


# EMBRYOLOGIE HUMAINNE

• L A R S E N •

2<sup>e</sup> édition française

Traduction de la 3<sup>e</sup> édition anglaise par Antoine Dhem



 de boeck



# Gamétogenèse, fécondation et première semaine

## Résumé

La discussion de l'embryologie humaine pourrait débiter en n'importe lequel des différents points du cycle reproductif. Dans le présent texte, nous commençons notre description par la formation et la différenciation des cellules sexuelles mâles et femelles ou **gamètes** qui s'unissent au moment de la fécondation pour initier le développement d'un nouvel individu. La lignée cellulaire qui aboutit à la production de gamètes, la **lignée germinale**, provient de l'ectoderme primaire et est visible au cours de la quatrième semaine de la vie embryonnaire lorsque les **cellules germinales primordiales** apparaissent dans la paroi de la vésicule vitelline. Ces cellules migrent ensuite activement en direction de la paroi postérieure du corps de l'embryon où elles colonisent les gonades en formation et où elles se différencient en **spermatogonies**, chez le mâle, et en **ovogonies**, chez la femelle. Comme les autres cellules somatiques normales du corps, les spermatogonies et les ovogonies sont **diploïdes** c'est-à-dire qu'elles contiennent 23 paires de chromosomes (46 chromosomes au total). Lorsque ces cellules donnent naissance aux gamètes, par le processus de **gamétogenèse** (**spermatogenèse** chez le mâle et **ovogenèse** chez la femelle), elles subissent la **méiose**, une séquence de deux divisions cellulaires spécialisées par lesquelles le nombre de chromosomes est réduit de moitié dans chaque gamète. Chacun de ceux-ci contient donc 23 chromosomes (un de chaque paire) et est dit **haploïde**. Les gamètes en formation subissent également des modifications cytoplasmiques aboutissant à la production de **spermatozoïdes** matures chez le mâle et aux **ovocytes définitifs**, chez la femelle.

Chez le mâle, la formation des spermatogonies et la spermatogenèse s'opèrent dans les tubes séminifères des testicules mais pas avant la puberté. Chez la femelle, au contraire, tous les ovocytes primaires qu'une femme possédera jamais sont élaborés au cours de la vie fœtale. Les ovogonies commencent leur première division méiotique entre le troisième et le cinquième mois de la vie fœtale. Cependant, peu après le début de la méiose, le processus s'arrête et les cellules entrent dans une période de repos qui se poursuit jusqu'au-delà de la puberté. Après celle-ci, quelques ovocytes et les follicules qui les entourent reprennent, chaque mois, leur développement en réponse à la production d'hormones gonadotropes pituitaires. Un seul de ces follicules arrive à maturité complète et subit l'**ovulation** par laquelle l'ovocyte est libéré. Celui-ci achève sa méiose (devenant donc un gamète mature) dans le seul cas où il est fécondé par un spermatozoïde. La fécondation se produit dans la

*Origine de la lignée germinale*

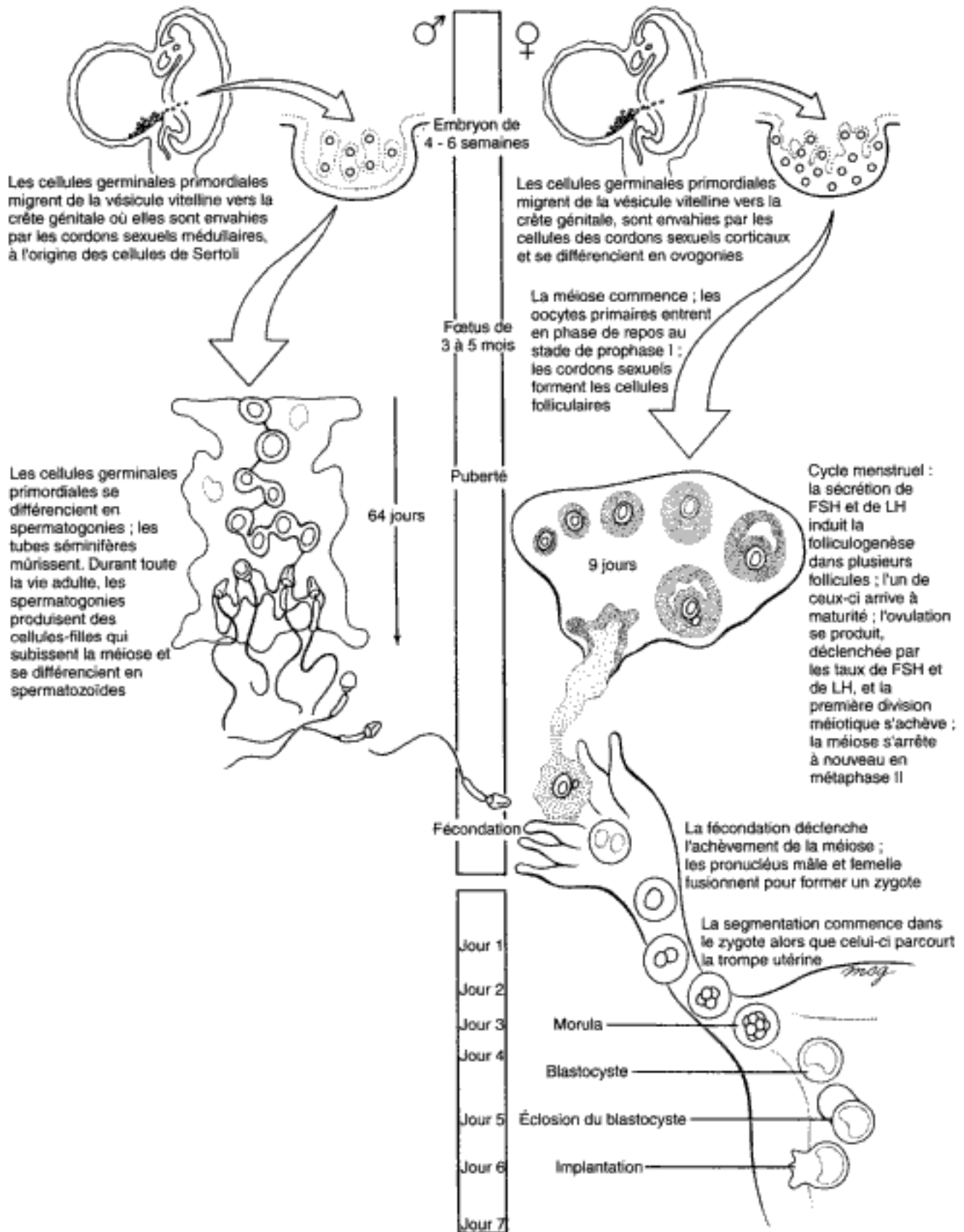
*Méiose*

*Gamétogenèse chez l'homme et chez la femme*

*Cycle menstruel*

*Fécondation*

*Segmentation*



Échelle temps. Gamétogénèse et première semaine de développement



trompe utérine. Lorsque la méiose de l'ovocyte est terminée, les chromosomes paternels et maternels se rencontrent, donnant lieu à la constitution d'un **zygote** à un seul noyau diploïde. Il est admis que le développement embryonnaire commence à ce moment.

Au cours de sa migration dans la trompe utérine, en direction de l'utérus, l'embryon nouvellement formé subit une série de divisions cellulaires rassemblées sous le nom de **segmentation**. Ce processus divise d'abord le zygote en deux cellules, puis en quatre, en huit et ainsi de suite. Les cellules-filles n'augmentent pas de volume entre les divisions de sorte que l'ensemble de l'embryon garde la même taille. À partir du stade de 8 ou 16 cellules, l'embryon subit une diffé-

renciation. Les cellules se répartissent en deux groupes : une **masse cellulaire externe**, périphérique, et une **masse cellulaire interne**, centrale. La première, appelée **trophoblaste**, est principalement à l'origine du placenta et des membranes associées tandis que la seconde, également dénommée **embryoblaste**, fournira l'embryon et la cavité amniotique. Au stade de 30 cellules, l'embryon, maintenant désigné sous le nom de **morula**, commence à se creuser d'une cavité centrale, remplie de liquide, le **blastocèle**. Lors du cinquième ou du sixième jour du développement, l'embryon se présente comme une sphère creuse, d'environ 100 cellules, appelée **blastocyste**. C'est à ce stade qu'il entre dans la cavité utérine et qu'il commence à s'implanter dans l'endomètre.

## LES CELLULES GERMINALES NAISSENT DANS L'EMBRYON

### Les cellules germinales primordiales prennent naissance dans l'ectoderme primaire de l'embryon et migrent ensuite dans la vésicule vitelline

Les cellules à l'origine des **gamètes** des mammifères mâles ou femelles (y compris l'homme) prennent naissance dans l'ectoderme primaire de l'embryon au cours

de la deuxième semaine du développement (voir Ch. 3). Elles se détachent de l'ectoderme et se déplacent par des mouvements amiboïdes jusque dans une structure extra-embryonnaire appelée **vésicule vitelline**. Elles peuvent être distinguées pour la première fois dans une masse de mésoderme extra-embryonnaire, à l'extrémité caudale de l'embryon et, ensuite, dans l'endoderme de la paroi de la vésicule vitelline (Fig. 1.1A). Ces éléments cellulaires, appelés **cellules germinales primordiales**, et leurs descendants constituent la **lignée germinale**. Les cellules germinales primordiales sont faciles à reconnaître lors de leur migration, grâce à leur

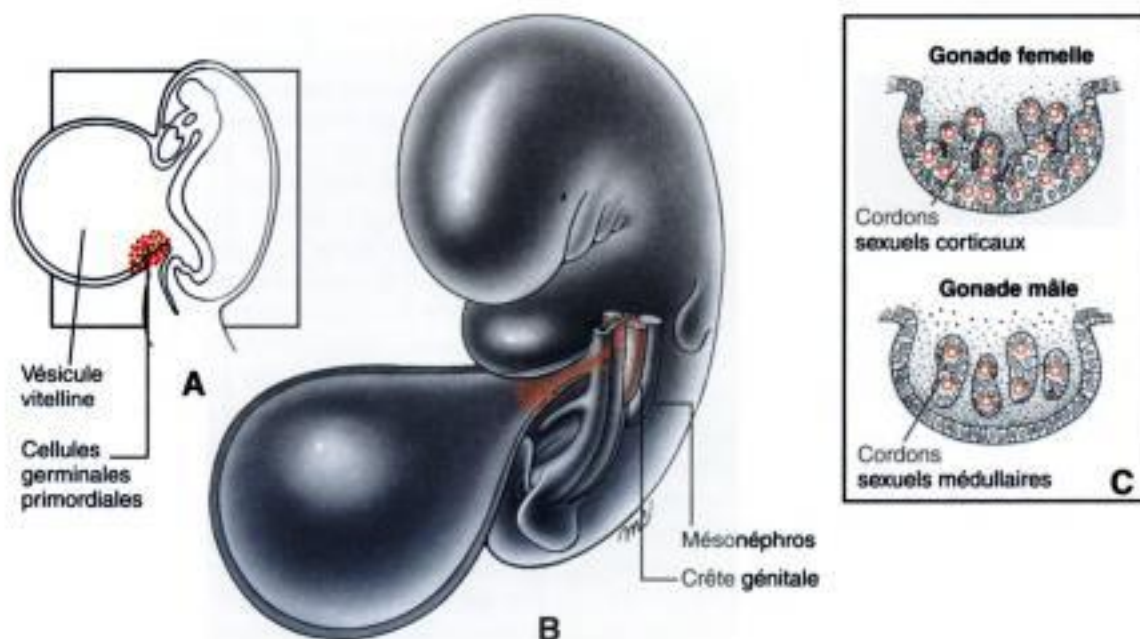


Fig. 1.1 A, Les cellules germinales primordiales se différencient dans la couche d'endoderme de la vésicule vitelline au cours des semaines 4 à 6 du développement et migrent vers la paroi dorsale du corps. B, Entre les semaines 6 et 12, les cellules germinales primordiales induisent la formation des crêtes génitales. C, Les cellules des cordons sexuels se différencient et envahissent les cellules germinales primordiales. Chez les femelles, les cordons sexuels corticaux persistent et sont à l'origine des cellules folliculaires de l'ovaire ; chez les mâles, les cordons sexuels médullaires survivent pour donner naissance aux cellules de Sertoli des tubes séminifères.



cytoplasme pâle, caractéristique, et à leur forme ovoïde ; elles se distinguent également par leur coloration intense et spécifique à l'aide des réactifs qui localisent l'enzyme phosphatase alcaline.

### Au cours de la quatrième semaine les cellules germinales primordiales retournent dans la paroi postérieure de l'embryon

Entre 4 et 6 semaines, les cellules germinales primordiales se déplacent, par des mouvements amiboïdes, depuis la vésicule vitelline jusqu'à la paroi du tube digestif et, depuis celui-ci, à travers le mésentère, jusqu'à la paroi dorsale du corps (voir Fig. 1.1B). À ce niveau, elles se disposent de part et d'autre de la ligne médiane, dans le tissu mésenchymateux lâche situé juste à la face profonde de la membrane circonscrivant la cavité cœlomique. La plupart des cellules germinales primordiales colonisent la région de la paroi du corps voisine du niveau de la dixième vertèbre thoracique où se formeront les gonades (voir Ch. 10). Ces cellules germinales primordiales continuent à se multiplier par mitoses au cours de leur migration. Très peu d'entre elles peuvent se perdre en cours de route ou s'arrêter en des endroits inadéquats de la paroi abdominale dorsale. Occasionnellement, des cellules égarées de ce type peuvent être à l'origine d'une tumeur appelée **tératome** (voir la Section des principes expérimentaux, ultérieurement).

### Les cellules germinales induisent la formation des gonades au niveau de la paroi dorsale du corps

La différenciation des gonades est décrite en détail dans le chapitre 10. Lorsque les cellules germinales arrivent dans les territoires présomptifs des gonades, elles stimulent la prolifération de l'épithélium cœlomique adjacent et du mésonéphros (rein embryonnaire). Ainsi se constituent des bandes compactes, les **cordons sexuels primitifs** (voir Fig. 1.1C ; voir aussi Fig. 10.14). Ceux-ci sont responsables de l'apparition d'un gonflement juste au côté médial de chaque mésonéphros, de chaque côté de la colonne vertébrale. Il s'agit des **crêtes génitales** qui représentent les gonades primordiales. Les cordons sexuels envahissent les cellules germinales primordiales pour donner naissance aux tissus

qui vont nourrir et contrôler le développement des cellules sexuelles — les **follicules ovariens** chez la femelle et les **cellules de Sertoli** de l'**épithélium germinifère** (épithélium séminifère) des **tubes séminifères**, chez le mâle (voir Fig. 1.1C). Les cordons sexuels sont indispensables au développement des cellules germinales ; en leur absence, les cellules germinales dégènerent directement ou après avoir amorcé une méiose prématurée. À l'inverse, si les cellules germinales ne gagnent pas les territoires présomptifs des gonades, le développement est interrompu.

### LA GAMÉTOGÈSE EST LE PROCESSUS DE MÉIOSE ET DE CYTODIFFÉRENCIATION PAR LEQUEL LES CELLULES GERMINALES SE TRANSFORMENT EN GAMÈTES MÂLES ET FEMELLES

#### Le moment de la gamétogenèse est différent chez les mâles et les femelles

Les cellules germinales, aussi bien chez les mâles que chez les femelles, subissent des divisions mitotiques supplémentaires au sein des gonades avant que ne débute la **gamétogenèse**. Celle-ci est un processus par lequel les cellules germinales sont transformées en gamètes mâles et femelles à maturité (les **spermatozoïdes** et les **ovocytes définitifs**, respectivement). Le moment où ces différenciations se produisent varie suivant le sexe (voir échelle temps et Fig. 1.3). Dans le sexe mâle, les cellules germinales primordiales restent à l'état de repos depuis la sixième semaine de vie embryonnaire jusqu'à la puberté. À ce moment, les tubes séminifères arrivent à maturité et les cellules germinales se différencient en spermatogonies. Par ondes successives, celles-ci subissent une méiose (processus par lequel le nombre des chromosomes des cellules sexuelles est réduit de moitié ; voir ci-dessous) et se transforment en spermatozoïdes. La production de ceux-ci est continue, depuis la puberté jusqu'à la mort.

Dans le sexe féminin, au contraire, les cellules germinales primordiales subissent quelques divisions mitotiques supplémentaires après leur envahissement par les cordons sexuels puis se différencient en ovogonies et la méiose débute déjà au cinquième mois de la vie fœtale. Toutefois, dès une phase précoce de cette méiose, toutes les cellules sexuelles entrent dans une période de repos et demeurent dans cet état jusqu'à la maturité sexuelle. À partir de la puberté, chaque mois, quelques follicules ovariens poursuivent leur



gamétogenèse en réponse à la sécrétion mensuelle d'hormones gonadotropes pituitaires. Habituellement, un seul ovocyte primaire est transformé en ovocyte secondaire et est libéré chaque mois. Ce dernier entre dans une seconde phase d'arrêt méiotique qui se prolonge en absence de fécondation. Les cycles mensuels se poursuivent jusqu'à la ménopause, jusqu'à l'âge de 50 ans environ.

Les processus de gamétogenèse chez le mâle et chez la femelle (appelés, respectivement, **spermatogenèse** et **ovogenèse**) sont abordés en détail plus loin, dans le présent chapitre.

### La méiose réduit de moitié le nombre des chromosomes et les filaments d'ADN dans les cellules sexuelles

Quoique le moment de la méiose soit très différent chez le mâle et chez la femelle, au plan chromosomique, les phénomènes fondamentaux sont identiques dans les deux sexes (Fig. 1.2). Comme toutes les cellules somatiques normales (non germinales), les cellules germinales primordiales possèdent 23 paires de chromosomes, soit 46 au total. Un chromosome de chaque paire est obtenu du gamète maternel et l'autre, du gamète paternel (voir plus loin). Ces chromosomes contiennent l'**acide désoxyribonucléique (ADN)** qui encode pratiquement toute l'information nécessaire au développement et au fonctionnement de l'organisme. Sur le total des 46 chromosomes, il y a 22 paires de chromosomes homologues ; ils sont dits **autosomes**. Les deux autres sont les **chromosomes sexuels**, ainsi dénommés du fait qu'ils déterminent le sexe de l'individu. Il y a deux types de chromosomes sexuels, X et Y. Les sujets porteurs de deux chromosomes X (XX) sont génétiquement femelles ; ceux qui ont un chromosome X et un Y (XY) sont génétiquement mâles. Toutefois, un des deux chromosomes X du génome femelle est inactivé au hasard, ne laissant qu'un seul actif dans chaque cellule (voir la discussion de l'inactivation du chromosome X dans le chapitre 2). En outre, les mécanismes responsables de la détermination du sexe sont envisagés en détail dans le chapitre 10.

Deux notions qui prêtent souvent à confusion sont la **pléidie** d'une cellule et son **nombre N**. La **pléidie** concerne le nombre de copies de chaque *chromosome* présentes dans un noyau cellulaire alors que le **nombre N** se rapporte à celui des copies de chaque *molécule d'ADN*. Chaque chromosome contient une ou deux molécules d'ADN aux différents stades du cycle cellulaire (qu'il soit méiotique ou mitotique) de sorte que la pléidie et le nombre N d'une cellule ne coïncident pas

toujours. Les cellules somatiques et les cellules germinales primordiales possèdent deux copies de chaque type de chromosome et, de ce fait, sont **diploïdes**. Les gamètes à maturité, au contraire, ne sont pourvus que d'une seule copie de chaque chromosome et sont donc **haploïdes**. Les gamètes haploïdes avec une seule molécule d'ADN par chromosome sont dits **1 N**. À certains stades du cycle, des cellules diploïdes n'ont également qu'une seule molécule d'ADN par chromosome et sont alors **2 N**. Au cours des premières phases de la méiose ou de la mitose, chaque chromosome d'une cellule diploïde a deux molécules d'ADN et la cellule est **4 N**.

La **méiose** est un processus spécialisé qui ne se produit que dans la lignée germinale. La figure 1.2 compare la mitose à la méiose. Dans la **mitose** (division cellulaire normale), une cellule diploïde, **2 N**, se divise une seule fois pour produire deux cellules filles diploïdes, **2 N**. Dans la méiose, une cellule germinale diploïde subit deux divisions cellulaires successives, qualitativement différentes au niveau nucléaire, pour former quatre descendants haploïdes, **1 N**. Chez le mâle, les divisions cellulaires de la méiose sont égales et fournissent quatre spermatozoïdes identiques. Chez la femelle, au contraire, le processus est tout à fait déséquilibré puisqu'il aboutit à la constitution d'un seul volumineux ovocyte définitif, haploïde, et de trois **globules polaires**, minuscules et non fonctionnels.

Occasionnellement, une erreur se produit au cours de la méiose et un gamète avec un nombre anormal de chromosomes somatiques ou sexuels peut apparaître. Certaines de ces anomalies chromosomiques et leurs effets sur le développement embryologique sont envisagés dans la section des applications cliniques, à la fin de ce chapitre.

**La première division méiotique implique la réplication et la recombinaison de l'ADN et produit deux cellules filles haploïdes 2 N.** Les étapes de la méiose sont illustrées dans la figure 1.2 et résumées dans le tableau 1.1. Le stade préliminaire, comme dans la mitose, est la réplication de la molécule d'ADN de chaque chromosome, transformant donc la cellule diploïde **2 N** en **4 N**. Cet événement marque le début de la gamétogenèse. Chez la femelle, l'ovogonie est maintenant appelée **ovocyte primaire** et, chez le mâle, la spermatogonie est devenue un **spermatocyte primaire** (Fig. 1.3). Une fois que la réplication d'ADN a eu lieu, chaque chromosome est constitué de deux filaments parallèles, appelés **chromatides**, unis l'un à l'autre au niveau d'une structure appelée **centromère**. Chaque chromatide contient une seule molécule d'ADN.

Au cours de l'étape suivante, la **prophase**, les chromosomes se condensent en structures compactes à



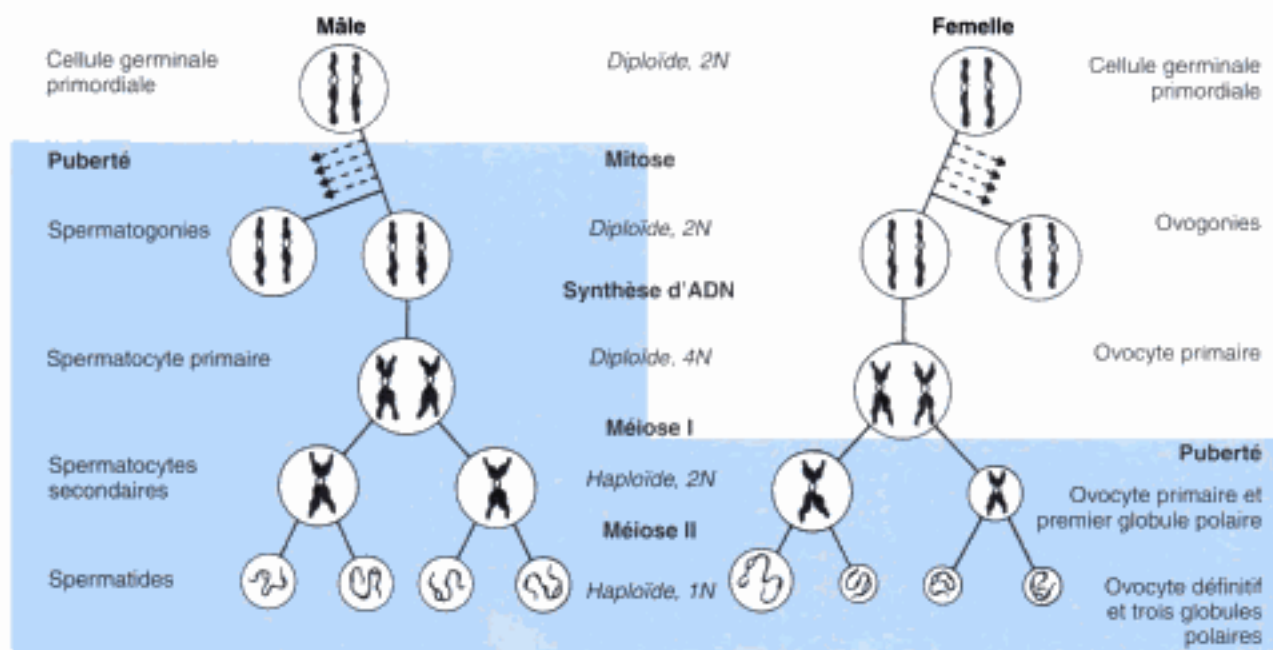
Fig. 1.2 A, Mitose. B, méiose. Voir tableau 1.1 pour la description des stades.



**Tableau 1.1**

Événements qui se produisent au cours des divisions mitotiques et méiotiques dans les cellules de la lignée germinale

STADE	ÉVÉNEMENTS	NOM DE CELLULE	ÉTAT DU GÉNOME
Intervalle de repos entre les divisions cellulaires mitotiques	Le métabolisme normal de la cellule se produit.	♀ Ovogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 2N
<b>Mitose</b>			
Phase préparatoire	Réplication de l'ADN avec formation de chromosomes à double filament.	♀ Ovogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 4N
Prophase	Les chromosomes à double filament se condensent.		
Métaphase	Les chromosomes se disposent à l'équateur du fuseau. Les centromères se dédoublent.		
Anaphase et télophase	Chaque chromosome à double filament se sépare en deux chromosomes à un filament, un pour chaque noyau fille.		
Cytocinèse	La cellule se divise.	♀ Ovogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 2N
<b>Méiose I</b>			
Phase préparatoire	La réplication de l'ADN fournit des chromosomes à deux filaments.	♀ Ovocyte primaire ♂ Spermatoocyte primaire	Diploïde, 4N
Prophase	Les chromosomes à double filament se condensent. Les chromosomes de chaque paire homologue s'apparient au niveau de leurs centromères pour former une structure en chiasma à quatre membres. Une recombinaison par crossing over peut se produire.		
Métaphase	Les chromosomes s'alignent à l'équateur. <i>Les centromères ne se dédoublent pas.</i>		
Anaphase et télophase	Un chromosome à deux filaments de chaque paire homologue est attribué à chaque cellule fille.		
Cytocinèse	La cellule se divise.	♀ Un ovocyte secondaire et premier globule polaire ♂ Deux spermatoocytes secondaires	Haploïde, 2N
<b>Méiose II</b>			
Prophase	<i>Il n'y a pas de réplication de l'ADN au cours de la seconde division méiotique.</i> Les chromosomes à double filament se condensent.		
Métaphase	Les chromosomes s'alignent à l'équateur. Les centromères se dédoublent.		
Anaphase et télophase	Chaque chromosome se sépare en deux chromosomes à un filament, un pour chaque noyau fille.		
Cytocinèse	La cellule se divise.	♀ Un ovocyte définitif et trois globules polaires ♂ 4 spermatoïdes	Haploïde, 1 N



**Fig. 1.3** Maturation nucléaire des cellules germinales au cours de la méiose chez le mâle et chez la femelle. Chez le mâle, les cellules germinales restent à l'état de repos jusqu'à la puberté ; à ce moment débute la différenciation en spermatogonies ainsi que les mitoses. Au cours de la vie adulte, les spermatogonies produisent des spermatocytes primaires et ceux-ci subissent la méiose et la spermatogénèse. Chaque spermatocyte primaire fournit quatre spermatozoïdes. Chez la femelle, les cellules germinales primordiales se différencient en ovogonies ; celles-ci entrent en mitose et la méiose donnant les ovocytes primaires débute au cours de la vie fœtale. Les ovocytes primaires s'arrêtent en prophase I jusqu'à ce qu'ils soient stimulés à nouveau au cours d'un cycle menstruel. Chaque ovocyte primaire fournit un ovocyte définitif et trois globules polaires.

double filament. Au cours des stades ultimes de la prophase, les chromosomes en double filament de chaque paire homologue s'apparient, centromère à centromère, pour constituer une structure jointe appelée **chiasma**. Celui-ci permet l'échange, au niveau de deux chromosomes homologues, de larges segments d'ADN, grâce au phénomène de **crossing over**. La **recombinaison** du matériel génétique qui en résulte est largement due au hasard et, de ce fait, la variabilité génétique des futurs gamètes augmente. Comme indiqué plus haut, l'ovocyte primaire subit un arrêt au moment de la première prophase de la méiose.

Pendant la **métaphase**, les structures en chiasma à quatre filaments se disposent à l'équateur d'un fuseau semblable à celui qui se forme au cours de la mitose et, au cours de l'**anaphase**, un chromosome à double filament de chaque paire homologue se distribue à chacun des noyaux filles. Au cours de la première division méiotique, les centromères des chromosomes ne se

dédoublent pas et, par conséquent, les deux chromatides de chaque chromosome ne se séparent pas. Le noyau-fille qui en résulte est donc haploïde mais  $2N$  ; il contient la même quantité d'ADN que la cellule germinale qui lui a donné naissance mais seulement la moitié des chromosomes. Après la constitution des noyaux-filles, la cellule elle-même se divise (subit la **cytocinèse**). La première division méiotique produit deux **spermatocytes secondaires** chez le mâle et un **ovocyte secondaire** ainsi qu'un **premier globule polaire**, chez la femelle (voir Fig. 1.3).

**Au cours de la seconde division méiotique, les chromosomes à double filament se divisent pour constituer quatre cellules haploïdes  $1N$ .** Aucune réplication de l'ADN ne se produit au cours de cette seconde division méiotique. Les 23 chromosomes à double filament se condensent durant la seconde pro-



phase méiotique et s'alignent au cours de la deuxième métaphase méiotique. Les centromères se dédoublent ensuite et, au cours de l'anaphase, les chromosomes à doubles filaments se séparent en chromosomes à un filament, un pour chaque noyau-fille. Chez le mâle, la seconde division méiotique produit deux **spermatocytes définitifs ou spermatides** (c'est-à-dire un total de quatre pour chaque cellule germinale subissant la méiose). Chez la femelle, la seconde division méiotique, à l'instar de la première, est tout à fait inégale, donnant naissance à un volumineux **ovocyte définitif** et à un petit globule polaire. Le premier de ceux-ci peut subir, simultanément, une seconde division méiotique pour produire un troisième globule polaire (Fig. 1.3).

Chez la femelle, l'ovocyte subit une nouvelle phase d'arrêt au cours de la seconde métaphase méiotique, avant la duplication des centromères. En absence de fécondation, cet arrêt est définitif.

## LA SPERMATOGÈSE COMMENCE À LA PUBERTÉ ET SE POURSUIT TOUT AU LONG DE LA VIE ADULTE

Après la description de la méiose, il est maintenant possible d'analyser et de comparer les processus propres à la spermatogénèse et à l'ovogénèse. À la puberté, les testicules commencent à sécréter des taux considérablement accrus d'hormone stéroïde, la **testostérone**. Cette hormone a de multiples effets. Outre le développement des nombreux caractères sexuels secondaires, elle provoque la croissance des testicules, la maturation des tubes séminifères et le début de la spermatogénèse.

Sous l'influence de la testostérone, les cellules de Sertoli se développent dans les tubes séminifères et les cellules germinales primordiales, à l'état de repos jusque-là, se divisent plusieurs fois par mitose avant de se différencier en spermatogonies. Celles-ci sont situées immédiatement en dessous de la membrane basale qui entoure les tubes séminifères, dans les espaces qui séparent les cellules de Sertoli (Fig. 1.4A). Chaque spermatogonie est reliée aux cellules de Sertoli adjacentes par des jonctions membranaires spécialisées. En outre, toutes les cellules de Sertoli sont unies les unes aux autres par des bandes denses de jonctions membranaires intercellulaires qui entourent complètement chacune d'elles et qui, par conséquent, isolent les spermatogonies de la lumière du tube séminifère.

## Les cellules germinales mâles sont transférées dans la lumière des tubes séminifères au cours de la spermatogénèse

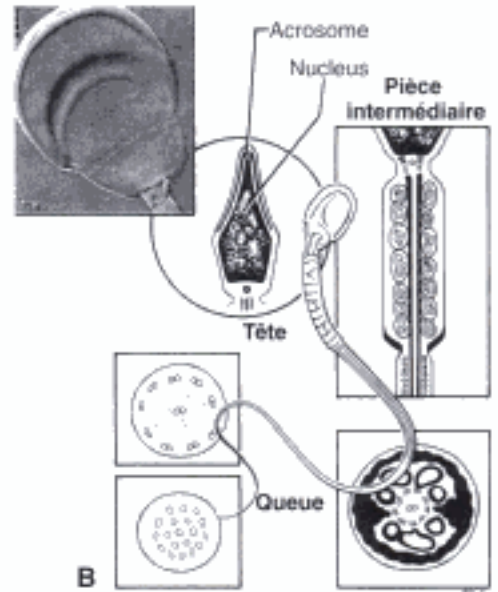
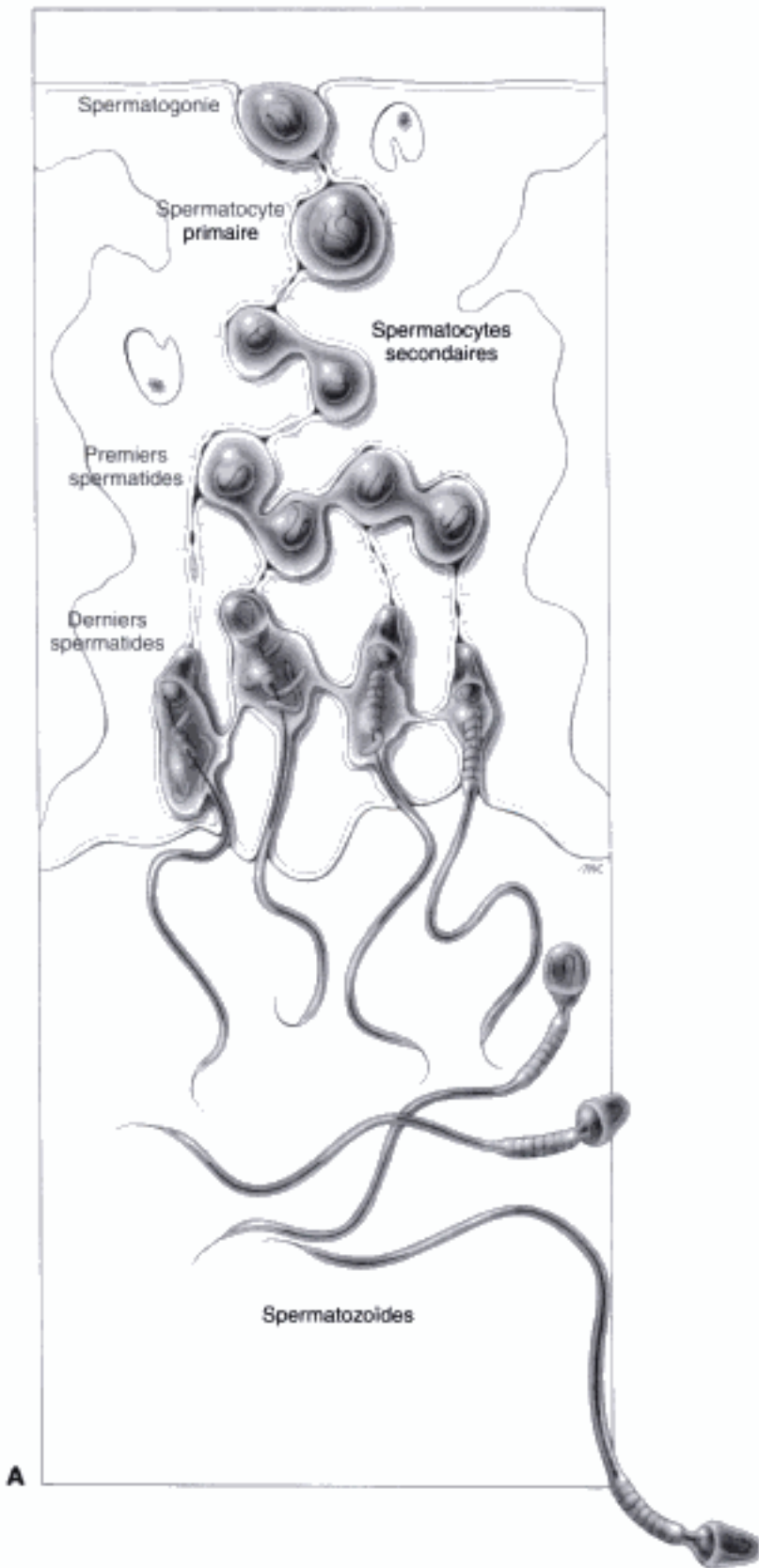
Les cellules qui vont subir la spermatogénèse proviennent des spermatogonies par division mitotique. Au cours de la spermatogénèse, ces cellules sont progressivement déposées entre les cellules de Sertoli, depuis la base de l'épithélium séminifère vers la lumière du tube (Fig. 1.4A). Durant cette phase migratoire, les spermatocytes primaires concernés subissent, sans interruption, les deux divisions méiotiques, donnant, d'abord, les deux spermatocytes secondaires puis quatre spermatides. Ceux-ci, en achevant leur migration dans la lumière du tube, se transforment profondément pour devenir des spermatozoïdes. Le processus de différenciation à l'origine de ces derniers est appelé **spermiogénèse**.

## Les cellules de Sertoli interviennent également dans la spermiogénèse

Les cellules de Sertoli participent intimement à la différenciation des gamètes. Les spermatocytes en maturation et les spermatides sont en connexion avec les cellules de Sertoli non seulement par des jonctions serrées ou incomplètes mais aussi par des processus cytoplasmiques, appelés **complexes tubulo-bulbaires**, qui s'étendent à l'intérieur même de ces cellules. Le cytoplasme des gamètes en développement se réduit considérablement au cours de la spermiogénèse ; il est admis que les complexes tubulo-bulbaires fournissent un mécanisme par lequel l'excès de cytoplasme est transféré aux cellules de Sertoli. Les spermatides subissent ainsi des modifications de forme et une réorganisation interne qui les transforment en spermatozoïdes. Enfin, la dernière connexion avec les cellules de Sertoli se rompt et les spermatozoïdes sont libérés dans la lumière du tube. Cette dernière étape constitue la **spermiation**.

Comme le montre la figure 1.4B, un spermatozoïde possède une **tête**, une **pièce intermédiaire** et une très longue **queue**. La tête contient le noyau condensé et est coiffée par une vésicule apicale remplie d'enzymes hydrolytiques. Cette vésicule, ou **acrosome**, joue un rôle essentiel dans la fécondation (voir plus loin). La pièce intermédiaire renferme de grosses mitochondries hélicoïdales et fournit l'énergie nécessaire à la motilité. La queue comprend des microtubules qui représentent une partie du système de propulsion des spermatozoïdes.





**Fig. 1.4** A, Coupe schématique dans la paroi d'un tube séminifère. La spermatogonie qui se trouve juste en dessous de la paroi externe du tube (côté basal) subit une mitose pour donner des cellules-filles ; celles-ci peuvent soit continuer à se diviser par mitose (en vue d'assurer, par conséquent, le renouvellement des cellules-mères des spermatogonies), soit commencer la méiose comme spermatocytes primaires. Au cours de la spermatogenèse et de la spermiogenèse, la cellule en voie de différenciation est déplacée, entre les cellules de Sertoli adjacentes, en direction de la lumière du tube. Les spermatocytes-filles et les spermatides restent attachés par des ponts cytoplasmiques. Il en est de même pour l'entièreté du clone dérivé de chaque cellule germinale primordiale. B, Structure du spermatozoïde mature. La tête contient le noyau coiffé de l'acrosome ; la pièce intermédiaire renferme des mitochondries enroulées et la queue, des microtubules nécessaires à la propulsion. La micrographie en encart montre une préparation en cryofracture de la tête et de la partie supérieure de la pièce intermédiaire d'un spermatozoïde humain. (B, aimablement offerte par le Dr Daniel S. Friend.)

Des erreurs dans la spermatogenèse ou dans la spermiogenèse ne sont pas exceptionnelles. L'examen d'un échantillon de sperme révèle l'existence de spermatozoïdes avec des anomalies telles que des têtes étroites, petites ou piriformes (en forme de poire) ou encore doubles ou triples, des défauts de l'acrosome ou un dédoublement de la queue.

### Des ondes continues de spermatogenèse ont lieu constamment au niveau de l'épithélium séminifère

La spermatogenèse a lieu constamment, depuis la puberté jusqu'à la mort. Les gamètes sont produits en ondes synchrones, en chaque région de l'épithélium germinatif, bien que ce ne soit pas le cas pour les différents tubes séminifères. Chez beaucoup de mammifères différents, le clone de spermatogonies dérivé de chaque cellule-souche colonise un endroit du tube séminifère et subit une spermatogenèse synchrone. Ceci se produit probablement chez l'homme également. Environ quatre ondes simultanées de cellules en voie de différenciation peuvent être observées chez l'homme, à tout moment, en un endroit donné de l'épithélium du tube séminifère. Des études ultrastructurales suggèrent que ces ondes de différenciation cellulaire demeurent en phase par suite d'une cytocinèse incomplète au cours des séries de divisions mitotiques et méiotiques qui aboutissent à la formation d'une spermatogonie et des spermatides. Au lieu de se séparer complètement, les cellules-filles nées de ces divisions restent unies par de fins prolongements cytoplasmiques susceptibles de laisser passer des métabolites ou des molécules porteuses d'un signal (voir Fig. 1.4A).

Chez l'homme, chaque cycle de spermatogenèse dure environ 64 jours. La mitose de la spermatogonie occupe à peu près 16 jours, la première division méiotique, environ 8 jours, la seconde, à peu près 16 jours et la spermiogenèse requiert environ 24 jours.

### Les spermatozoïdes subissent une dernière étape de maturation fonctionnelle appelée capacitation

Au cours de son trajet, depuis les tubes séminifères jusqu'à l'ampoule de la trompe utérine, un spermatozoïde subit un processus de maturation fonctionnelle qui le prépare à la fécondation d'un ovocyte. Le sperme éla-

boré dans les tubes séminifères est conservé dans l'**épididyme**, partie spéciale, enroulée, du **conduit déférent**, située à l'origine de celui-ci, près du testicule. Au cours de l'éjaculation, le sperme est propulsé, à travers le conduit déférent et l'urètre, et mélangé à des sécrétions nutritives provenant des **vésicules séminales**, de la **prostate** et des **glandes bulbo-urétrales** (voir le chapitre 10 pour plus de discussion à propos de ces structures). Environ 200 millions de spermatozoïdes peuvent être déposés dans le vagin par une seule éjaculation mais quelques centaines d'entre eux seulement sont capables de nager à travers le col utérin, l'utérus et la partie dilatée de la trompe utérine (l'**ampoule**). Au niveau de celle-ci, les spermatozoïdes gardent leur capacité de féconder un ovocyte durant un à trois jours.

La **capacitation** se définit comme l'étape finale de la maturation du spermatozoïde. Elle consiste essentiellement en modifications de l'acrosome préparant la libération des enzymes nécessaires à la pénétration de la zone pellucide, une enveloppe de glycoprotéines qui entoure l'ovocyte (voir ci-dessous). Il est admis que la capacitation a lieu dans le tractus génital femelle et qu'elle requiert le contact avec les sécrétions de la trompe utérine. Les spermatozoïdes utilisés dans les fécondations in vitro sont capités artificiellement. Les spermatozoïdes avec des acrosomes défectueux peuvent être injectés directement dans l'ovocyte pour assister la reproduction humaine (voir plus loin, la section des applications cliniques).

### L'OVOGÈSE EST DISCONTINUE ET DÉBUTE AU COURS DE LA VIE FŒTALE

#### Le nombre total des ovocytes primaires est produit dans les ovaires en cinq mois de vie fœtale

Comme indiqué antérieurement, les cellules germinales femelles subissent une série de divisions mitotiques puis sont envahies par les cellules des cordons sexuels avant de se différencier en ovogonies (Fig. 1.3). Après 12 semaines de développement, les quelques millions d'ovogonies présentes dans les crêtes génitales entrent en première prophase méiotique puis retournent immédiatement à l'état de repos. Le noyau de ces ovocytes primaires au repos, contenant les chromosomes partiellement condensés au stade de la prophase, devient volumineux, hydraté et prend le nom de **vésicule germinale**. Il est admis que le rôle de celle-ci est de protéger l'ADN au cours de la longue période d'arrêt méiotique.



Chaque ovocyte primaire s'entoure d'une couche unique de cellules épithéliales aplaties, les **cellules folliculaires**, qui dérivent des cellules des cordons sexuels. Cette enveloppe de cellules épithéliales et l'ovocyte primaire qu'elle contient constituent un **follicule primordial**. À cinq mois, les ovaires contiennent environ 7 millions de ceux-ci. Mais ils vont dégénérer en grand nombre par la suite. À la naissance, il n'en persiste que 700.000 à 2 millions et environ 400.000 à la puberté.

### Les hormones du cycle femelle contrôlent la folliculogénèse, l'ovulation et l'état de l'utérus

Lorsqu'une jeune fille arrive à la ménarche (puberté féminine), des cycles mensuels d'hormones hypothalamiques, hypophysaires et ovariens contrôlent un **cycle menstruel** par lequel un seul gamète femelle est produit chaque mois et l'utérus mis en condition de recevoir l'ovocyte fécondé. Ce cycle comprend, chaque mois, la maturation d'un seul ovocyte (habituellement) et du follicule qui l'entoure, la prolifération de l'endomètre, le processus d'ovulation par lequel l'ovocyte est libéré, la poursuite du développement du follicule en corps jaune endocrine et finalement — en absence de fécondation, d'implantation dans l'utérus et de croissance embryonnaire — l'effondrement de l'endomètre et l'involution du corps jaune. Ce cycle comprend 28 jours, en moyenne.

Le cycle menstruel est censé débiter avec la **menstruation**, lorsque l'endomètre du cycle précédent commence à s'éliminer. Aux environs du cinquième jour du cycle (le cinquième jour après le début de l'hémorragie), l'hypothalamus sécrète une hormone peptidique, la **gonadotropin-releasing hormone (GnRH)**, qui incite la glande pituitaire à augmenter la sécrétion de ses deux **hormones gonadotropes (gonadotrophines)** : la **follicle-stimulating hormone (FSH)** et l'**hormone lutéinisante (LH)** (Fig. 1.5). La sécrétion de GnRH par l'hypothalamus représente également le facteur qui déclenche le premier cycle menstruel de la ménarche. Les taux croissants de gonadotrophines pituitaires induisent simultanément la **folliculogénèse** dans l'ovaire et la **phase proliférative**, dans l'endomètre.

### Chaque mois, environ 5 à 12 follicules primordiaux reprennent leur développement en réponse aux gonadotrophines pituitaires

Avant un cycle particulier et indépendamment des gonadotrophines pituitaires, les cellules de l'épithélium folliculaire, disposées en une seule couche, d'un petit groupe de follicules primordiaux s'épaississent et de squameuses deviennent cuboïdales (Fig. 1.6A). Ces follicules sont ainsi devenus **primaires**. Les cellules folliculaires, conjointement avec l'ovocyte, sécrètent une fine couche d'un matériel acellulaire, uniquement constitué de quelques types de glycoprotéines, qui se dépose à la surface de l'ovocyte. Bien que cette couche, appelée **zone pellucide**, paraisse constituer une barrière physique entre l'ovocyte et les cellules folliculaires (Fig. 1.6B et 1.7A), elle est réellement traversée par de fines expansions de ces dernières en connexion avec la membrane de l'ovocyte par des jonctions incomplètes et par des jonctions intermédiaires (voir Fig. 1.7B). Ces expansions et ces jonctions membranaires persistent jusqu'au moment précis de l'ovulation et laissent probablement passer, simultanément, des signaux développementaux et un support métabolique pour l'ovocyte. L'épithélium de 5 à 12 de ces follicules primaires prolifère ensuite pour former une capsule à plusieurs couches autour de l'ovocyte (voir Fig. 1.5 et 1.6). Ces follicules sont dits maintenant en **voie d'accroissement**. À ce stade du développement, certains follicules peuvent s'arrêter et dégénérer ensuite alors que les quelques autres continuent à croître, en réponse à des taux croissants de FSH, essentiellement en accumulant du liquide dans une cavité centrale appelée **antre**. Les follicules sont ainsi devenus **antraux** ou **vésiculeux**. Au même moment, le stroma conjonctif de l'ovaire, qui entoure chacun d'eux, se différencie en deux couches, une interne ou **thèque interne** et une externe ou **thèque externe**. Ces deux couches, à l'inverse des cellules folliculaires, sont vascularisées.

### Un seul follicule prédomine et les autres dégèrent

Par la suite, un des follicules en voie d'accroissement finit par avoir un développement prédominant ; il augmente de volume en absorbant du liquide alors que tous ceux qui ont été recrutés au cours du même cycle



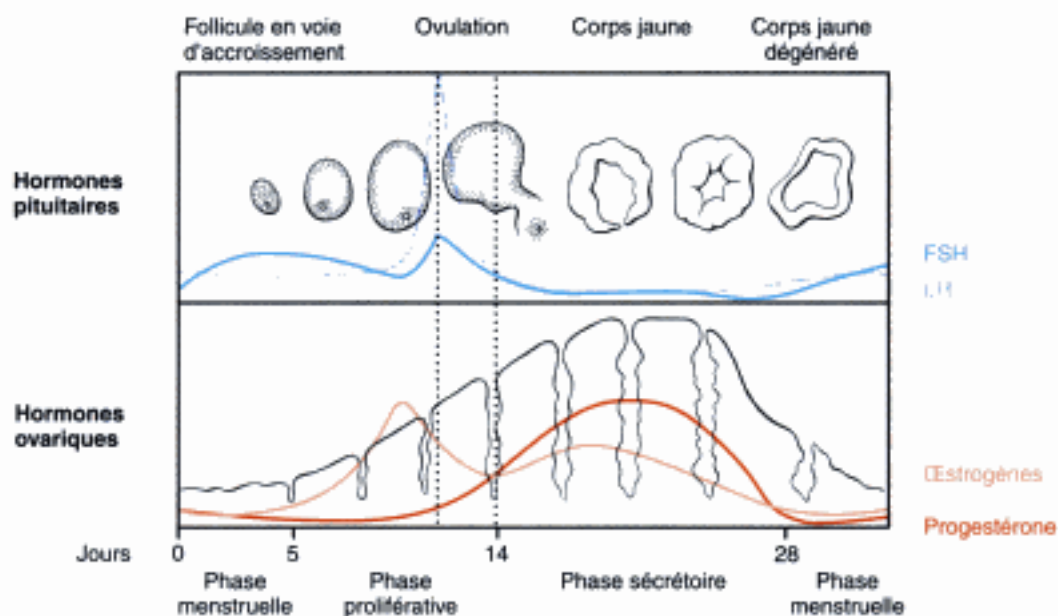


Fig. 1.5 Événements ovariens, endométriaux et hormonaux au cours du cycle menstruel. Les hormones pituitaires FSH et LH contrôlent directement le cycle ovarien ainsi que la production d'œstrogènes et de progestérone par les follicules et le corps jaune de l'ovaire. Ces hormones ovariennes agissent à leur tour sur le cycle de l'endomètre.

dégénèrent (subissent l'atréisie). L'ovocyte, entouré par une petite masse de cellules folliculaires connue sous le nom de **cumulus proligère**, fait progressivement saillie dans l'antra en expansion tout en restant en connexion avec la couche de cellules folliculeuses qui entourent la cavité antrale et qui reposent sur la membrane basale du follicule. Cette couche constitue la **granulosa** et le follicule volumineux, gonflé, a reçu différents noms ; il est question de **follicule mûr** ou **vésiculeux** ou de **de graaf** (voir Fig. 1.6). À ce stade, la méiose de l'ovocyte n'a toujours pas repris.

### Différentes théories ont été proposées pour expliquer le mécanisme par lequel la folliculogénèse est sélectivement stimulée dans quelques follicules

La raison pour laquelle il n'y a que 5 à 12 follicules qui, chaque mois, entreprennent la folliculogénèse et pourquoi il n'y aura qu'un seul d'entre eux à ne pas dégénérer, n'est pas bien comprise. D'après une théorie, les follicules deviendraient progressivement plus sensibles aux effets stimulants du FSH au fur et à mesure

qu'ils se développent. Les follicules qui, tout simplement, par hasard, se trouveraient légèrement en avance sur les autres répondraient plus vivement à la sécrétion de FSH et seraient favorisés. D'après une autre théorie, le processus de sélection serait assuré par un système complexe de rétroactions entre les hormones pituitaires et ovariennes et les facteurs de croissance.

### La reprise de la méiose et l'ovulation sont stimulées par un pic ovulatoire des taux de FSH et de LH

Aux environs du jour 13 ou 14 du cycle menstruel (à la fin de la phase proliférative de l'endomètre), les taux de LH et de FSH augmentent brusquement et très fortement (voir Fig. 1.5). Ce **pic ovulatoire** des gonadotrophines pituitaires incite l'ovocyte primaire inclus dans le follicule de de Graaf à reprendre la méiose. Cette réponse peut être observée *de visu* à peu près 15 heures après le pic ovulatoire de LH et de FSH, lorsque la membrane de la vésicule germinale dilatée (noyau) de l'ovocyte se brise (Fig. 1.8A). Après 20 heures, les chromosomes sont alignés à la métaphase. La division

# EMBRYOLOGIE HUMAINE

• L A R S E N •

Toutes les étapes menant de la formation des gamètes à la naissance de l'individu sont présentées dans cet ouvrage consacré au **développement de l'être humain**.

Chacun des 15 chapitres détaille l'une des facettes du développement de l'embryon. Il présente en outre de manière systématique les **applications cliniques** et les **principes expérimentaux** qui ont permis la mise en évidence et la compréhension de l'événement dont il fait l'objet.

La présence, en tête de chapitre, d'un **résumé** et d'une **description schématique** des transformations subies par l'embryon permet une acquisition très rapide d'une vision panoramique de la matière. L'**échelle temps** qui les accompagne tout au long du livre permet, en un coup d'œil, de replacer chaque événement dans son contexte chronologique.

L'essentiel de la mise à jour de cette deuxième édition porte sur le développement de la partie consacrée aux principes expérimentaux, en particulier à ceux qui touchent aux récents progrès de la biologie moléculaire.

Ce manuel s'adresse aux étudiants en médecine, en soins infirmiers, en biologie du développement, ainsi qu'à toute personne concernée par le conseil génétique.



9 782804 141219

LARSEN

ISBN 2-8041-4121-7