

**Partie 2 :
reproduction**

**Chapitre 2 : régulation des
cycles sexuels chez la femme**

I – l’aspect de certains organes varie avec le temps

- 1- Observations directes
- 2- Observations microscopiques
- 3- Interactions entre ces organes

II – Mise en évidence de l’activité d’hormones ovariennes

- 1- Comparaison entre cycle ovarien et taux de progestérone et d’oestrogènes
- 2- Comparaison entre taux de progestérone/oestrogènes et aspect de l’utérus

**III- Régulation d’ordre supérieur : le rôle du complexe
Hypothalamo/hypophysaire**

- 1- Courbes d’évolution de deux hormones : LH et FSH
- 2- Relation anatomique entre hypothalamus et hypophyse – la GnRH
- 3- Relation entre hypothalamus/hypophyse et ovaires : les rétrocontrôles.

IV) – Applications médicales des connaissances en reproduction humaine

- 1- Contraception et contragestion
- 2- La procréation médicalement assistée.

I – l'aspect de certains organes varie avec le temps

1- Observations directes

L'observation simple de certains paramètres féminins permet de mettre en évidence un fonctionnement cyclique de la femme avec une périodicité de 28 jours :

- **Les règles ou menstruations** se manifestent par des saignements provoqués par le renouvellement périodique de la paroi interne de l'utérus (voir 2°).

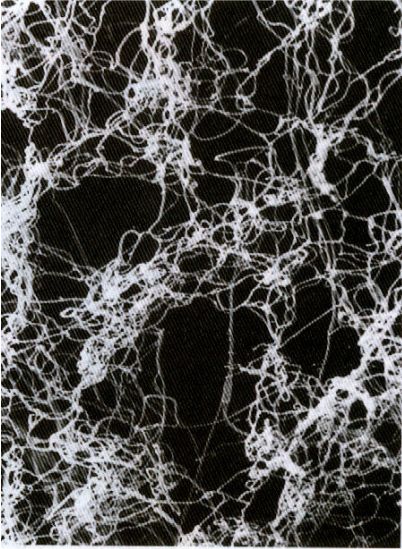


Figure 1 : glaire cervicale en période d'ovulation

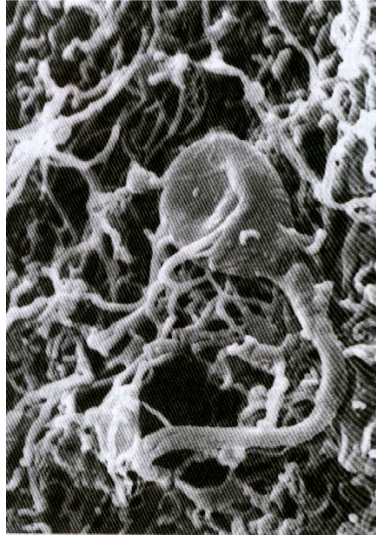


Figure 2: glaire cervicale hors période d'ovulation

- **Le col de l'utérus** secrète une glaire, la **glair cervicale**, qui est évacuée sous forme de sécrétions vaginales. L'aspect de cette glaire et donc des pertes observables varient également au cours du cycle : pertes plus fluides au moment de l'ovulation, pertes plus épaisses en dehors de cette période.

- **La température corporelle** varie également de manière cyclique comme le montre la figure 3.

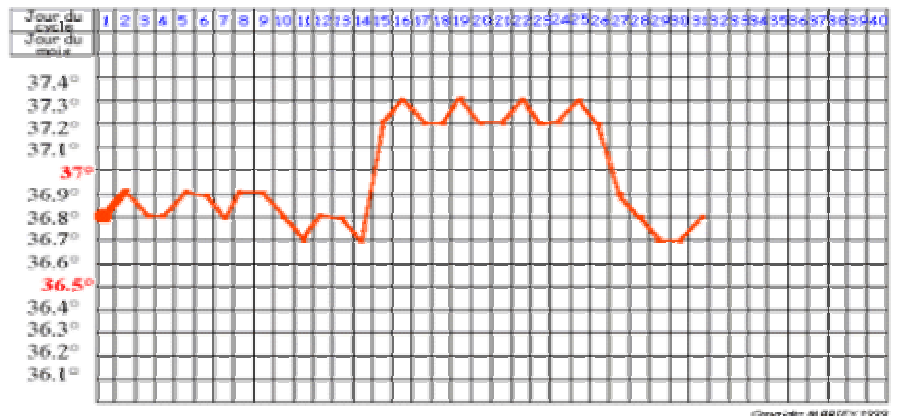


Figure 3 : évolution de la température corporelle au cours du cycle de la femme

2- Observations microscopiques

Certains organes de l'appareil génital de la femme, notamment **les ovaires et l'utérus** suivent une **évolution cyclique** dans leur structure même, évolution qui peut être caractérisée par l'observation microscopique de ces structures.

- Comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédent, l'ovaire contient des **follicules** qui évoluent selon **des cycles de 28 jours** : en début de cycle, un follicule primaire se développe en follicule secondaire puis tertiaire puis cavitaire et en 14 jours aboutit à un follicule mûr qui « explose » en libérant l'ovocyte au moment de l'**ovulation**. Cette première partie du cycle est appelée **phase folliculaire**. La cavité laissée après l'ovulation est alors comblée par des cellules qui forment **le corps jaune**. Puis ce corps jaune régresse lors de la deuxième partie du cycle, du jour 14 au jour 28. Cette phase est appelée **phase lutéinique ou lutéale**.

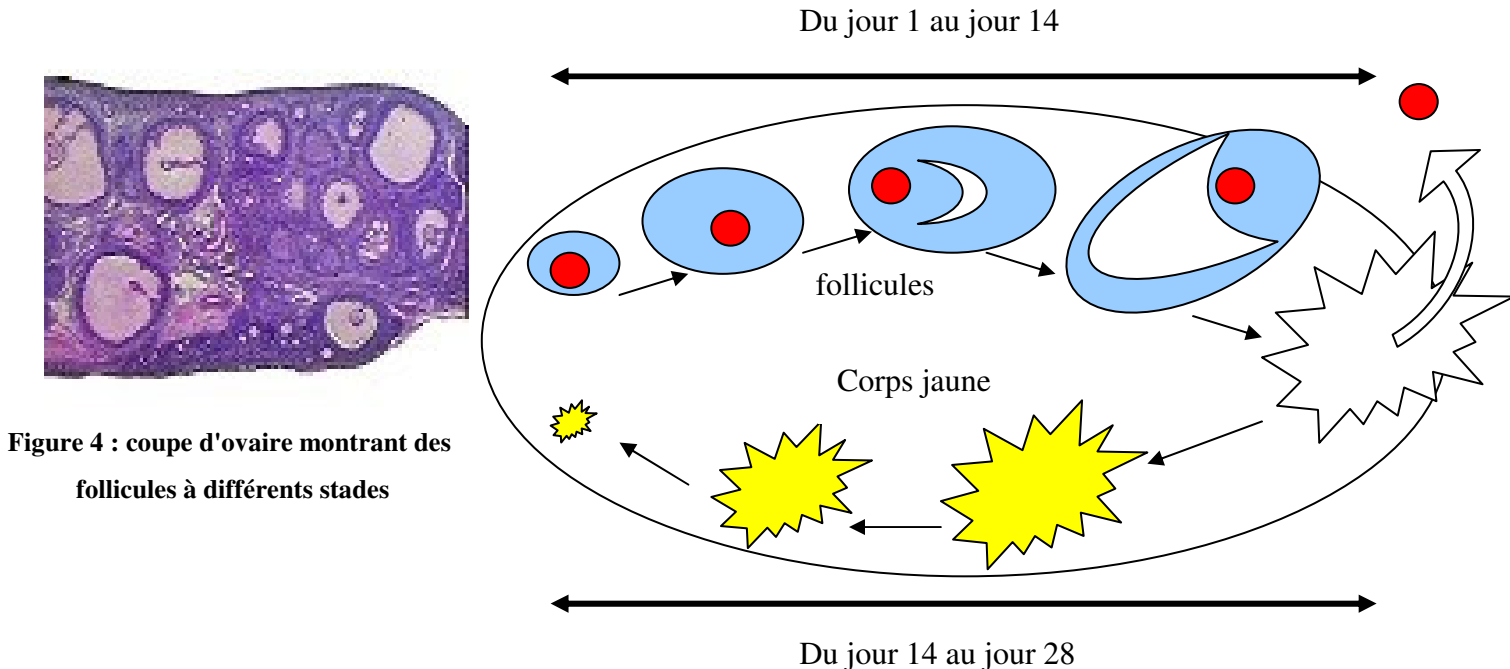


Figure 4 : coupe d'ovaire montrant des follicules à différents stades

- L'**utérus** peut être considéré comme un « muscle creux » puisqu'il est formé d'une couche interne appelée **endomètre** entourée par une couche musculaire ou **myomètre**. C'est essentiellement l'endomètre qui évolue de manière cyclique. Au cours du cycle, son épaisseur augmente considérablement et il s'y forme de nombreux replis : c'est **la dentelle utérine**. La vascularisation de cette couche devient également plus importante : en fait, l'endomètre se prépare à recevoir un éventuel embryon dans le cas où il se serait produit une fécondation après le 14^{ème} jour. Si aucun embryon ne s'implante, l'endomètre se détache et est évacué par le vagin avec les saignements qui en résultent : ce sont **les règles ou menstruations** qui déterminent le premier jour du cycle. Ainsi, à chaque cycle, l'utérus se dote d'un endomètre « neuf », propre à accueillir un embryon.

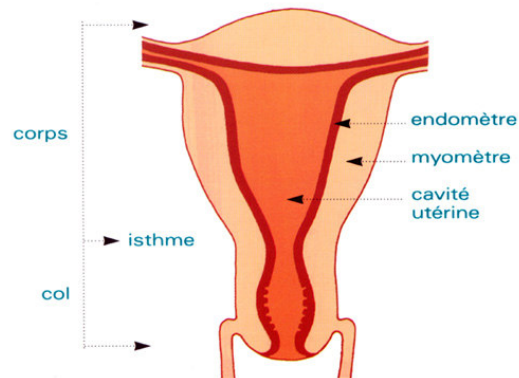


Figure 6 : coupe longitudinale d'utérus (schéma)

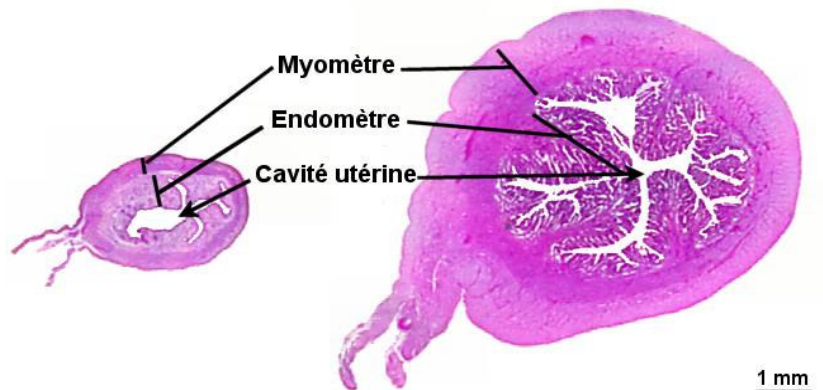
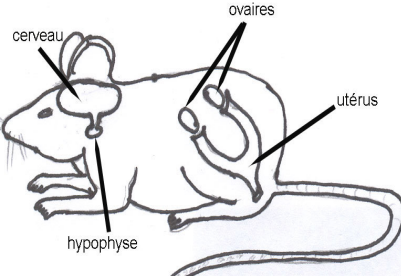
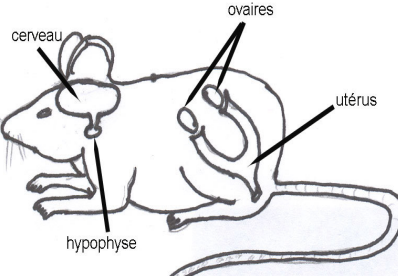
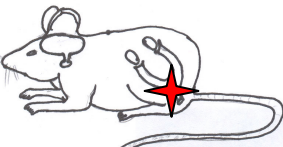


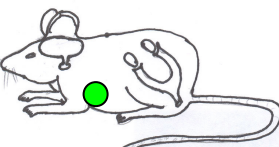
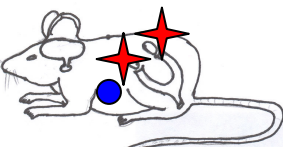



Figure 5 : coupes d'utérus en phase folliculaire (à gauche) et en phase lutéale (à droite)

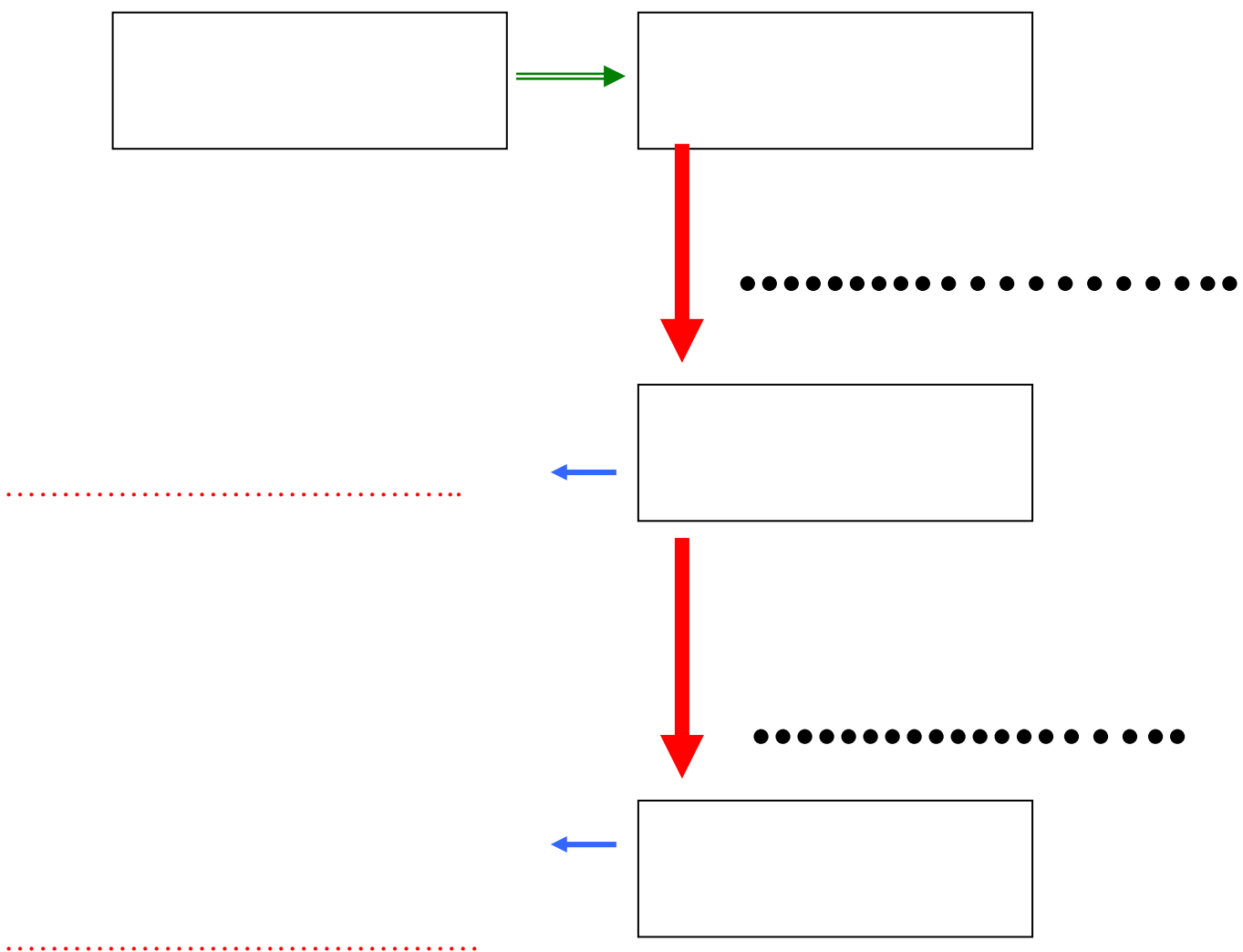
3- Interactions entre ces organes

Afin de mettre en évidence les relations qui existent entre les principaux organes qui régissent les cycles sexuels chez la femme, on réalise les expériences suivantes chez la souris (on admettra que la régulation des cycles est la même chez la souris et chez la femme).

 <p>Animal témoin adulte</p> <p>Activité cyclique de l'appareil génital (ovaires + utérus).</p>		 <p>Animal témoin prépubère</p> <p>Appareil génital juvénile, absence de cycle.</p>	
Expériences → résultats		Expériences → résultats	
 <p>ablation de l'utérus</p>	Cycles ovariens maintenus	 <p>ablation de l'antéhypophyse</p>	L'appareil génital reste juvénile, les ovaires ne se développent pas
 <p>ablation des deux ovaires (ovariectomie)</p>	Atrophie de la paroi utérine, arrêt des cycles utérins	 <p>greffe d'antéhypophyse adulte</p>	Croissance des ovaires, ovulation, développement de l'utérus.
 <p>ovariectomie + greffe d'un ovaire</p>	Développement cyclique de l'utérus		
 <p>ablation de l'antéhypophyse</p>	Atrophie des ovaires et arrêt de leur activité cyclique		

Question : après avoir tiré une conclusion simple pour chacun des résultats observés, compléter le schéma ci-dessous à l'aide des termes suivants :

antéhypophyse – voie hormonale – utérus – ovaire – activité cyclique – puberté

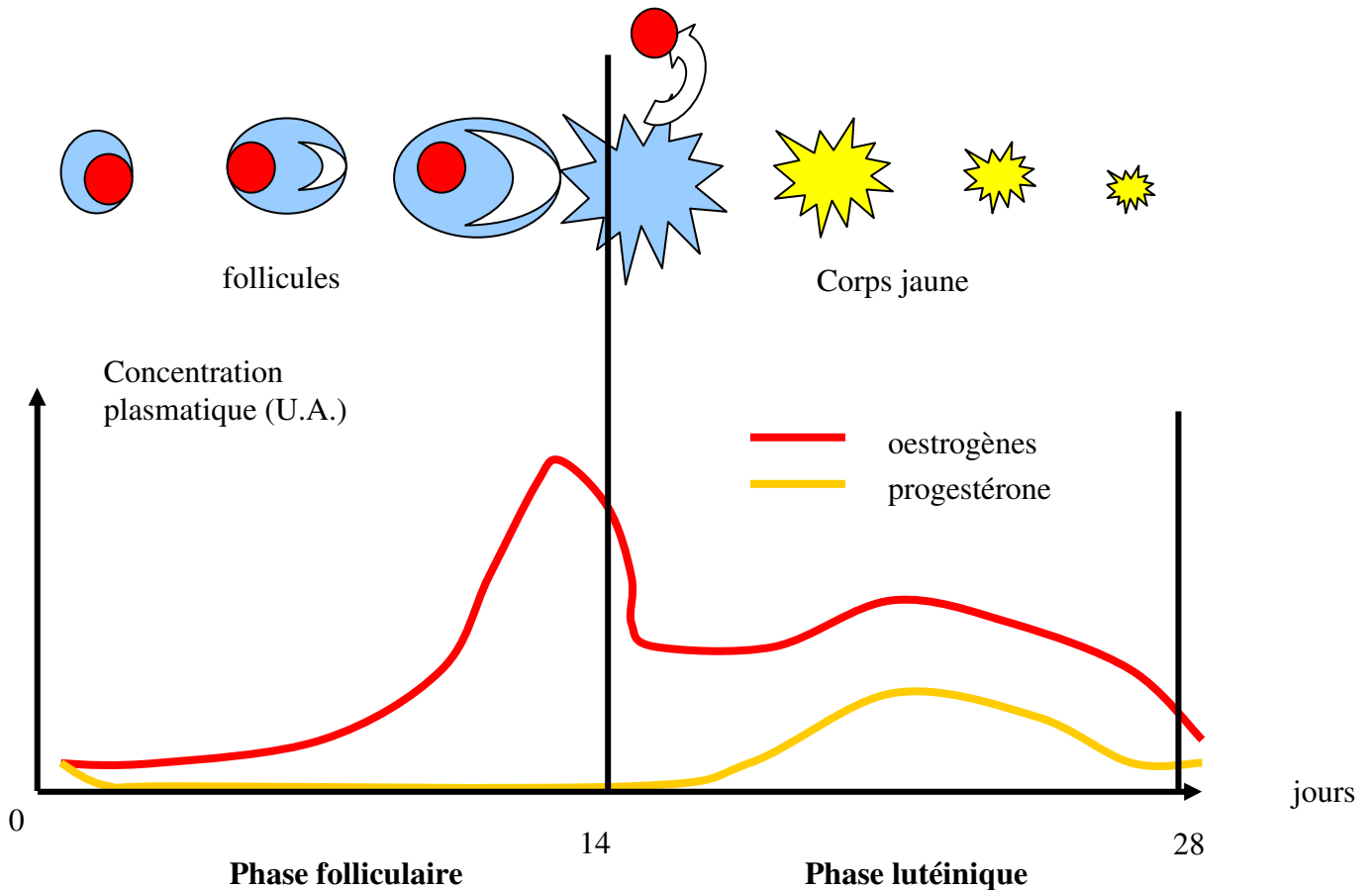


Ce schéma de fonctionnement nous montre que des hormones interviennent et permettent le fonctionnement cyclique de la femme. Les questions qui se posent alors sont de savoir quelles sont ces hormones et comment agissent-elles ?

II – Mise en évidence de l'activité d'hormones ovariennes

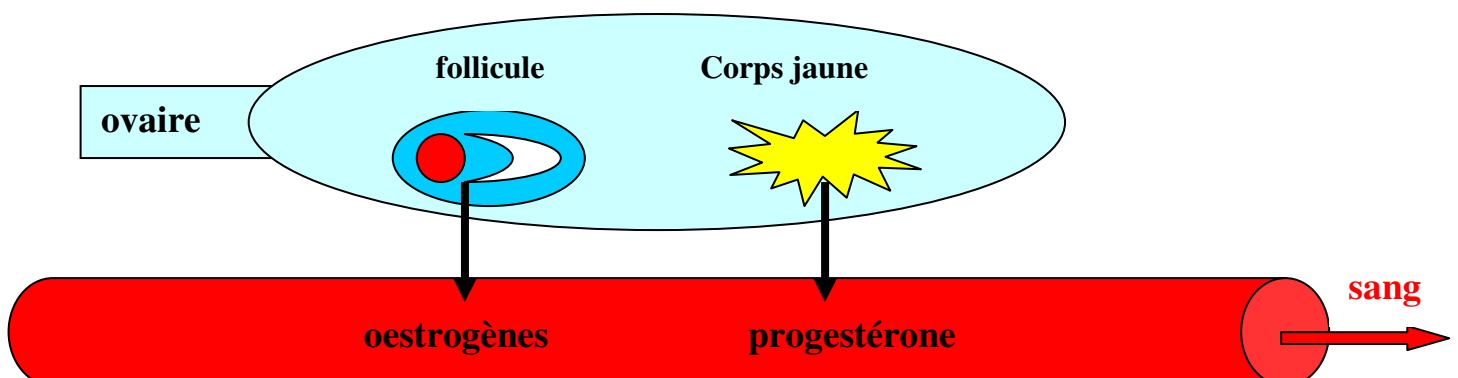
1- Comparaison entre cycle ovarien et taux de progestérone et d'oestrogènes

Le document ci-dessous montre l'évolution de la concentration de **deux hormones, oestrogènes et progestérone**, et en parallèle, l'évolution des structures ovariennes, **follicules et corps jaune**.

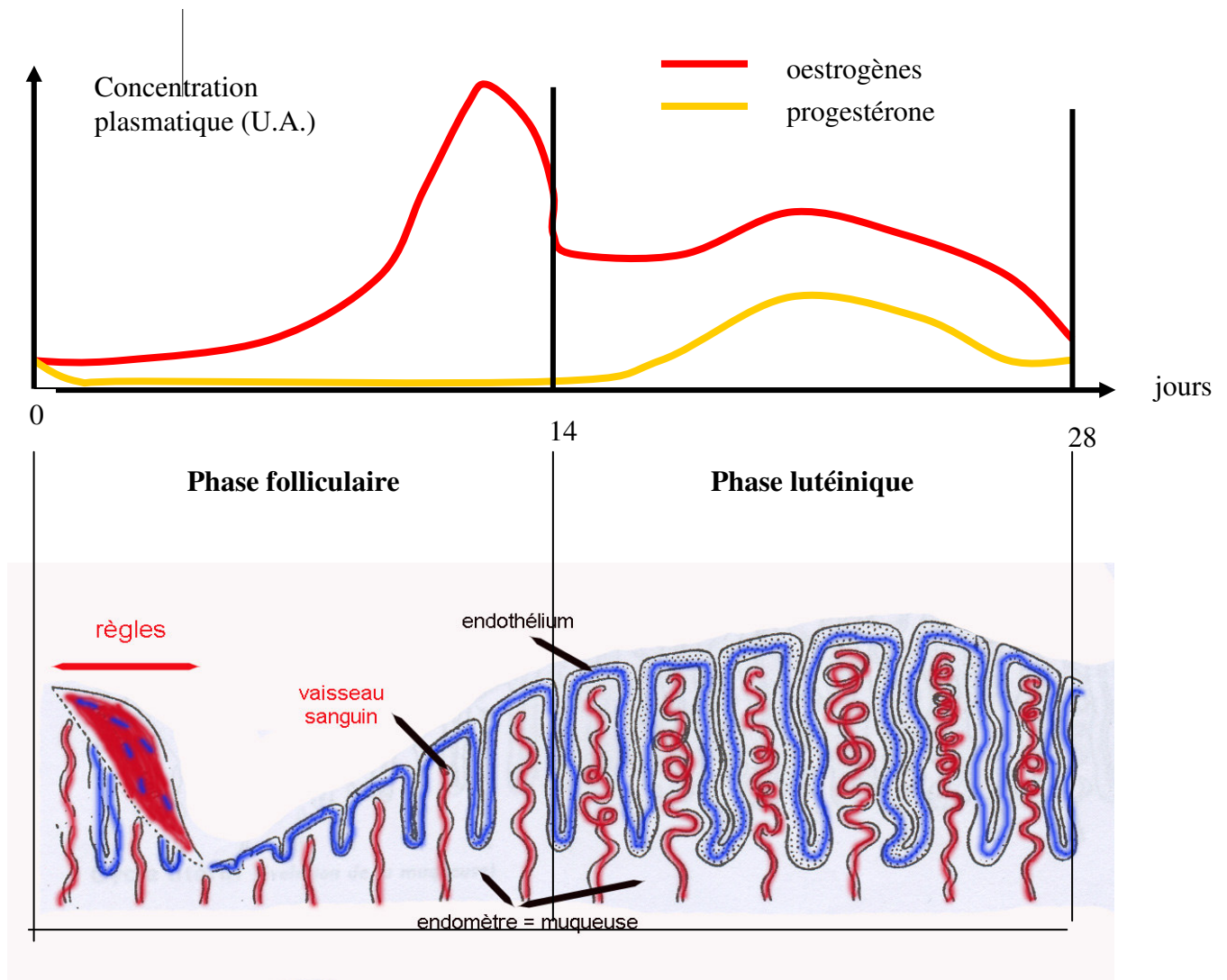


On constate que la quantité d'**oestrogènes** produite augmente avec la croissance du **follicule ovarien** : on en déduit que **c'est le follicule qui produit les oestrogènes**. Ce sont les cellules folliculaires et les cellules de la thèque qui fabriquent ces hormones.

De même, on constate que la quantité de **progestérone** est proportionnelle au développement du **corps jaune** : on en déduit que **ce sont les cellules du corps jaune qui fabriquent la progestérone**.

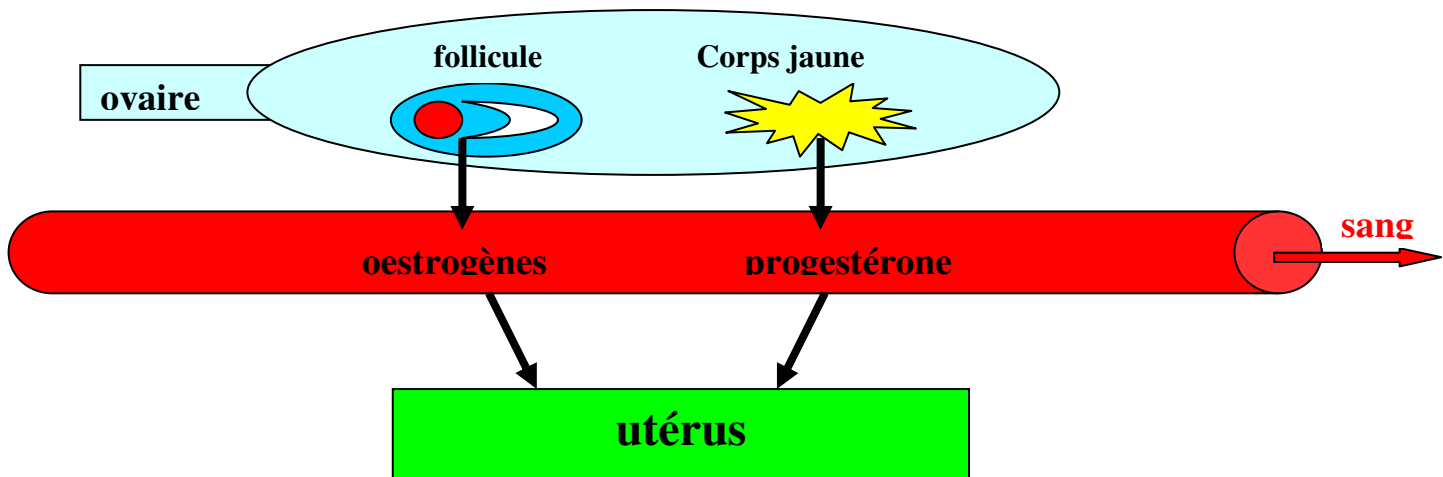


2- Comparaison entre taux de progestérone/oestrogènes et aspect de l'utérus



En comparant l'évolution de la quantité d'hormones produites par l'ovaire et l'aspect de la muqueuse utérine, on constate qu'au cours de la phase folliculaire, plus la quantité d'oestrogènes augmente, plus l'épaisseur de l'endomètre est importante : on peut donc en déduire que **ce sont les oestrogènes qui stimulent cette croissance de l'endomètre**. Pendant la phase lutéinique, la présence d'oestrogènes mais surtout l'apparition de la progestérone fabriquée par le corps jaune provoquent la dentellisation et l'augmentation de la vascularisation de cet endomètre.

En fin de cycle, et dans le cas où il n'y a pas d'implantation d'un embryon, la muqueuse gonflée se détache et est évacuée par la voie génitale, avec les saignements associés, sous forme de **règles ou menstruations**. Ainsi, le cycle de l'endomètre utérin est réglé par les hormones ovariennes, oestrogènes et progestérone.



Définition générale d'une hormone : une **hormone** est une substance produite par un organe appelé **glande endocrine**, et qui agit **à distance par voie sanguine** sur un ou d'autres organes appelés **organes cibles**, entraînant une **réaction spécifique**.

Ici, la glande endocrine est l'ovaire, les hormones sont les oestrogènes et la progestérone, l'organe cible est l'utérus et les réactions spécifiques sont l'épaississement, la dentellisation et la vascularisation de l'endomètre.

III- Régulation d'ordre supérieur : le rôle du complexe Hypothalamo/hypophysaire

1- Courbes d'évolution de deux hormones : LH et FSH

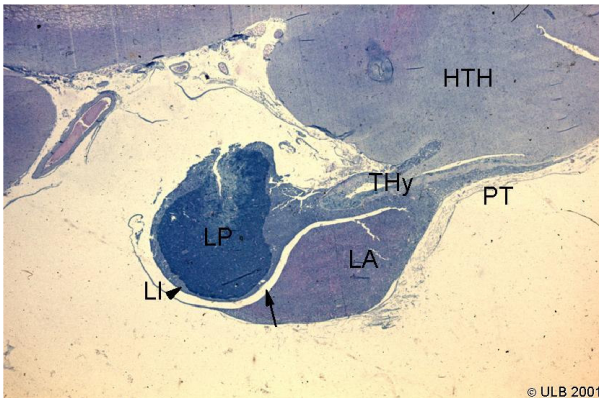
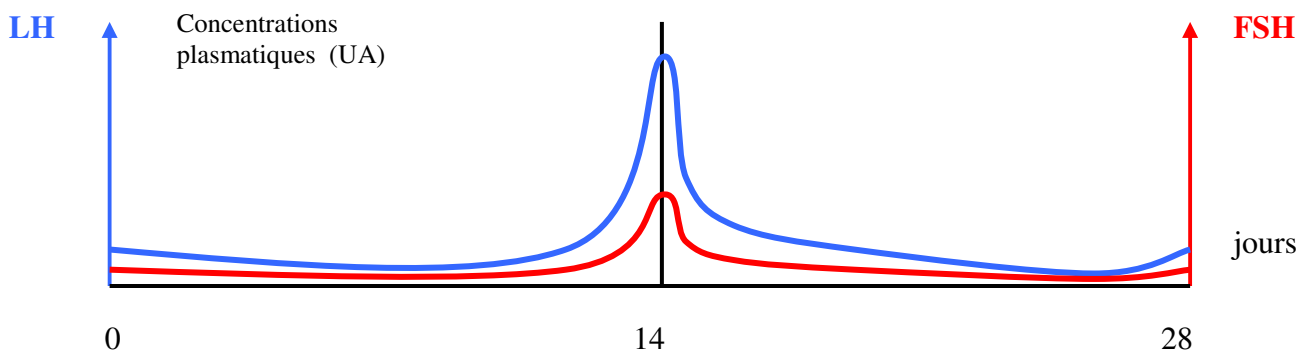


Figure 7 : situation de l'hypophyse à la base du cerveau

La figure 7 montre la disposition de l'**hypophyse**, petite glande accrochée à la base du cerveau au niveau d'une zone appelée **hypothalamus** (HTH). Elle est constituée de deux parties, un lobe antérieur (LA) et un lobe postérieur (LP). Seul le lobe antérieur ou antéhypophyse a une activité dans le contrôle des cycles sexuels.

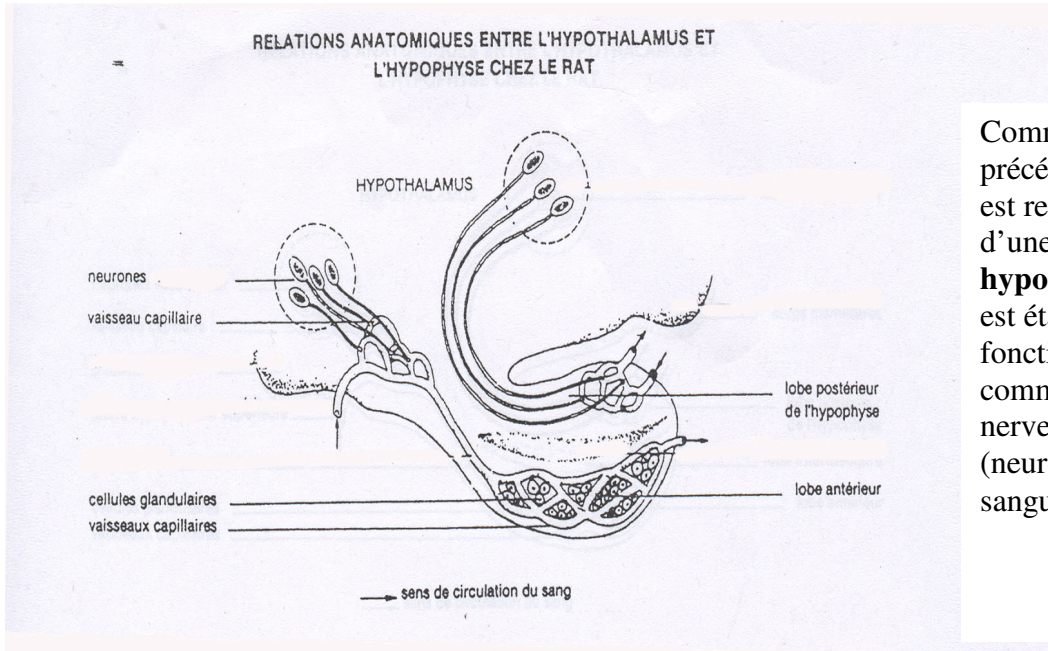
L'hypophyse produit deux hormones sexuelles, la **FSH** (**follicle stimulating hormon**) et la **LH** (**Luteinizing hormon**)

L'évolution de leur concentration plasmatique (voir ci-dessous) montre qu'elles sont produites de manière cyclique et que donc elles doivent intervenir dans la régulation des cycles sexuels.



Les taux de LH et de FSH produites sont donc relativement constants au cours du cycle, hormis le 14ème jour au cours duquel se produisent deux pics de libération d'hormones par l'hypophyse : un pic de FSH et surtout un pic de LH. **C'est ce pic de LH, qui en agissant sur le follicule mûr, est à l'origine de l'ovulation.** La FSH est une hormone qui agit sur l'ovaire et qui provoque la croissance du follicule au cours de la première partie du cycle. La LH entraîne la formation du corps jaune. LH et FSH sont donc deux hormones hypophysaires qui stimulent les ovaires : elle sont qualifiées de **gonadostimulines**.

2- Relation anatomique entre hypothalamus et hypophyse – la GnRH

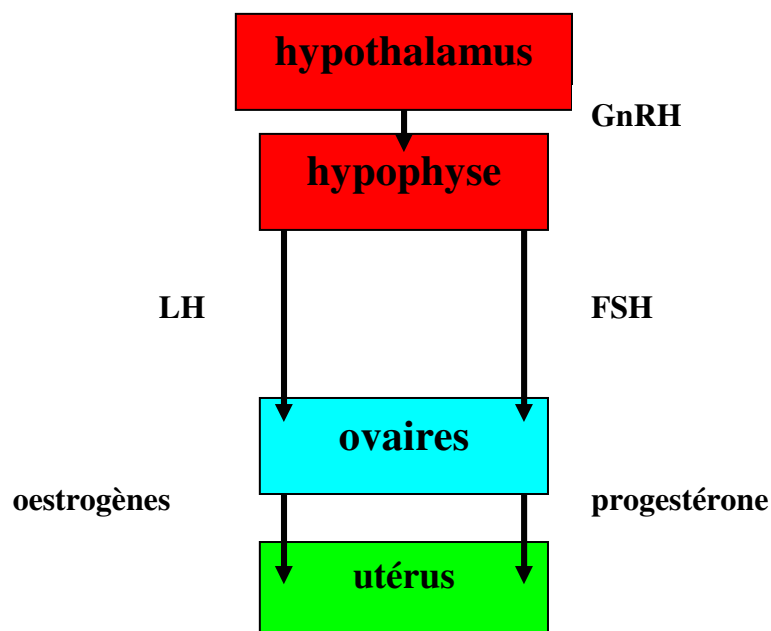


Comme nous l'avons observé précédemment, l'**hypophyse** est reliée au cerveau au niveau d'une zone appelée **hypothalamus**. Cette liaison est établie d'un point de vue fonctionnel par deux types de communications : des cellules nerveuses de l'hypothalamus (neurones) et des vaisseaux sanguins (voir figure 8).

Figure 8 : relations nerveuses et vasculaires entre hypothalamus et hypophyse

Ici encore la communication entre ces deux organes s'établit par liaison sanguine : les neurones de l'hypothalamus fabriquent une molécule et la libèrent dans le sang : c'est donc **une neuro-hormone qui a été baptisée GnRH (gonadostimulin releasig hormon)**. En empruntant les capillaires sanguins, la GnRH va aller stimuler les cellules glandulaires de l'hypophyse qui en réponse vont fabriquer de **la FSH et de la LH** à destination des ovaires.

On voit donc que les différents organes qui interviennent dans la régulation des cycles sexuels communiquent entre eux par voie hormonale et qu'il y a plusieurs niveaux de contrôles : d'abord l'**hypothalamus** qui contrôle l'**hypophyse**, puis l'hypophyse qui contrôle les **ovaires** et enfin les ovaires qui contrôlent l'**utérus**.



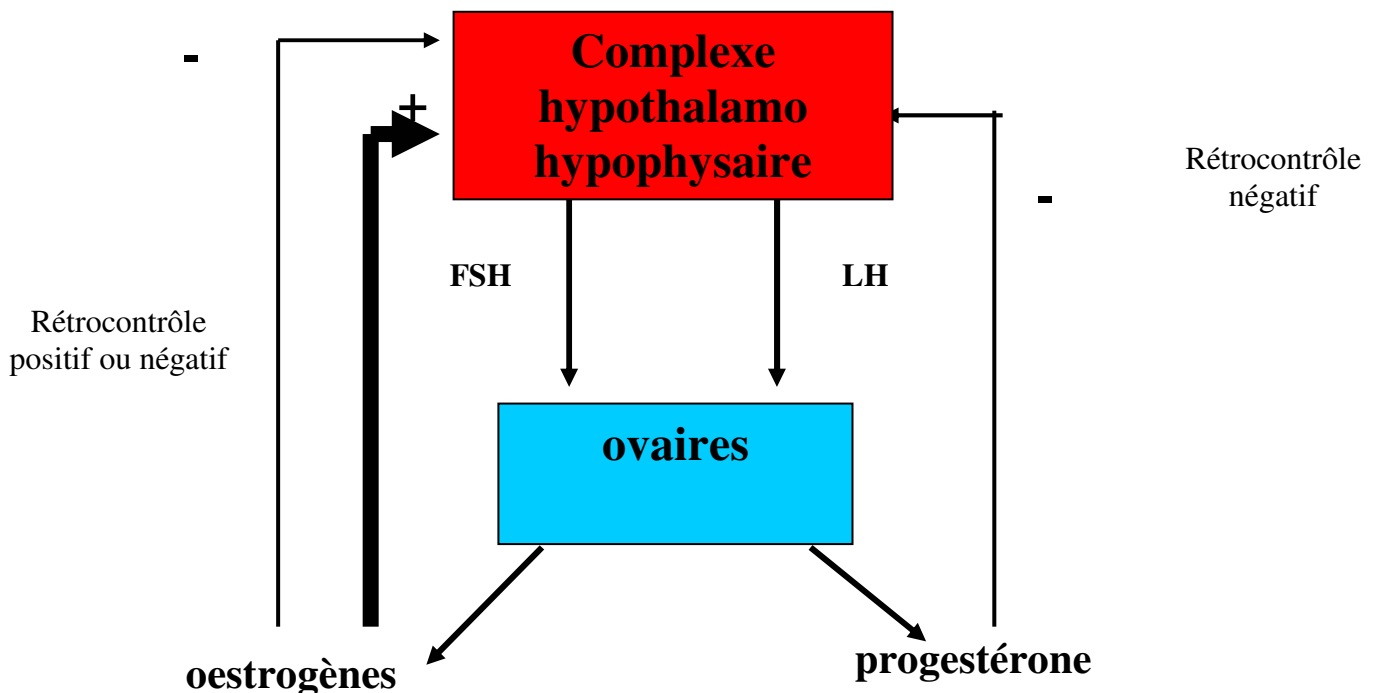
3- Relation entre hypothalamus/hypophyse et les ovaires : les rétrocontrôles.

L'ablation des ovaires chez une femelle de Mammifère provoque rapidement l'augmentation de la production de LH au niveau de l'hypophyse : cette observation indique donc que lorsque les ovaires sont en place, ils freinent cette synthèse de LH.

Ainsi, l'hypophyse contrôle les ovaires, mais **en retour les ovaires contrôlent aussi l'hypophyse** : ce mécanisme est appelé **rétrocontrôle** (feed back en anglais).

Principe des rétrocontrôles ovariens :

- Au cours de la première phase du cycle, l'hypophyse, avec la FSH provoque la croissance du follicule ovarien. Ce follicule, en grossissant, secrète de plus en plus d'oestrogènes qui vont alors agir en retour sur l'hypophyse et ainsi freiner la synthèse de FSH et de LH : c'est le **rétrocontrôle négatif des oestrogènes** sur le complexe hypothalamo/hypophysaire.
- Vers le 13^{ème} jour du cycle, le follicule est mûr et libère donc une grande quantité d'oestrogènes. Or, à forte concentration, les oestrogènes inversent leur effet sur l'hypophyse et la stimulent : c'est le **rétrocontrôle positif des oestrogènes** qui provoque alors le **pic de LH** du 14^{ème} jour qui lui-même est responsable de l'**ovulation**
- Après l'ovulation, le follicule n'existe plus et donc la production d'oestrogènes diminue. Mais le corps jaune est alors stimulé par la LH et se met à produire de la progestérone. Cette seconde hormone ovarienne agit elle aussi en rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et permet de maintenir les taux de FSH et de LH assez bas au cours de la deuxième phase du cycle : c'est le **rétrocontrôle négatif par la progestérone**.

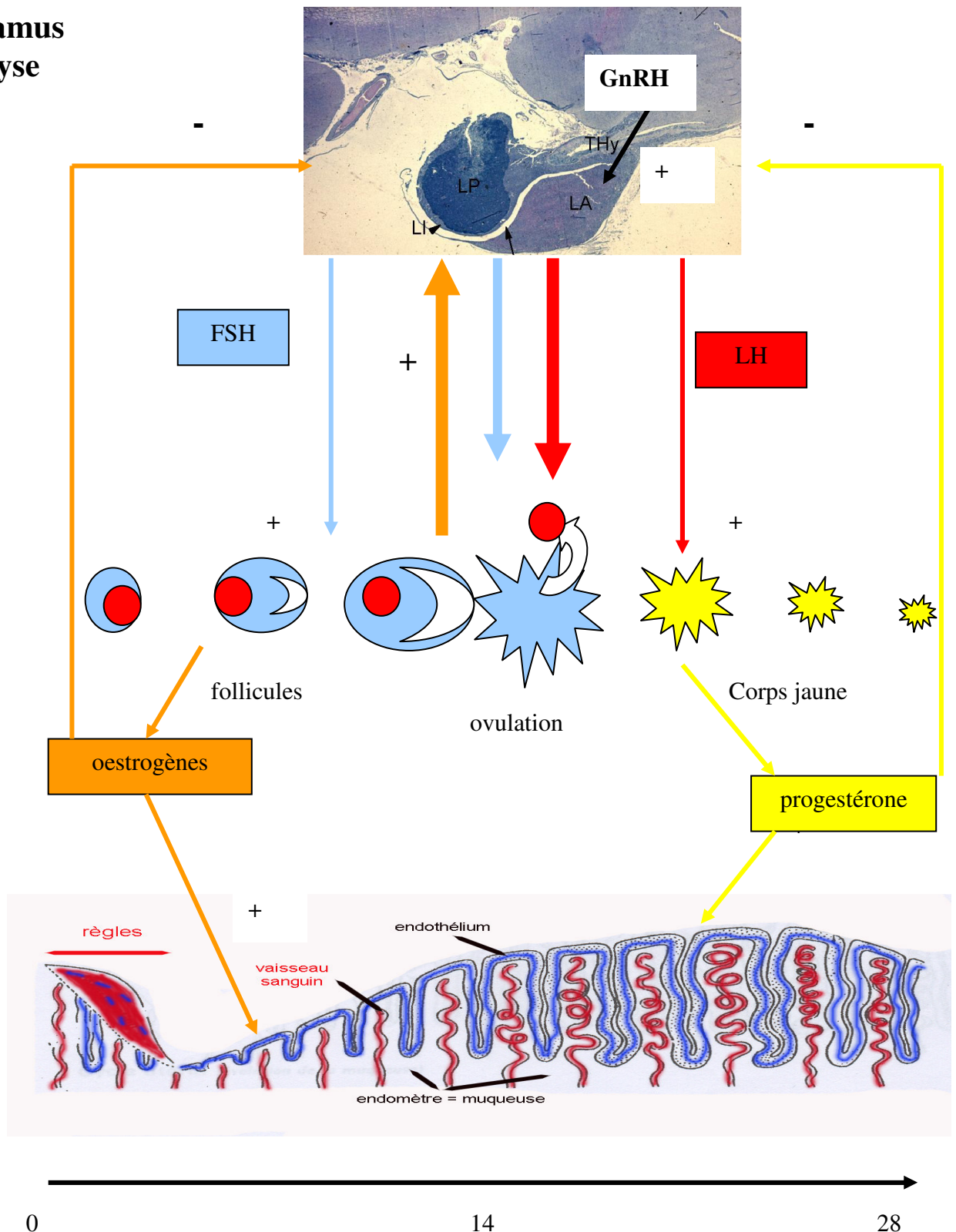


Il est maintenant possible d'établir **un schéma final** qui résume les interactions hormonales entre les organes impliqués au cours des cycles sexuels chez la femme.

hypothalamus
hypophyse

ovaires

utérus



Ce fonctionnement cyclique de la femme sous contrôle hormonal se réalise depuis **la puberté** jusqu'à la **ménopause**. A la ménopause, le vieillissement de l'ovaire et donc la réduction de la production d'oestrogènes et de progestérone ne permettent plus les rétrocontrôles sur le complexe hypothalamo/hypophysaire et provoquent donc l'arrêt des cycles.

Les cycles s'arrêtent aussi, mais de manière transitoire, pendant 9 mois, au cours de la grossesse : s'il y a fécondation et nidation, le corps jaune de l'ovaire ne se résorbe pas en fin de cycle et continue donc à sécréter de la progestérone, ce qui maintient la muqueuse utérine dans laquelle est implanté l'embryon. Cette modification du fonctionnement ovarien associée à la production d'une hormone placentaire, **la HCG**, entraîne l'arrêt des cycles.

La HCG, témoin de la présence d'un placenta est la substance détectée dans les urines ou par prise de sang lorsqu'un test de grossesse est effectué.



Figure 9 : un test de grossesse

IV) – Applications médicales des connaissances en reproduction humaine

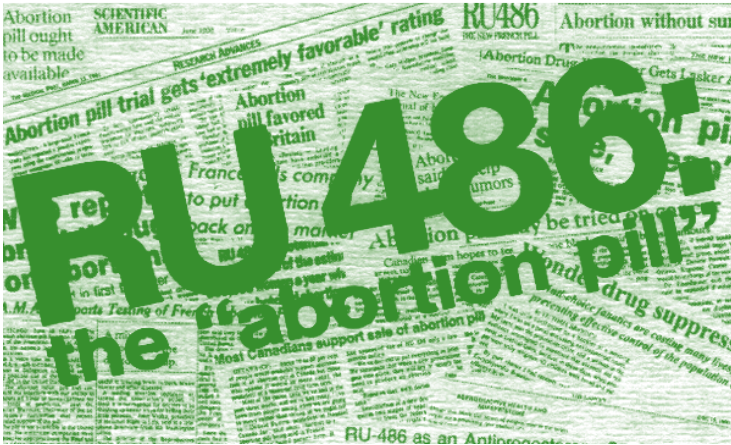
Les connaissances sur les mécanismes biologiques associés à la reproduction permettent à l'espèce humaine de contrôler cette reproduction et donc de dissocier procréation et sexualité. Ce contrôle peut se faire avec deux objectifs opposés : soit éviter d'avoir un enfant, soit en faire un alors même que le couple est stérile.

1- Contraception et contragestion

La contraception consiste à empêcher qu'il y ait contact entre ovocyte et spermatozoïdes donc fécondation. Elle utilise des procédés qui doivent être réversibles, contrairement à la stérilisation qui est elle par définition irréversible. Les principaux moyens de contraception utilisés sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Procédé utilisé	principe	Avantages/inconvénients
Moyens « psychologiques »		
Abstinence	Pas de rapports sexuels	Difficilement réalisable
coït interrompu	Retrait avant éjaculation	Présente beaucoup de risques de retrait trop tardif
Moyens d'observation		
Température	Repérage de la période d'ovulation soit avec la courbe de températures soit avec l'aspect de la glaire cervicale	Efficace si les cycles sont réguliers mais contraignant pour la femme
glaire cervicale		la fluidité de la glaire est difficilement quantifiable
Moyens mécaniques		
préservatif masculin	Empêche le passage des spz dans le vagin	Très efficace si bien utilisé Seule protection contre le VIH
préservatif féminin	Empêche le passage des spz dans le vagin	Efficace mais difficile d'utilisation
Diaphragme	Empêche le passage des spz vers l'utérus	Efficace mais pose délicate et emploi avec des spermicides
dispositif intra-utérin (stérilet)	Toxique pour les spz et empêche la nidation	Efficace, peu contraignant pour la femme. Risques de stérilité
Moyens chimiques		
pilules contraceptives	Comprimés d'oestrogènes et/ou de progestérone qui empêchent le pic de LH donc l'ovulation	Très efficace si la prise est régulière. Quelques contre-indications (problèmes cardiovasculaires)
Spermicides	Substances mises dans le vagin et qui tuent les spz	Peu efficaces si utilisés seuls

La contraception empêche l'implantation de l'embryon dans la paroi utérine. Elle n'empêche donc pas la fécondation et en cela peut être considérée comme une forme d'avortement. Deux molécules sont actuellement utilisées : le **RU486** et la « **pilule du lendemain** »



Le RU486 appelé aussi « pilule avortive » fonctionne comme un **anti-progestérone** : il empêche la progestérone d'agir sur la paroi de l'utérus en fin de cycle. Donc, s'il se produit une nidation, l'embryon sera évacué avec la paroi de l'utérus qui ne sera alors plus propre à l'accueillir.

Figure 10: le RU486, un moyen de contraception discuté.

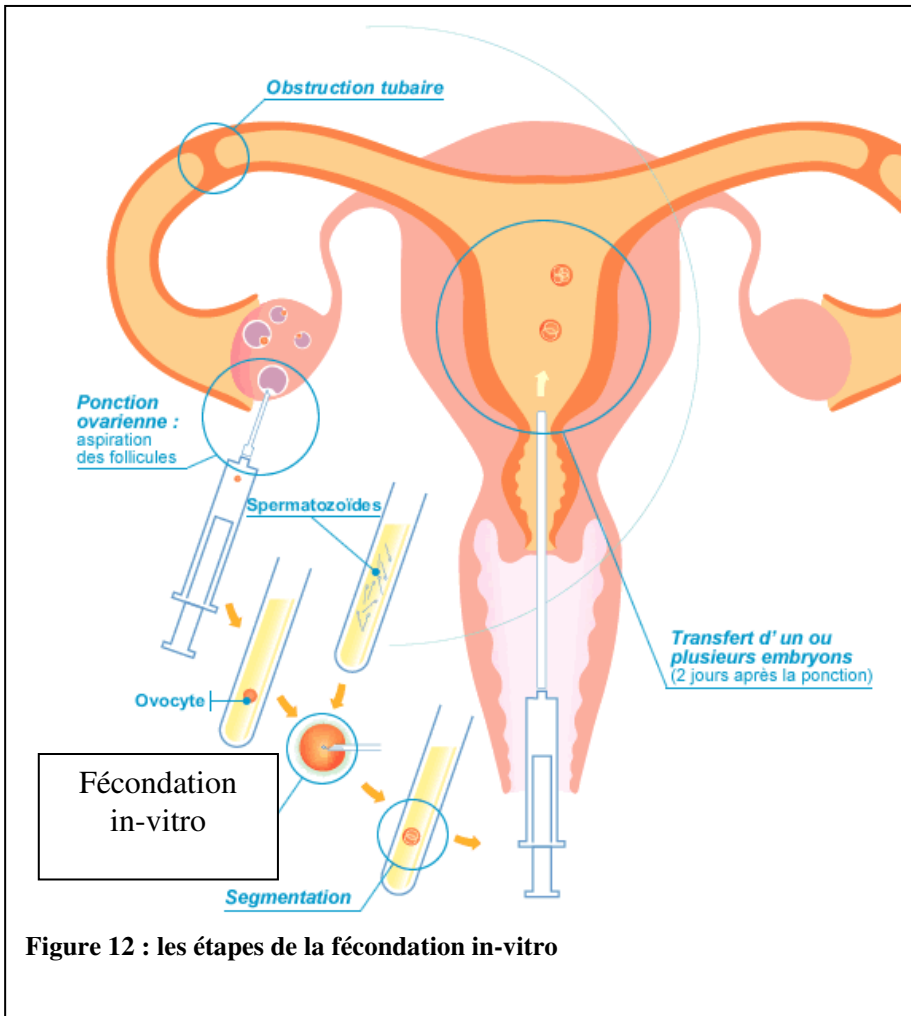


Figure 11: la pilule du lendemain

La « pilule du lendemain » : il s'agit d'hormones féminines (oestrogènes et/ou progestérone fortement dosées) à prendre en comprimés dans les 72 heures qui suivent une relation sexuelle non protégée ou un "accident de contraception". La pilule du lendemain empêche l'œuf fécondé de s'implanter dans l'utérus. Par contre elle ne peut pas arrêter une grossesse déjà implantée. La contraception orale d'urgence est d'autant plus efficace qu'elle est prise le plus tôt possible après la relation non protégée. Cependant on peut la prendre jusqu'à 5 jours après cette relation, même si l'efficacité diminue rapidement après les premières 24 heures. Certaines versions sont à prendre en deux fois et d'autres plus récentes ne se font qu'en une seule prise.



2- La procréation médicalement assistée.



Dans des cas de **stérilités** expliquées (trompes bouchées par exemple) ou inexpliquées, le couple peut avoir recours à la **procréation médicalement assistée ou PMA**. La principale méthode est la **FIVETE : fécondation in-vitro et transfert d'embryon**. La première étape est la stimulation hormonale de la femme afin de lui faire produire simultanément plusieurs ovocytes. Ces ovocytes sont ensuite aspirés au niveau des ovaires puis mis dans un tube. Ils sont alors mis en contact avec les spermatozoïdes du donneur afin de réaliser une ou plusieurs fécondations in-vitro. La dernière étape consiste à transférer le ou les embryons dans l'utérus de la mère (figure 12).

L'ICSI ou intracytoplasmic spermatoïd injection est une version plus récente de FIVETE au cours de laquelle un seul spermatozoïde est directement injecté dans l'ovocyte

