoque la commande de la sécrétion de prolactine par l'antéhypophyse.

Cet effet de la prolactine sur la lactogénèse est permis par la levée de l'inhibition exercée pendant la grossesse par la progestérone.

L'insuline, l'aldostérone, le cortisol, la GH semblent aussi favoriser la lactogénèse.

### 5.2. L'ÉJECTION DU LAIT

Chez la femme, les canaux interlobaires présentent de petites citernes dans lesquelles s'accumule une quantité importante de lait; cependant cette quantité n'assure que partiellement les besoins du nourrisson. Une quantité supplémentaire lui est donnée par l'éjection du lait contenu dans les alvéoles. Celle-ci est provoquée par un réflexe neuro-hormonal ayant comme stimulus de départ la succion du mamelon, qui conduit à la vidange des acini par l'intermédiaire d'une contraction des cellules myoépithéliales qui entourent chaque alvéole.

La succion entraîne l'apparition d'influx nerveux qui atteignent les noyaux supra-optiques puis par le tractus hypothalamo hypophysaire, l'hypophyse postérieure avec libération d'ocytocine dans le sang. C'est l'ocytocine qui entraîne la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles. Le lait est alors expulsé dans les canaux galactophores.

- La décharge brutale d'ocytocine dans le sang entraîne aussi les contractions utérines qui accompagnent la succion.
- L'injection d'ocytocine fait démarrer l'excrétion de lait qui continue ensuite sans traitement ultérieur chez les femmes dont les glandes mammaires sont congestives et douloureuses (faible production de lait).
- En l'absence de succion, le lait s'accumule dans les glandes mammaires qui vont subir une involution.

# APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN

## 1. STRUCTURE DES TESTICULES

(Cf Anatomie)

Les testicules sont constitués d'un ensemble de tubes séminifères pelotonnés et c'est tout au long de ces parois que sont formés les spermatozoïdes à partir des cellules germinales primitives (spermatogenèse).

Entre ces tubes se trouvent les cellules interstitielles de Leydig qui sécrètent une hormone androgène, la testostérone.

## 2. FONCTIONS TESTICULAIRES :

### 2.1. LA SPERMATOGENESE (CF HISTOLOGIE)

### 2.2. FONCTION ENDOCRINE

#### 2.2.1. TESTOSTÉRONE :

**a. Biosynthèse** (Cf Biochimie)

**b. Métabolisme et transport** (Cf Biochimie)

**c. Mécanisme d'action** (voir généralités sur les glandes endocrines)

#### **d. Action de la testostérone (T)**

- La sécrétion naturelle de la testostérone est responsable du développement des organes sexuels accessoires (épididymes, canaux déférents, vésicules séminales, prostate), de la maturation des caractères sexuels primaires (organes génitaux externes) et du développement des caractères sexuels secondaires masculins (pilosité, musculature, squelette, voix, libido) au moment de la puberté, et pour certains d'entre eux de leur persistance au cours de la vie adulte. Administrée à un animal mâle impubère, la testostérone entraîne un développement précoce des organes sexuels, mais aussi la soudure des cartilages de conjugaison et l'arrêt de la croissance.
- Les androgènes s'opposent à l'involution des organes génitaux externes, et des caractères sexuels secondaires masculins après la castration. C'est ainsi que la castration entraîne une atrophie de l'épithélium glandulaire de la prostate et des vésicules séminales et que l'administration d'androgènes rend à cet épithélium son aspect normal.
- Par son action sur l'épididyme la testostérone fait apparaître puis maintient la motilité et le pouvoir fertilisant des spermatozoïdes qui y sont stockés. Chez les animaux hypophysectomisés, de fortes doses de testostérone stimulent et maintiennent la spermatogenèse au niveau des tubes séminifères.
- La testostérone joue un grand rôle dans le comportement émotionnel du mâle.
- La testostérone augmente la pilosité corporelle, mais raréfie la chevelure : la calvitie héréditaire ne se développe qu'en présence d'androgènes.
- La testostérone exerce un effet anabolisant au niveau de tous les organes, mais essentiellement au niveau de l'os et du muscle. Elle accroît la synthèse des protéines

et en diminue le catabolisme, ce qui aboutit à une accélération de la croissance.

- Elle entraîne aussi une soudure des épiphyses des os longs arrêtant donc au bout d'un certain temps la croissance. Au niveau de l'os, l'administration de testostérone entraîne une augmentation de fixation osseuse de  $\text{Ca}^{2+}$ , avec baisse de la calciurie et une accentuation de la trame protéique de l'os.
- En plus de cet effet anabolisant, la testostérone et les autres androgènes sont à l'origine d'une rétention modérée de  $\text{Na}^+$ , de  $\text{K}^+$ , d'eau, de  $\text{Ca}^{2+}$ , de sulfates et de phosphates.
- Les doses de testostérone exogène ayant des effets anabolisants importants sont également masculinisants (virilisants augmentent la libido).

### 2-2-2 AUTRES HORMONES ET PROTÉINES SÉCRÉTÉES PAR LES TESTICULES

Le tube séminifère n'a pas seulement pour rôle de fabriquer des spermatozoïdes : il synthétise aussi des stéroïdes et des protéines.

- Les cellules de Sertoli sont capables de produire des stéroïdes, car elles possèdent les enzymes nécessaires à leur biosynthèse. Ces stéroïdes sont utilisés sur place et ne passent pas dans la circulation générale.
- Les cellules de soutien (futurs cellules de Sertoli) sont capables de fabriquer l'hormone antimüllérienne (HAM) qui inhibe la croissance des canaux de Müller. Cette hormone apparaît pendant la vie intra-utérine et décroît à la fin de la gestation pour devenir indétectable à la naissance même chez les prématurés.
- Les cellules de Sertoli produisent un autre facteur : l'inhibine. Il est présent dans le plasma séminal humain et aussi dans le liquide folliculaire. Il inhibe l'élévation de FSH et à un moindre degré de LH provoquée par l'administration de GnRH in vitro et in vivo.
- ABP « Androgen Binding Protein » Cette protéine n'est pas une hormone, mais elle est sécrétée par le testicule et véhiculée par le plasma séminal. Elle est synthétisée par les cellules de Sertoli et sert de véhicule aux androgènes.

## 3. CONTRÔLE DE LA FONCTION TESTICULAIRE : (Figure 6)

La sécrétion hypophysaire des deux gonadotrophines FSH et LH et sous la dépendance de l'hypothalamus par l'intermédiaire d'un décapeptide la LH-RH libéré au niveau de l'éminence médiane, de façon pulsatile et gagnant l'hypophyse par le système porte.

L'injection intraveineuse de LH-RH déclenche un pic de sécrétion de LH et aussi de FSH, mais à un degré moindre.

- L'antéhypophyse contrôle par l'intermédiaire des gonadostimulines (FSH - LH = ICSH) les activités testiculaires (exocrine et endocrine)



LH stimule la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig.

- Si on injecte la LH à un animal hypophysectomisé, elle entraîne la réapparition d'une spermatogenèse incomplète ; il ne s'agit pas d'une action directe sur les tubes séminifères, mais de la libération de testostérone qui à son tour agit sur les tubes.
- Cependant chez l'animal intact, l'action des androgènes sur les testicules est faible.  
L'injection de FSH pure chez un animal hypophysectomisé n'induit pas une spermatogenèse.
- Si on administre en même temps que la FSH de la LH, la restauration de la spermatogenèse est plus complète qu'avec LH seule. Donc FSH commande la fonction des cellules de Sertoli et stimule la spermatogenèse, mais cette action nécessite la présence de testostérone.

**\* Rétrocontrôle :**

Les hormones testiculaires exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- Après une hypophysectomie, la diminution du taux de LH entraîne une diminution de l'activité des cellules de Leydig et une diminution de la sécrétion de testostérone.

La castration est suivie d'une élévation du contenu anté-hypophysaire de FSH et LH et de leur sécrétion. Cette élévation ne se produit pas s'il y a des lésions hypothalamiques.

- Le dépôt de petits cristaux de testostérone dans l'hypothalamus entraîne une atrophie testiculaire. Ceci indique que l'effet de rétroaction de la testostérone sur la sécrétion des gonadotrophines se fait au niveau de l'hypothalamus.
- La testostérone agit aussi sur le lobe antérieur de l'hypophyse pour diminuer la sécrétion de LH, mais pas celle de FSH. Cette action directe sur l'hypophyse antérieure permet d'expliquer pourquoi la testostérone inhibe beaucoup plus la sécrétion de LH que celle de la FSH
- L'inhibine constitue la principale source de rétroaction négative de la sécrétion de la FSH.

## 4. VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ ENDOCRINE AU COURS DE LA VIE :

### 4.1. CHEZ LE FŒTUS

Vers la 8e semaine après la fécondation, le testicule humain est capable de synthétiser de la testostérone à partir, de progestérone, soit de cholestérol sous l'influence des gonadotrophines chorioniques puis hypophysaires.

### 4.2. À LA NAISSANCE

La testostérone plasmatique du nouveau-né chute au cours de la 1re semaine, puis remonte ensuite pour se maintenir pendant 2 à 3 mois, à un taux élevé (3ng/ml). Simultanément la LH et FSH s'élèvent chez le garçon. Puis la testostérone disparaît du plasma et les cellules de Leydig deviennent quiescentes pour se manifester qu'au moment de la puberté.

### 4.3. À LA PUBERTÉ

Alors que la puberté est plus rapide chez la fille, elle est progressive chez le garçon, correspondant au développement testiculaire sous l'influence des gonadotrophines hypophysaires.

La testostérone commence à s'élever vers l'âge de 9 ans pour atteindre une valeur moyenne de 1 ng vers l'âge de 14 à 15 ans, de 3 ng vers l'âge de 18 ans. Les valeurs de l'adulte ne sont atteintes en moyenne que vers l'âge de 20-21 ans (6 à 7 ng/ml).

### 4.4. CHEZ LE SUJET AGE

Le taux de la testostérone circulante commence à baisser très tardivement.

Il faut signaler que le taux de T libre ne varie pas beaucoup.

Cependant, malgré ces modifications très tardives et souvent mineures de la testostéronémie, on voit le taux de LH s'élever à partir de l'âge de 40 ans avec une élévation légère, mais progressive entre 40 et 70 ans.

Le taux de FSH commence à s'élever vers le même âge.

**PCEM2**

**THÈME XIII  
REPRODUCTION,  
SEXUALITÉ  
ET HÉRÉDITÉ**

**PSYCHOLOGIE**

# LA SEXUALITÉ

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir la sexualité.
2. Définir l'identité sexuelle
3. Définir l'orientation sexuelle
4. Reconnaître la place de l'adolescence comme temps de passage fondamental à une sexualité mature
5. Connaître les comportements sexuels à l'enfance et à l'adolescence
6. Connaître les différents stades de la réponse sexuelle
7. Reconnaître l'importance d'une éducation sexuelle

## PLAN

### 1. INTRODUCTION

### 2. LES FACTEURS INFLUENÇANT LA SEXUALITÉ ET LEURS DÉFINITIONS

### 3. LE DÉVELOPPEMENT DE LA SEXUALITÉ

### 4. LA RÉPONSE SEXUELLE

### 5. SOCIÉTÉ, CULTURE ET SEXUALITÉ

### 6. CONCLUSION

## 1. INTRODUCTION :

La sexualité occupe une place importante dans nos vies. On le reconnaît à la multitude des signes et symboles dans les différentes sociétés et environnements à travers les siècles et à sa capacité de mobiliser nos esprits pour toutes sortes de motifs. Le terme 'sexualité' est vaste et comporte les phénomènes de la reproduction biologique ainsi que les comportements sexuels permettant cette reproduction. Le comportement sexuel est fort variable d'une personne à une autre, et d'une culture à une autre. Il est également influencé par les relations envers les autres et par les circonstances de vie.

## 2. LES FACTEURS INFLUENÇANT LA SEXUALITÉ ET LEURS DÉFINITIONS :

La sexualité d'une personne dépend de quatre facteurs :

- la détermination du sexe biologique
- l'identité sexuelle
- l'orientation sexuelle
- le comportement sexuel

Ces facteurs influencent fortement le développement et le fonctionnement de la personnalité. D'un autre côté, ces mêmes facteurs sont influencés par le contexte historique individuel du sujet d'une part, et par le contexte socioculturel d'autre part.

## 2.1. LA DÉTERMINATION DU SEXE BIOLOGIQUE

La détermination du sexe biologique est représentée par les caractéristiques biologiques : chromosomes, organes génitaux externes et internes, profil hormonal, gonades et caractères sexuels secondaires. Dans le développement normal, ils forment un ensemble cohérent de sorte que la personne n'a pas de doute sur son sexe.

## 2.2. L'IDENTITÉ SEXUELLE (OU IDENTITÉ DU GENRE)

L'identité sexuelle se réfère au sexe (ou genre) auquel une personne a le sentiment profond d'appartenir. Elle commence à s'établir dès l'enfance. Dans la plupart des cas, l'identité sexuelle est la même que le sexe biologique (par exemple, un enfant né avec des organes sexuels féminins, élevé en tant que fille et qui se sent femme). Mais le sexe biologique et l'identité ressentie peuvent parfois être différents. Ainsi, une personne qui a une identité de genre à l'opposé de son sexe de naissance est nommée « transsexuelle » (ou trans genre).

## 2.3. L'ORIENTATION SEXUELLE

L'orientation sexuelle définit l'attraction sexuelle ou affective d'une personne, que ce soit vers des personnes du même sexe ou du sexe opposé. L'orientation sexuelle s'étale selon un continuum, d'une attirance exclusive vers le sexe opposé à une attraction exclusive pour le même sexe. Ainsi, il en existe 3 types :

- Les hétérosexuels : personnes attirées surtout par des personnes du sexe opposé.
- Les homosexuels : personnes attirées surtout par des personnes du même sexe.
- Les bisexuels : personnes attirées par des personnes des deux sexes.

En Psychologie et en Psychiatrie, l'homosexualité n'est plus considérée aujourd'hui comme une maladie ou une perversion, mais comme une variante de la normale.

## 2.4. LE COMPORTEMENT SEXUEL

Le comportement sexuel humain englobe les aspects psychiques et comportementaux liés à la sexualité. Il regroupe tous les mécanismes du comportement reproducteur humain et tous ceux du comportement érotique. Ainsi, le comportement sexuel humain relève à la fois du besoin d'enfanter pour la survie de l'espèce, que de la recherche du plaisir. Les mécanismes impliqués sont très nombreux et sont de nature physique ou physiologique (exemple : l'érection) et aussi mentale (exemple : fantasmes sexuels). Le comportement sexuel est grandement influencé par l'éducation et par les normes sexuelles admises par la société. Il est donc en partie le fruit des apprentissages.

Les mécanismes physiques et physiologiques, nommés aussi « la réponse sexuelle », seront développés dans le chapitre 4.

## 3. LE DÉVELOPPEMENT DE LA SEXUALITÉ :

Le développement sexuel s'opère par une interaction entre des facteurs biologiques, psychocomportementaux et sociaux. Bien que ce développement soit très variable d'un individu à l'autre, il est caractérisé par des jalons à atteindre pour une sexualité saine, et ce à chaque stade de la vie.

### 3.1. L'ENFANCE (DE LA NAISSANCE A L'ÂGE DE 8 ANS)

La capacité d'avoir une réponse sexuelle est présente dès la naissance. Ainsi, des bébés garçons peuvent avoir des érections, et des bébés filles une lubrification vaginale.

**L'identité sexuelle** (ou l'identité de genre) se développe très tôt dans la vie. Elle implique que le jeune enfant apprenne graduellement à se percevoir comme un être séparé et sexué. L'enfant réalise, vers l'âge de 18 à 24 mois que son entourage lui appose l'étiquette « fille » ou « garçon ». Vers l'âge de 2 à 3 ans, l'enfant prend conscience de son appartenance à l'un ou à l'autre sexe, il dira : « je suis une fille » – « je suis un garçon ». À travers l'expérience de son propre corps et à travers les attitudes provenant de son environnement familial et social, cette conscience d'appartenance sera dans les années suivantes intégrée dans sa vie psychique.

Le développement du **rôle sexuel** est lié au développement de l'identité sexuelle et se fait vers l'âge de 5 à 6 ans. Il est fondé sur l'identification de l'enfant à un sexe donné dans des situations sociales et relationnelles. D'après Bureau (1998), « le rôle sexuel renvoie aux comportements, aux attitudes et aux traits de personnalité qu'une société définit comme masculins ou féminins ».

Le rôle sert donc à exprimer l'identité. Par exemple, le garçon veut agir en homme comme son père et en fonction de l'image qu'il se fait des hommes en général, ou d'un modèle masculin.

Le tableau suivant montre les principaux comportements sexuels en fonction de l'âge :

Age	Comportements sexuels
Naissance à 2 ans	• Exploration manuelle du corps y compris des organes sexuels
3 – 5 ans	• Observation des organes sexuels • autostimulation des organes génitaux volontaire et agréable (masturbation) • Curiosité envers les phénomènes sexuels et reproductifs • Sensibilité aux interdits des parents
5 – 8 ans	• Curiosité envers l'autre sexe : « jeux sexuels » avec d'autres enfants • Compréhension de ce qui est acceptable ou non de la part des adultes en matière de sexualité • Intérêt pour les rôles et les stéréotypes masculins et féminins

### 3.2. LA PRÉADOLESCENCE (DE 9 A 12 ANS)

Durant cette période, les enfants ont tendance à rechercher la présence d'un groupe d'amis du même sexe, alors que des enfants de l'autre sexe sont souvent repoussés ou taquinés. Il en résulte que l'apprentissage et l'exploration sexuelle à cet âge impliquent des personnes du même sexe.

Vers la fin de cette période, les enfants se livrent de plus en plus à des activités à caractère érotique (masturbation, fantaisies sexuelles)

### 3.3. L'ADOLESCENCE (DE 12 A 20 ANS)

L'adolescence est une période charnière entre l'enfance et l'âge adulte, qui s'étale du début de la puberté jusqu'à l'âge de jeune adulte. Elle est faite de nombreux processus de maturation et de mutation, tant physiques que psychiques. Les premiers objectifs de cette période sont la séparation avec les parents, l'accès à l'indépendance, et l'établissement de relations affectives matures. Ceci accompagne l'acquisition d'un sentiment mature de l'identité personnelle, et l'acceptation et l'intégration d'un ensemble de rôles et de fonctions adultes qui permettent de nouvelles intégrations adaptatives avec les attentes sociales et les valeurs culturelles.

La période de l'adolescence implique un passage de la sexualité infantile à la sexualité adulte. Les tâches développementales en matière de sexualité englobent :

- Le développement d'une identité et un rôle sexuel stable
- La construction d'une image corporelle satisfaisante
- L'apprentissage de la gestion d'une relation intime sur le plan émotionnel et physique

La maturation physiologique du système de fonctionnement génital et du système hormonal qui l'accompagne, aboutit à une stimulation de la libido et un intérêt accru pour la sexualité. Les modifications corporelles nécessitent la construction d'une nouvelle image du corps.

Vu la multiplicité de changements et de tâches développementales à accomplir, l'adolescence est un moment de grande fragilité psychologique. Cette fragilité se voit aussi dans le domaine du développement psycho-sexuel avec des craintes et confusions sur l'identité sexuelle et sur l'orientation sexuelle, et des questionnements sur la capacité à attirer un partenaire sexuel, sur ses performances sexuelles, et sur sa fertilité. Une fois le jeune rassuré sur sa nouvelle identité et orientation sexuelle et sur la légitimité de ses désirs, il sera capable d'avoir des relations affectives et sexuelles stables et épanouies.

### **Le comportement sexuel de l'adolescent**

#### **a) Le fantasme sexuel :**

Il s'agit de scénarios sexuels imaginaires qui accompagnent souvent la masturbation. Le fantasme joue un rôle fondamental, car il peut créer du plaisir sexuel, permet d'exprimer des besoins sexuels et prépare aux rencontres sexuelles. Le fantasme sexuel est, avec la masturbation, l'activité sexuelle la plus fréquente à l'adolescence.

#### **b) La masturbation :**

C'est une activité sexuelle normale qui consiste à provoquer le plaisir sexuel par la stimulation des parties génitales ou d'autres zones érogènes, généralement à l'aide des mains. Elle permet la découverte des zones érogènes et du plaisir génital et peut rassurer le jeune sur le bon fonctionnement de ses organes sexuels. Elle permet donc à l'adolescent d'explorer la sexualité de façon saine et intime. Elle peut être culpabilisante et donc anxiogène, du fait des interdits parentaux ou culturels. L'absence totale ou l'apparition tardive de la masturbation est pathologique, plus que les conduites très fréquentes.

#### **c) Les pratiques homosexuelles :**

Elles sont fréquentes à l'adolescence et ne sont pas forcément le précurseur d'une orientation homosexuelle ultérieure. Elles peuvent être un moyen d'expérimenter la maturité physique et les sensations corporelles qui s'y rapportent et sont favorisées par la proximité avec les pairs et la difficulté de rencontrer le sexe opposé.

#### **d) Le flirt :**

Il s'agit d'une activité préliminaire, sans pénétration, et peut comporter des baisers, caresses, contacts corps à corps. Il permet l'exploration et la reconnaissance des limites mutuelles avec excitation des zones sexuelles.

#### **e) Les premiers rapports sexuels :**

Les premiers rapports sexuels sont perçus par beaucoup d'adolescents comme une preuve de conformité. Ils peuvent avoir lieu après plusieurs années de flirt. Le premier rapport sexuel est d'autant plus satisfaisant qu'il s'inscrit dans une relation amoureuse qui dépasse le souci de performance et qu'il traduira l'aboutissement d'une relation affective. Les premiers rapports sexuels sont parfois vécus avec angoisse et culpabilité, et ce d'autant plus si la sexualité est entourée de tabous, si l'éducation sexuelle fait défaut ou s'il y a une interdiction culturelle ou religieuse des rapports avant le mariage.

### **3.4. L'AGE ADULTE**

Les marqueurs développementaux de l'âge adulte sont moins liés à des changements physiologiques bien déterminés, sauf au moment de la ménopause pour la femme. Chez l'adulte, l'évolution de la sexualité dépend plutôt

d'une variété de facteurs tels que l'état civil (marié ou célibataire), le fait d'avoir des enfants ou non, la présence d'une maladie physique, la vie socioprofessionnelle, l'infidélité d'un partenaire, le départ des enfants, la retraite. L'âge influence certes les performances sexuelles, mais la qualité de la vie sexuelle dépend surtout de l'image corporelle, de l'estime de soi et de la confiance en soi.

## **4. LA RÉPONSE SEXUELLE :**

La réponse sexuelle constitue une réaction à l'excitation qui est déclenchée par des stimuli à la fois psychologiques et physiologiques et conduit, à partir d'un certain seuil (physiologique et émotionnel), à l'orgasme, qui correspond à la perception subjective d'un pic dans la réaction physique suivie d'un relâchement. Le développement de la sexualité, les attitudes psychologiques envers la sexualité et envers un(e) partenaire sexuel affectent et interviennent sur la physiologie de la réponse sexuelle.

Les hommes et les femmes normaux font l'expérience d'une séquence de réactions physiologiques aux stimulations sexuelles. Dans la première description détaillée de ces réponses, William Masters et Virginia Johnson remarquèrent qu'il existe deux processus physiologiques de la réaction sexuelle :

- La Vasocongestion : accumulation du sang dans les vaisseaux et les tissus.
- La Myotonie ou la tumescence : augmentation de la tension musculaire.

Avec des niveaux croissants jusqu'à l'orgasme, suivi d'un relâchement de l'activité vasculaire et du tonus musculaire (détumescence).

## **LE CYCLE DE LA RÉPONSE SEXUELLE**

Il comprend quatre phases : l'excitation sexuelle, le plateau, l'orgasme et la résolution

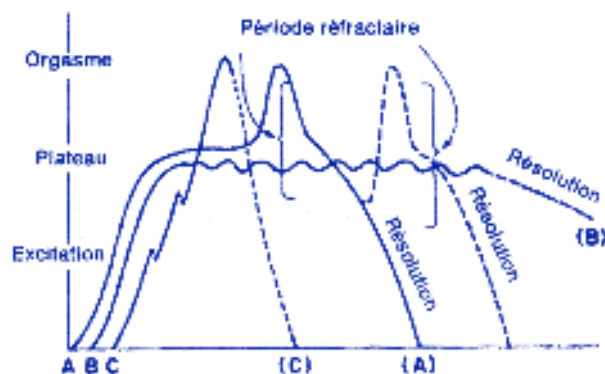
### **PHASE I : L'EXCITATION SEXUELLE**

La phase d'excitation est produite par une stimulation psychologique (fantasme ou présence d'un objet d'amour) ou une stimulation physiologique (caresse ou baiser), ou une combinaison des deux. Elle consiste en une sensation subjective de plaisir, accompagnée des modifications physiologiques correspondantes : chez l'homme, une intumescence pénienne conduisant à l'érection et chez la femme, une lubrification vaginale. On observe une érection des mamelons dans les deux sexes même si chez la femme elle est plus commune. L'excitation initiale peut durer de quelques minutes à plusieurs heures.

### **PHASE II : LE PLATEAU**

Avec la poursuite de la stimulation, chez l'homme, les testicules augmentent de volume (50 %) et remontent. Chez la femme, la cavité vaginale subit une constriction caractéristique dans ses trois dimensions, connue sous le nom de plateforme orgasmique. Le clitoris se dresse et se rétracte derrière la symphyse pubienne. Des contractions spontanées des muscles larges surviennent, la fréquence cardiaque et respiratoire s'accroît, et la pression artérielle augmente. L'excitation supérieure dure de 30 secondes à plusieurs minutes.





**Figure 21.1-3 Réponse sexuelle masculine.**

Un individu peut connaître un de ces trois aspects (A, B ou C) au cours d'une expérience sexuelle particulière. Reproduit avec l'autorisation de Walker J I (editor). *Essentials of Clinical Psychiatry*. Lippincott, Philadelphia, 1985,

### PHASE III : L'ORGASME

La phase orgasmique consiste en une acmé de plaisir sexuel, accompagnée d'un relâchement de la tension sexuelle et de contractions rythmiques des muscles périnéaux et des organes reproducteurs pelviens. Une sensation irréprensible d'éjaculation déclenche l'orgasme masculin, suivi de l'émission de sperme. L'orgasme masculin s'accompagne également de quatre ou cinq contractions rythmiques de la prostate, des vésicules séminales, des déférents et de l'urètre. Chez la femme, l'orgasme est marqué par 3 ou 15 contractions involontaires du tiers inférieur du vagin et par des contractions puissantes et soutenues de l'utérus. L'homme et la femme ont tous deux des contractions involontaires des sphincters internes et externes.

L'éjaculation dans ses deux phases est contrôlée par deux centres médullaires : Un centre dorso-lombaire (D12-L2) responsable de la phase d'émission et un centre sacré (S2-S4) responsable de la phase d'expulsion.

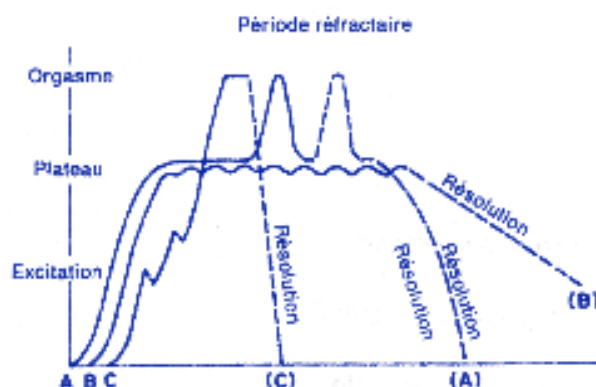
### PHASE IV : LA RÉOLUTION

La phase résolutive consiste en un désengorgement sanguin des organes génitaux (détumescence) et cette détumescence conduit au retour du corps à son état de repos. Si l'orgasme survient, la résolution est rapide et se caractérise par une sensation subjective de bien-être, de relaxation générale et de détente musculaire. Sinon, la résolution peut prendre 2 à 6 heures et s'accompagner d'irritabilité et d'inconfort. Après un orgasme, les hommes ont une période réfractaire qui peut durer de quelques minutes à plusieurs heures ; durant cette période, ils ne peuvent pas être stimulés pour un autre orgasme. Cette période réfractaire n'existe pas chez les femmes qui peuvent avoir des orgasmes multiples et successifs.

## 5. SOCIÉTÉ, CULTURE ET DÉVELOPPEMENT DE LA SEXUALITÉ :

### 5.1. SOCIÉTÉ ET CULTURE

Chaque société définit ses normes et ses traditions sexuelles et impose les rôles sexuels à ses membres. C'est dans ce cadre que nous constatons la variabilité



**Figure 21.1-4 Réponse sexuelle féminine.**

Une femme peut connaître un de ces trois aspects (A, B ou C) au cours d'une expérience sexuelle particulière. Reproduit avec l'autorisation de Walker J I (editor). *Essentials of Clinical Psychiatry*. Lippincott, Philadelphia, 1985.

du comportement sexuel en fonction des sociétés, des traditions et des cultures.

Ainsi, certaines sociétés sont fort répressives et rigides alors que d'autres sont tolérantes et vont jusqu'à accepter le mariage homosexuel.

Dans la société tunisienne, le sujet de la sexualité est encore entouré de tabous, qui sont liés aux traditions culturelles et religieuses et aux déterminants sociaux.

Par ailleurs, malgré l'émancipation de la femme en Tunisie, on assiste à une grande inégalité dans le regard que porte la société sur la sexualité des filles et des garçons. La virginité de la fille est fortement investie, alors que chez les garçons, la sexualité avant le mariage est souvent implicitement autorisée. Ceci a un grand impact sur le vécu de la sexualité, notamment chez les adolescents qui peuvent vivre leurs premières expériences avec beaucoup d'angoisse et de culpabilité ou bien cacher leurs premières expériences sexuelles.

### 5.2. L'ÉDUCATION SEXUELLE

L'éducation sexuelle consiste à informer sur la sexualité et à transmettre un certain nombre de valeurs et de recommandations. Elle a également pour objet l'expression et la discussion autour des sentiments amoureux, des pratiques sexuelles (par exemple, la contraception et la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles) et du respect mutuel.

Les sources de l'éducation sexuelle peuvent être les parents, l'école, les médecins ou les médias. En Tunisie, il n'existe pas de programme systématique d'éducation sexuelle à l'école pour les adolescents. L'éducation sexuelle par les parents est souvent centrée sur la mise en garde des filles contre des liaisons avec l'autre sexe, tandis qu'elle est plus permissive pour les garçons. Dans ce contexte, c'est souvent au seul médecin de donner une information objective avec un discours non – moralisateur sur la sexualité auprès des adolescents des deux sexes.

Un manque d'information sur la sexualité ou des informations erronées sur la sexualité peuvent favoriser des maladies sexuellement transmissibles et les grossesses non programmées. Des informations erronées peuvent aussi mener à une anxiété exagérée envers tout ce qui se rapporte à la sexualité, et favoriser le développement de certains troubles sexuels.

## 6. CONCLUSION :

La sexualité humaine comporte les phénomènes de la reproduction biologique et les comportements sexuels et érotiques permettant cette reproduction. Les comportements sexuels sont très variables, car ils dépendent de

l'histoire personnelle de l'individu, de sa culture et des normes sociétales. Dans la société tunisienne, le sujet de la sexualité est encore entouré de tabous. D'où l'importance d'une éducation sexuelle objective et pragmatique, surtout pour les adolescents.

## TESTS D'ÉVALUATION

Citez les quatre facteurs influençant la sexualité.

---

---

Définissez l'identité sexuelle.

---

---

Citez les tâches développementales en matière de sexualité à l'adolescence.

---

---

Entourez la ou les réponse(s) juste(s) concernant les comportements sexuels à l'adolescence :

- a) Le fantasme sexuel accompagne souvent la masturbation.
- b) Des masturbations fréquentes ne sont généralement pas pathologiques.
- c) Les pratiques homosexuelles sont fréquentes.
- d) Le flirt comporte baisers, caresses et pénétrations.
- e) Les premiers rapports sexuels peuvent être vécus avec angoisse si la sexualité est entourée de tabous et si l'éducation sexuelle fait défaut.

Dessinez le schéma du cycle de la réponse sexuelle en spécifiant les différentes phases.

Pourquoi est-ce important d'éduquer les adolescents sur la sexualité ?

---

---