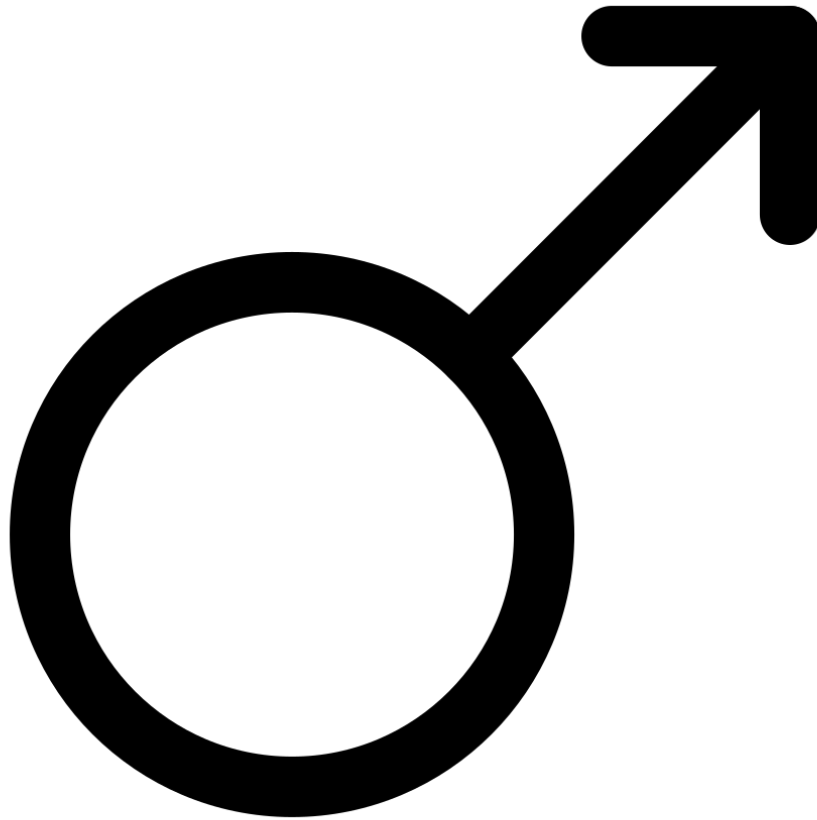


APPAREIL GENITAL MASCULIN



INTRODUCTION

Pour assurer la reproduction il est impératif d'avoir un appareil génital qui comprend :

- **LA GONADE** → assure la production de gamètes ainsi que d'hormones indispensables à la mise en place des caractères sexuels primaires et secondaires et au comportement sexuel.
- **LE TRACTUS GENITAL** → permet l'activité sexuelle, le transport de gamètes, est le siège de la fécondation lorsque celle-ci est interne (qu'il y a un accouplement)

DESCRIPTION ANATOMIQUE DU TRACTUS GÉNITAL MASCULIN

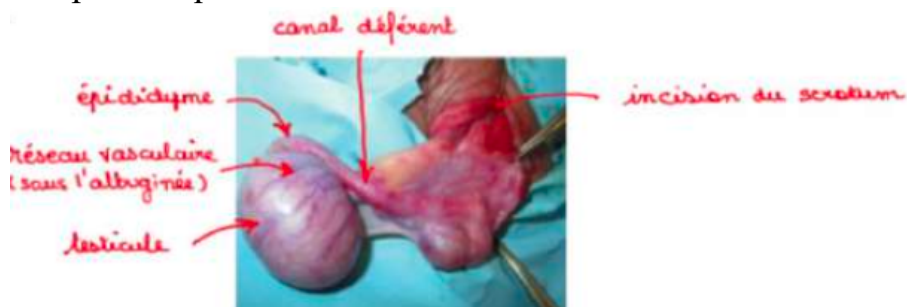
Il comprend **4 parties** +++ : les **testicules**, un **système de canaux pairs**, des **glandes exocrines** (vésicule séminale et prostate), le **pénis**.

1. Les testicules (les gonades)

C'est un **organe double** contenu **dans les bourses**, sous la verge.

On peut voir ci-dessous :

- Une incision du scrotum avec l'exposition du testicule qui fait environ 4cm de long
- Sous sa capsule donc sous l'albuginée, un réseau vasculaire
- L'épididyme
- Le canal déférent qui va permettre d'emmener les spermatozoïdes jusqu'au carrefour prostatique et donc l'urètre.



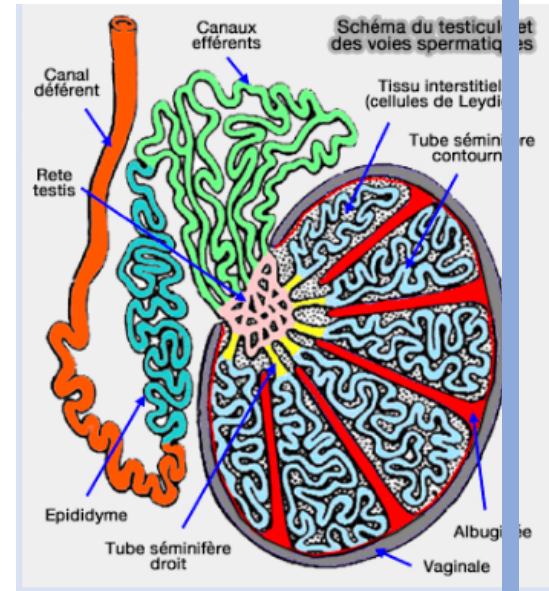
Les testicules ont un double rôle :

Le Tutorat est gratuit. La vente ou la reproduction sont interdites.

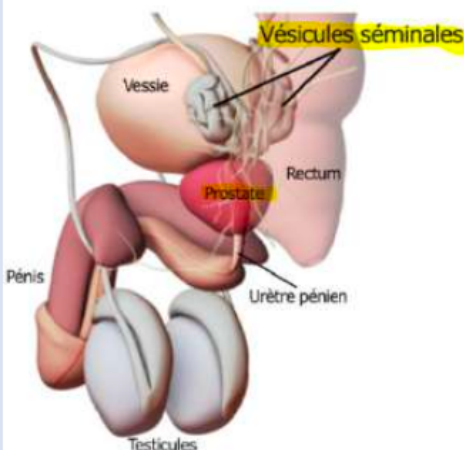
- La **production de gamètes** → fonction **exocrine**
- La **sécrétion d'hormones** (surtout la **testostérone**) → fonction **endocrine**

2. Système de canaux pairs

- Les **canaux efférents** en intra testiculaire
- L'**épididyme** → réunion des canaux efférents au-dessus de la tête du testicule
- **Canal déférent** → où s'abouche l'épididyme, ce canal remonte et passe en arrière de la vessie pour s'aboucher dans la prostate et rejoindre l'urètre et donc le méat urétral. (*On a les vésicules séminales de chaque côté de la vessie*)
- **Canal éjaculateur** qui rejoindra l'urètre



3. Glandes exocrines



- Les **vésicules séminales** : annexées derrière la prostate et vont se déverser dans le canal éjaculateur
- La **prostate**

Leur rôle est la **sécrétion du liquide séminal** = **fluide nutritif** pour les spz (spermatozoïdes) qui leur apporte l'énergie nécessaire pour rejoindre l'ovocyte. Ce fluide a aussi une propriété lubrifiante.

4. Le pénis

Il se situe sous la verge et permet la copulation, donc l'accouplement. Au sein du pénis, il existe des **glandes bulbo urétrales** (ou **de Cowper**) qui permettent de sécréter un liquide lubrifiant.

Le pénis est constitué d'**1 corps spongieux** et de **2 corps caverneux** qui vont permettre l'érection et donc l'accouplement.

ORGANISATION DU TESTICULE

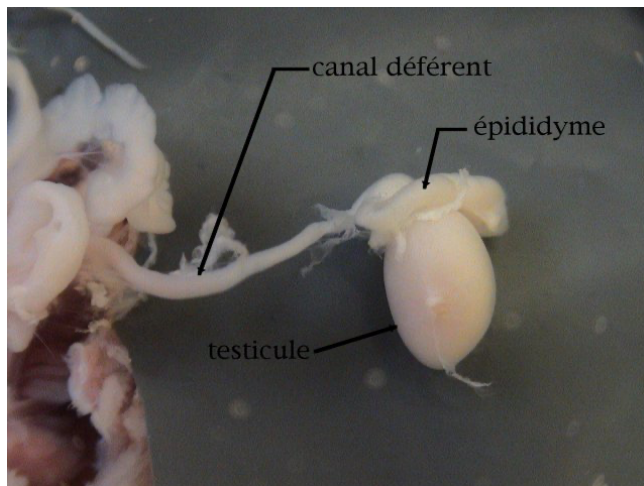
A. Structure anatomique

Le testicule est en position **intra-abdominale** et il va migrer à la **fin de la grossesse** en position **scrotale**. Cette migration suit 2 phases +++

→ **Abdominale** : sous la dépendance d'**InsL-3** (insuline like growth factor 3), une hormone sécrétée par le testicule

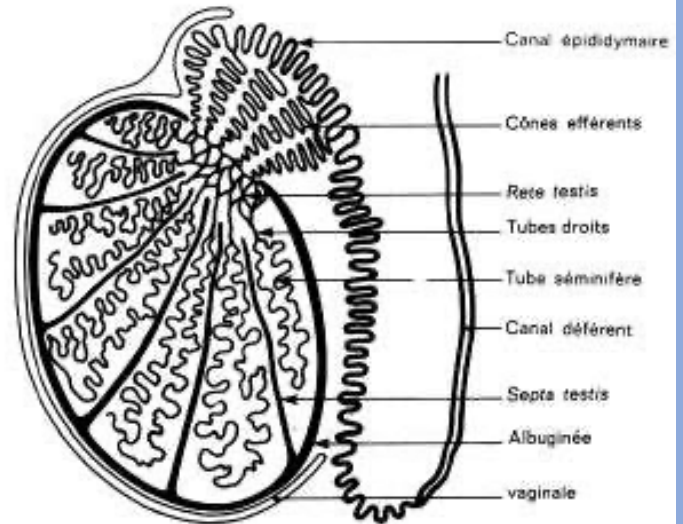
→ **Scrotale** : sous la dépendance de la **testostérone sécrétée par le testicule**. Cette hormone !!!!! est aussi liée à un **phénomène de traction** permettant le passage du testicule dans l'anneau inguinal pour rejoindre le scrotum.

Lors de sa migration, le testicule va emporter un **repli de péritoine** ++ → **la vaginale** +++ qu'on retrouve autour du testicule

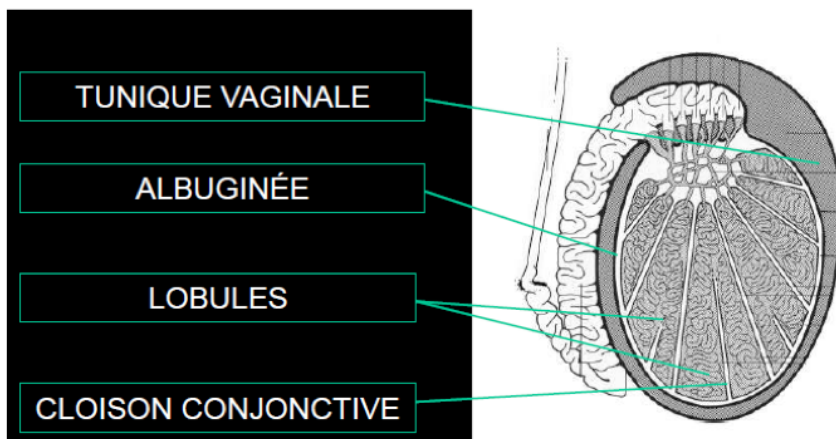


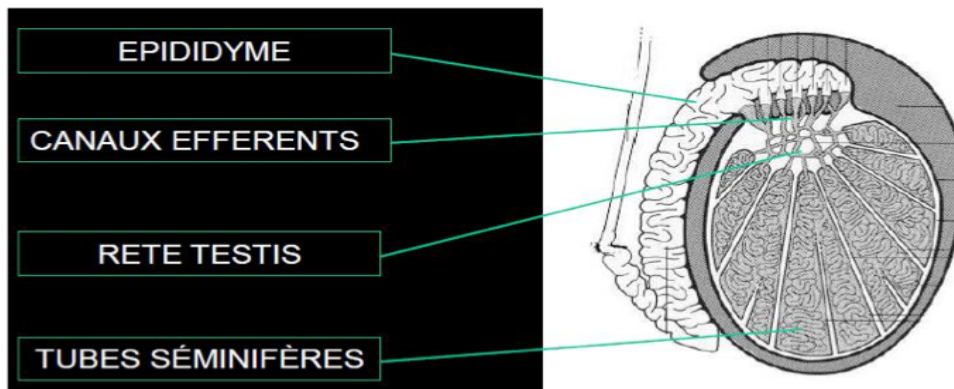
On peut voir le testicule bien blanc et l'épididyme qui le coiffe avec le canal déférent qui remonte ensuite vers le haut.

- L'**albuginée** est une couche de **tissu conjonctif dense et très fibreuse** + qui entoure tout le testicule (*il est sous la vaginale*)
- De l'albuginée vont naître des cloisons fines divisant le testicule en petits **lobules** d'aspect **pyramidaux**
- A l'intérieur de chaque lobule il y a **1 à 4 tubes séminifères** +++ (TS) très contournés et pelotonnés.
- Les **TS** seront le **siège de la spermatogénèse**



Si on enlève la pulpe testiculaire sur cette partie très dense entourée (= les TS), on voit apparaître ces **cloisons conjonctives** issues de l'albuginée et qui vont **disséquer le testicule en lobules**.





Au sommet de ces cloisons s'abouche une sorte de réseau de tubules → les **canaux efférents** qui joignent les TS des lobules. Les TS vont **s'aboucher** dans une sorte de réseau : le **rete testis** qui rejoindra l'**épididyme** et qui est en fait la naissance du **canal déférent**.

Récap+++

TS → Rete testis → Canaux efférents → épididyme → canal déférent !!!

B. Structure Histologique

Schématiquement on a donc :

La vaginale qui entoure le testicule, l'albuginée, les lobules et les TS.

Les TS convergent vers une zone d'anastomose : le rete testis

De ce dernier une **douzaine de canaux courts** = canaux efférents conduisent les spz vers la **portion initiale du déférent : l'épididyme**.

A plus fort grossissement si on coupe un des tubes de l'épididyme, on peut voir qu'il s'agit d'un épithélium qui va constituer ce long canal contourné et **autour de cet épithélium**, il existe une **couche circulaire de cellules musculaires lisses** +++

- Ces dernières vont permettre une **contraction lente et rythmée ++** du canal épididymaire et donc permettre le transport des spz.
- En effet, lorsque les spz sortent du testicule, ils sont totalement **IMMOBILES+**
- Ce n'est qu'à la **fin du transport épididymaire** que leur **mobilité** sera **acquise** (*la traversée de l'épididyme va être liée à des contractions lentes de ces canalicules*)

- Au moment de l'**éjaculation**, le **système sympathique** va **stimuler et amplifier ces contractions** pour favoriser l'expulsion des spz vers les canaux éjaculateurs.
- Des **microvillosités** situées : * au **pôle apical** des cellules vont **faciliter l'avancée des spz** et permettre de **réabsorber une partie du fluide épидидymaire en excès**.

Les **Tubes séminifères** sont l'**unité fonctionnelle** du testicule+++

Les TS vont être **entourés d'une membrane basale** et à l'intérieur du TS on va avoir différents plans où on retrouve les cellules germinales en croissance à différents stades de maturation :

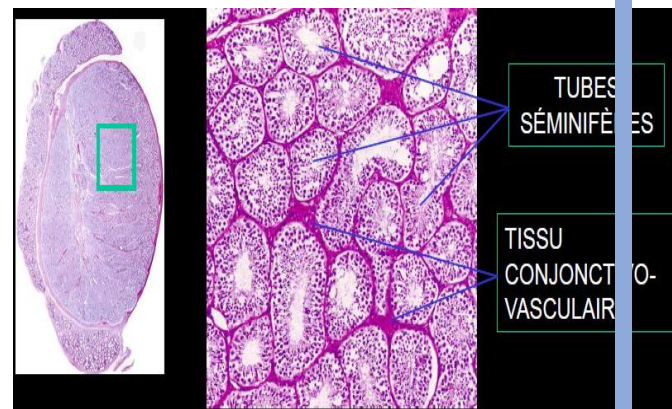
- Les **plus indifférenciées** contre la **membrane**
- Les **plus différenciées** vers la **lumière du tube**

Ces cellules germinales vont être articulée sur les **cellules de Sertoli**++ qui permettent :

- L'articulation et la coordination de la spermatogénèse
- L'apport de nutriment aux cellules germinales

Entre ces TS, il existe un **tissu conjonctivo-vasculaire** qui contient des **vaisseaux sanguins et une innervation**.

- Les cellules de **Leydig** : rôle de sécrétion hormonale notamment de **testostérone**+++ . Elles ont un contenu cytoplasmique riche.



Sur le schéma ci-dessous on observe :
(visualisez bien les gars++)

- La membrane basale d'un TS : en vert foncé
- Les cellules de Sertoli : grosses \varnothing en vert clair, ramifiées, pour organiser la spermatogénèse

- Les spermatogonies : \varnothing blanches rondes contre la membrane basale et entre les cellules de Sertoli

- les spermatocytes (en méiose)

- les spermatides (pas encore de différenciation terminale)

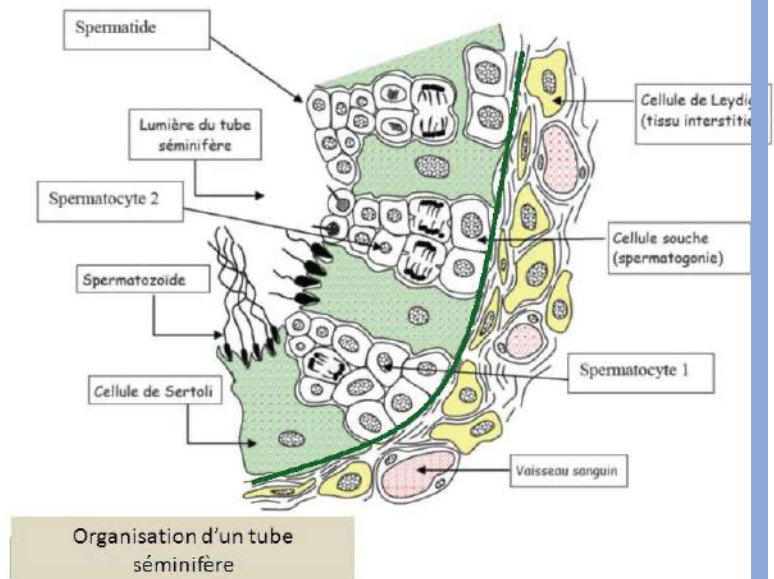
- les spermatozoïdes : **enchâssés** entre les \varnothing de Sertoli et la lumière du tube séminifère

- Les cellules de Leydig : \varnothing jaunes à l'**extérieur** des TS, dans le tissu interstitiel+, secrètent la **testostérone** qui pourra aller directement dans la circulation sanguine avec les **capillaires** ici en représentés en rose.

→ La testostérone va pouvoir aller directement dans la circulation sanguine et agir dans une **régulation paracrine** ++ :

- sur les **cellules de Sertoli** dans le TS

- sur les **cellules germinales** (en particulier les cellules germinales souches des spermatogonies)



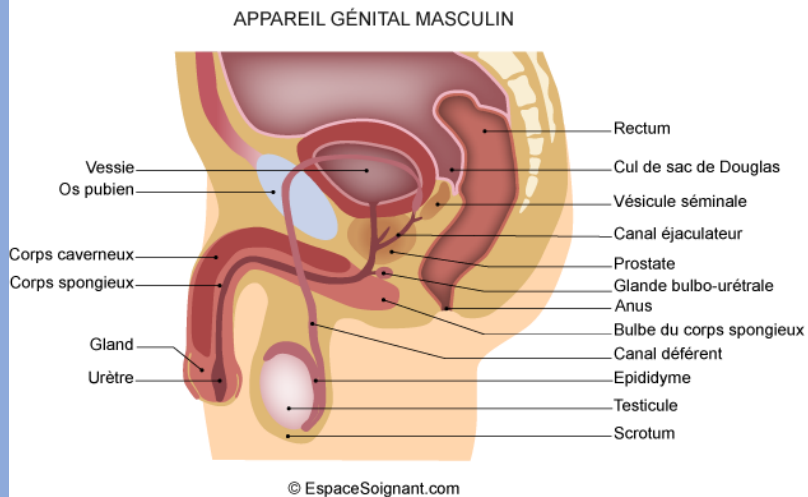
Les 3 types de cellulaires

Cellules de Leydig	Cellules germinales	Cellules de Sertoli
- support de la stéroïdogénèse - cellules ENDOCRINES responsable de la sécrétion d'androgènes	- formation de gamètes donc la spermatogénèse : fonction EXOCRINE	- Arborescence du TS : enchâsser les cellules germinales et tapisser le TS - soutien et régulation de la spermatogénèse : fonction EXOCRINE

C'est le nombre de cellules de Sertoli qui va déterminer le rendement de la **spermatogénèse+++** (plus que le nombre de cellules germinales qu'on peut avoir dans les tubes). Les cellules de Sertoli ne se renouvellent pas, leur nombre est fixé depuis la

vie post-natale : **entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois** de vie dans une période appelée « **mini-puberté** »

LA SPERMATOGENÈSE



- Le testicule
- L'épididyme
- Le canal déférent qui va devenir le canal éjaculateur qui va s'aboucher à l'urètre prostatique
- La prostate avec en arrière les vésicules séminales et ensuite continuer dans l'urètre
- L'urètre va traverser le pénis avec le corps spongieux, qui engaine l'urètre et les corps caverneux de chaque côté, pour permettre l'érection
- Les **glandes bulbo-urétrales** (de Cowper) sont situées juste **en dessous** de

la prostate et vont déverser leur contenu directement dans l'urètre pour permettre la lubrification au moment du rapport.

Ontogenèse de l'appareil génital masculin

Tout commence très tôt dans la vie fœtale. On voit que sur l'ébauche du mésonéphros est accrochée la partie qui va donner la gonade.

Il va y avoir une organisation en tube et des véritables agrégats de cellule qui vont correspondre ensuite aux TS.

Cette organisation est très bien **limitée** :

Sertoli : en **périphérie** du tube, **contre la membrane basale**

Cellules germinales : au **centre**, **jointives**, il n'y a pas encore de lumière dans le tube

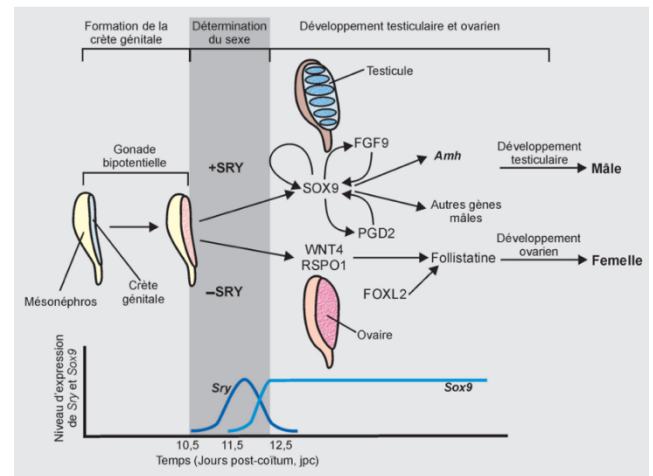
Leydig : tout **autour**, dans le **tissu interstitiel**

Le compartiment exocrine (TS avec les cellules germinales qui donneront les spz) **est totalement séparé du compartiment endocrine** (tissu interstitiel avec les cellules de Leydig) +++

La différenciation de la gonade primitive est dépendante d'une cascade génique avec comme gène principal **SRY** porté par le **chromosome Y** (sans SRY il n'y a pas de différenciation dans le sens testiculaire).

DAX1 est un **facteur de transcription** qui va permettre la différenciation de l'ébauche mésonéphrotique vers la gonade et la **surrénale** +++

→ Si DAX1 est altéré on aura une altération en amont de la différenciation sexuelle. Habituellement le phénotype sera plutôt féminin mais pas forcément car cela dépend de la **mutation** et du **degré de fonctionnalité**



Après SRY, la seconde étape est sous la dépendance de **SOX9** qui va permettre la **différenciation des cellules de Sertoli** et la sécrétion de l'**AMH** (hormone antimüllérienne) qui va permettre la régression des canaux de Muller et le dev du tractus génital dans le sens masculin.

→ Dès que SOX9 est exprimé, l'expression de SRY s'arrête

On a une **fenêtre de détermination sexuelle**.

Pour passer des cellules germinales primordiales extra-embryonnaire à un début de méiose au sein des TS vers la **seconde partie du 1^{er} trimestre de grossesse** donc entre 5/6 sem jusqu'à 12 semaines de grossesse.

Même si la différenciation gonadique est précoce la **migration des testicules** ne survient qu'en fin de grossesse.

La migration du testicule ++

<u>Phase abdominale</u>	<u>Phase scrotale</u>
<p>-dépend surtout de l'hormone Insl-3 « insuline like growth factor 3 » sécrétée par le testicule. Cette hormone est sécrétée principalement pendant la vie fœtale.</p> <p>- Certaines molécules de l'environnement comme le bisphénol A (œstrogène de synthèse) peuvent freiner la sécrétion d'Insl-</p>	<p>_phase la plus tardive : qq semaines/jours avant la naissance puisqu'elle commence à partir de 35 semaines ++</p> <p>Quand la phase abdominale se termine, le testicule se retrouve à l'orifice supérieur du canal inguinal.</p>

3 foetal. Cela peut expliquer les troubles de la différenciation gonadique par exemple : les **cryptorchidies (non-descente des testicules)**.

Pour traverser ce dernier, il faut un effet de traction (**dépendante de la testostérone+**)

→ Effet de raccourcissement du **Gubernaculum testis** (ligament)

S'il n'y a pas de sécrétion hormonale, on n'aura pas de migration testiculaire, le testicule va rester en intra-abdominale, à la naissance le garçon aura les bourses vides (à prendre en charge médicalement, chirurgie)

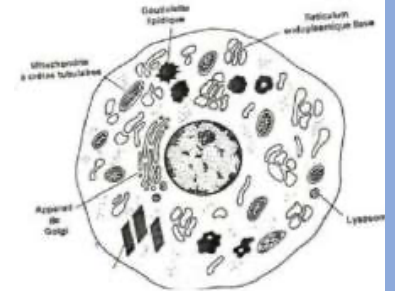
Autour du testicule on retrouve une **tunique séreuse**. C'est un organe qui vient du péritoine (partie intra-abdominale). Ce feuillet séreux est la **vaginale** (il s'agit d'une invagination, un repli du péritoine à l'intérieur du canal inguinal)

Le testicule est **rond, homogène** avec au-dessus l'épididyme qui le coiffe.

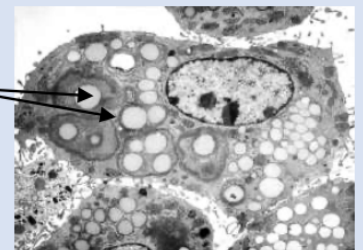
La cellule de Leydig

C'est une cellule relativement ronde

- **Petit noyau**
- Équipement cellulaire riche avec des **mitochondries nombreuses** à crêtes tubulaires et un **réticulum endoplasmique lisse** très développé
- **Au microscope électronique on voit :**
 - L'appareil de Golgi
 - Le réticulum
 - Les mitochondries (nombreuses)
 - Des lysosomes



On peut voir des **gouttelettes lipidiques** qui permettent le stockage des androgènes au sein de la cellule +++



Le rôle principal de la cellule de Leydig est de sécréter des **androgènes ++**, d'où l'appareillage en organelles (réticulum + Golgi).

Comment la cellule Leydig va fabriquer ces androgènes ?

La molécule de support reste le **cholestérol**, principalement par l'alimentation,

- le cholestérol va rentrer par un mécanisme de **transport via des lipoprotéines** dans la cellule de Leydig,

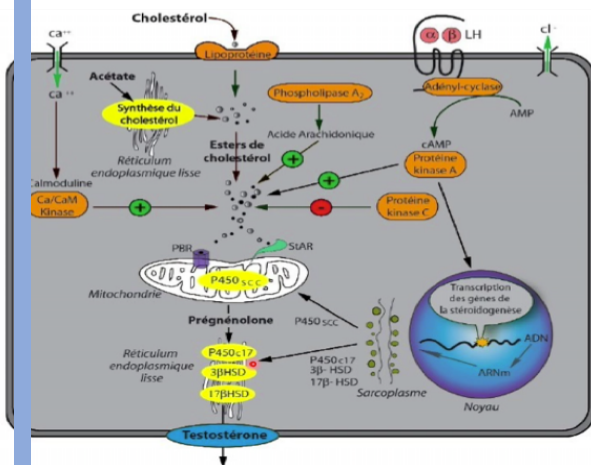
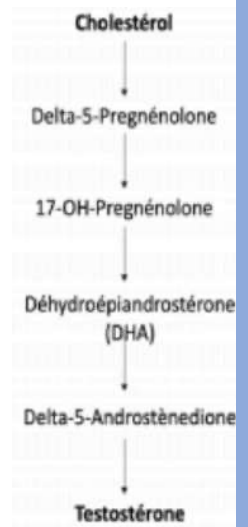
- va être estérifiée dans le cytoplasme

- **toute la cascade de formation des stéroïdes à lieu à l'intérieur des mitochondries** ++ ce explique la richesse en mitochondries des cellules stéroïdogènes.

La protéine **StAR** +++ va faire **rentrer le cholestérol à l'intérieur de la mitochondrie** Ensuite on a une enzyme dite de clivage, le **cytochrome P450SCC**, va permettre d'orienter le cholestérol dans une **voie de synthèse de la Delta-5- prégnénolone** +++

Une fois que la prégnénolone est fabriquée dans la mitochondrie elle va être relâchée dans le cytoplasme.

Ensuite ce sont les **enzymes existant à l'intérieur du REL** qui vont permettre la **transformation de la prégnénolone en son métabolique final** qui correspond à la **testostérone**.

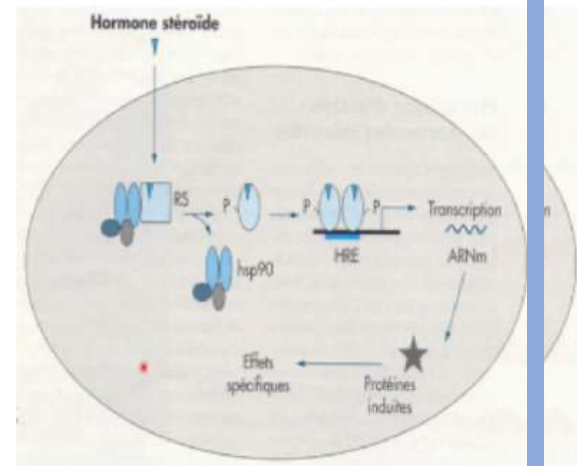


La testostérone est une **hormone stéroïde** = **est lipophile** et donc **hydrophobe** (elle se déplace librement à travers les membranes cellulaires)

Il n'y a donc pas de récepteurs au niveau des membranes cellulaires mais des **récepteurs nucléaires** ++ Attention car en fait ces récepteurs sont situés **dans le cytoplasme** des cellules et non pas le noyau.

1. Les récepteurs nucléaires sont stabilisés par des protéines chaperonnes, comme **Hsp90**
2. Une fois qu'on a établi une liaison hormone-récepteur, la protéine chaperonne va s'en aller, on retrouve le récepteur lié à son hormone à l'intérieur du cytoplasme de la cellule.
3. Ces récepteurs vont le plus souvent homo-dimériser parfois hétéro-dimériser

4. Après la dimérisation, le récepteur va être transloqués à l'intérieur du noyau de la cellule pour aller se fixer sur des séquences spécifiques de l'ADN.
5. Cette fixation va pouvoir induire ou au contraire bloquer la transcription des gènes situés en aval → induit Soit une synthèse de protéines soit le blocage d'une synthèse de protéine. → **l'effet est spécifique selon le tissu cible concerné.**



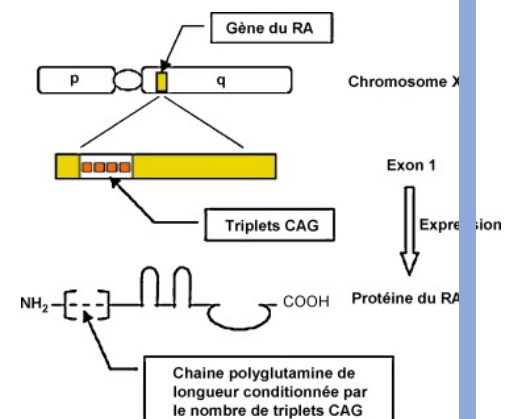
Pour la testostérone :

Le schéma général s'applique à la testostérone, à la réserve que : Une fois que la testostérone rentre dans la cellule, elle va être immédiatement **réduite** par la **5-alpha-réductase** en **dihydrotestostérone (DHT)**.

La DHT va se lier au récepteur aux androgènes qui est maintenu en forme inactive par une **protéine chaperonne**. Une fois que l'hormone se lie au récepteur celui-ci va se dimériser et se transloquer vers le noyau pour se lier à l'ADN sur un élément responsable aux androgènes.

Donc l'absence de protéine chaperonne et la dimérisation permettent la translocation nucléaire qui permet l'activation génique et la réponse biologique +++

Le récepteur aux androgènes est codé par un gène situé sur le **bras long du K X**. Il a au niveau de l'**exon 1** des répétitions de **triplets CAG**++. La répartition de ces triplets parfois donne des maladies neuromusculaires dans lesquelles on va avoir : des défauts d'action des androgènes et un déficit de ces derniers chez des patients âgés.

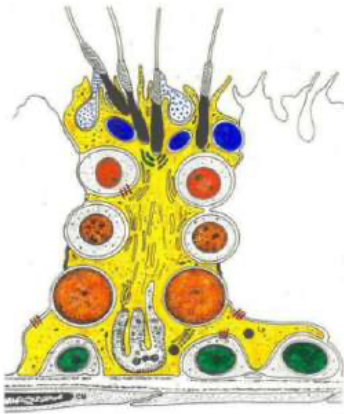


La cellule de Sertoli

→ Chef d'orchestre de la spermatogénèse

-support des cellules germinales pour arriver aux spz

Dans le TS on a : - la membrane basale, les cellules germinales bien rondes, chevauchantes côte à côte, les cellules de Sertoli entre les c germinales



Les cellules de Sertoli sont **chevauchantes** et donc **difficiles à observer**. Il faut imaginer les cellules de Sertoli comme un immense tronc d'arbre retravaillé avec des branches entourant chaque cellule germinale.

Les cellules germinales sont en contact constant avec la cellule de Sertoli ++ car celle-ci exerce :

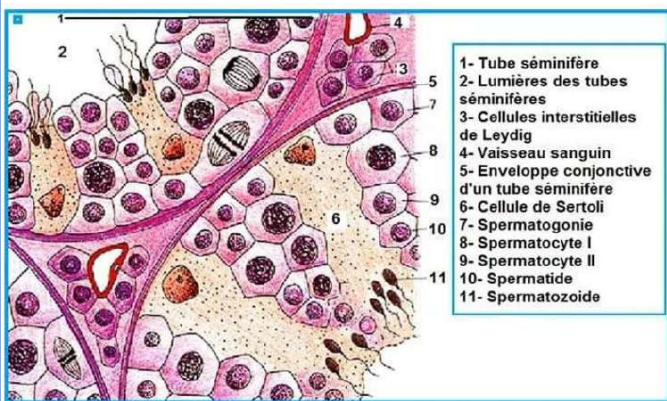
Rôle nourricier	Les \varnothing de Sertoli apportent au \varnothing germinales : - Des nutriments pour survivre - Facteurs de croissances
Rôle protecteur	Protection d' agression interne (par la membrane basale) et d' agression extérieurs (car le TS est ouvert vers le milieu extérieur)
Régulation paracrine	La cellule de Sertoli sécrète des hormones (ex :AMH) comme des facteurs de croissance. Cette régulation est exercée sur - les \varnothing germinales - les \varnothing de Sertoli adjacentes

A l'intérieur du TS, on a une **polarité** :

- La **membrane basale** qui correspond au **pôle basal** contre lequel on a les spermatogonies
- La **lumière du tube** qui correspond au **pôle apical (=adluminal)**.

Les cellules germinales vont aller progressivement du pôle basal vers la lumière du tube.

On peut représenter schématiquement la spermatogénèse :



C'est une particularité chez l'homme d'avoir une **coexistence** de toutes les cellules germinales à **différents stades** de développement (entrée de la spermatogénèse par vague successive). On dit que la spermatogénèse est **centripète et radiaire++**. A contrario chez le rongeur, la spermatogénèse est dépendante du lieu du TS (variation temporelle). **Dans tous les cas, la synchronisation est liée à Sertoli.**

La barrière hémato-testiculaire

Entre les cellules il y a un système clos = la **barrière hémato-testiculaire** ou **BHT++** (8) → un verrou, un blindage entre le **compartiment basal** et **adluminal** du TS. En fait cette BHT correspond à des replis de la membrane (ponts cytoplasmique) qui permettent aux cellules de Sertoli et aux cellules germinales d'être reliées entre elles.

C'est une barrière dynamique, sans position géographique, elle bouge en fonction de la position des cellules germinales ++

Fonction de la BHT

- - **Sécurité immunologique** : évite la pénétration de microorganismes de la lumière du tube (milieu ouvert) vers la base du tube.
- - **Sécurité immunitaire** : avec les divisions de méiose, les spermatozoïdes vont perdre leur **système HLA de couverture** (pour permettre la fécondation ultérieurement). Ils ne sont alors plus reconnus par le corps et risquent de provoquer une réaction immunologique (formation d'anticorps contre nos propres spz qui pourraient détruire les cellules germinales)

La BHT apparait dès l'entrée en méiose des cellules germinales+++

Il s'agit d'un réseau extrêmement complexe de jonctions:	Les molécules les plus représentées qui constituent la BHT sont
<ul style="list-style-type: none">- jonctions adhérents- jonctions serrés = tight junctions-jonctions communicantes = gap junctions	<ul style="list-style-type: none">-l'occludine- la claudine- la protéine ZO1

Lorsque la cellule va démarrer sa méiose ces jonctions vont s'ouvrir vers l'avant mais se refermer vers le bas pour toujours isoler la cellule grâce aux **desmosomes et hémidesmosomes**.

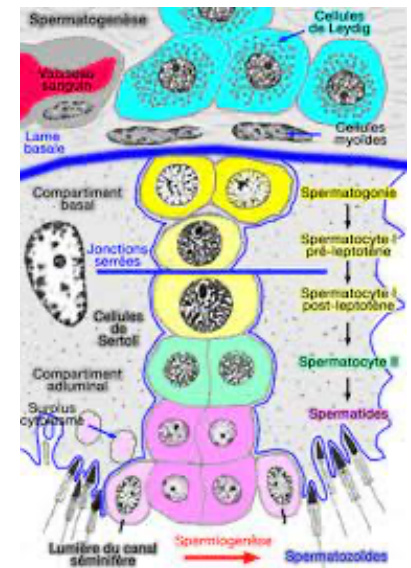
C'est un système dynamique +++

Les cellules germinales sont en contact avec Sertoli. On a ce qu'on appelle les **ponts cytoplasmiques** entre les cellules germinales, ils permettent :

- la **communication entre les cellules reliées**
- les **échanges de facteurs de croissance** entre les cellules

L'entrée en méiose a pour conséquence une évolution du nombre de chromosome présent dans les cellules. Une spermatogonie qui est avec $2n$ K (donc 46 K) va rentrer en méiose, dès lors la **BHT apparaît**. Ensuite toutes les cellules ayant commencé leur méiose seront après la BHT.

→ **La cellule de Sertoli sécrète des facteurs nourriciers et des hormones++**



Des hormones	Facteurs sécrétés par Sertoli
<ul style="list-style-type: none"> ▪ l'hormone anti-müllérienne (AMH) ▪ l'inhibine B : un bon marqueur de la fonction sertolienne ▪ l'ABP : protéine qui permet <u>le transport des androgènes</u>, importante dans la maturation terminale du spz (on la reverra dans le trajet des spz post épiddymaire) ▪ l'estradiol : liée à <u>l'aromatisation</u> de la testostérone produite par la cellule de Leydig 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ des protéines de transports : <ul style="list-style-type: none"> - la transferrine : transport du fer - la céruléoplasmine : transport du cuivre - la transcobalamine : pour certaines vitamines du groupe B ▪ des facteurs de croissance : Igf1, l'interleukine (IL), GDNF9 ▪ l'activateur du plasminogène : permet de <u>lyser</u> les tight junctions ▪ des glycoprotéines ▪ des lactates <p>→ ces glycoprotéines et ces lactates permettent de nourrir le spz une fois qu'il a avancé son trajet <u>actif</u>.</p>

Sertoli peut réaliser la **phagocytose** qui a un rôle déterminant dans la **maturation terminale du spz +++** Cela va être responsable du **recyclage des résidus cellulaires** des spermatides et va donner le spz dans sa forme finale (**spermiogénèse+**)

Description de la spermatogénèse

La spermatogénèse comprend globalement **3 grandes étapes+**

1er : phase de multiplication : 15 jours +

Concerne essentiellement les **spermatogonies**. Elle va avoir lieu **tout au long de la vie** → va permettre de maintenir un pool de cellules souches. Elle permet de passer du stade spermatogonie au stade spermatocyte I.

2ème : phase de croissance et de maturation = 24 jours +

Correspond à la méiose proprement dite, va permettre la **maturation nucléaire** (donc le passage de $2n$ à n chromosome)

- La **1er division de méiose** est une phase **extrêmement longue** qui dure près de **24 jours** et va aboutir à la formation de **spermatocyte II**.

La **2ème division de méiose** : dure **quelques heures** (comme une mitose), va permettre la formation des **spermatides**.

Cette deuxième phase va notamment permettre la **maturation cytoplasmique** = une modification d'aspect de la cellule germinale et sa transformation.

3ème : phase de différenciation = 24 jours +

Correspond à la **spermiogénèse** ++ = la différenciation terminale du spermatozoïde dès lors qu'il est passé au stade spermatide.

→ on a un total globalement de **65 à 70 jours selon les espèces considérées** ++

A. Première étape : la multiplication des gonies

La phase de **multiplication** ne concerne **que les spermatogonies**++. Il s'agit d'une mitose car le but est **d'augmenter le pool souche des spermatogonies**. Ces **mitoses** vont avoir lieu **tout au long de la vie** depuis la vie in utero et vont continuer jusqu'à la mort sans s'arrêter. La **méiose** n'aura finalement qu'un **court laps de temps en termes de rendement**, elle commence qu'au moment de la **puberté** même si elle va perdurer elle aussi tout au long de la vie.

Il faut savoir que la multiplication des gonies existe dans les 2 sexes ++ MAIS dans le sexe masculin elle a une particularité : elle va aboutir à la **constitution d'un pool dit de réserve = le pool souche**.

Pour arriver à une pool souche, il y a **2 façons de faire** :

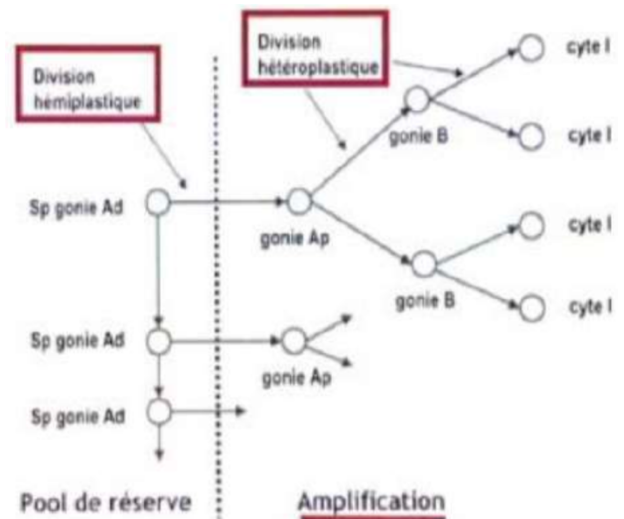
1) Un **pool souche de réserve, les spermatogonies Ad** (« dark » car chromatine très condensée) vont **se multiplier** progressivement pour garder un stock cohérent tout au long de la vie.

2) En parallèle on a des **spermatogonies Ap** (« pale » car chromatine qui commence à se **décondenser**) qui vont se diviser et progressivement se différencier.

→ qu'une partie des spermatogonies va évoluer vers des spermatogonies un peu plus indifférenciées.

Pour constituer le pool souche, on va avoir une division **hémiplastique** ++

- Une spermatogonie **Ad** va donner **1 spermatogonie Ad et 1 Ap** (lorsqu'elle se divise, la spermatogonie Ad produit **au moins une Ad de réserve**).
- Cette spermatogonie **Ap** va subir une division **hétéroplastique**++
- Une Ap va donner **2 spermatogonies B** qui vont évoluer vers la méiose et donner chacune **deux spermatoocytes primaires**.



On aura donc : - un **pool de réserve** constitué par des **spermatogonies Ad** → par la **division hémiplastique**

-un **pool d'amplification** basé sur ces **spermatogonies Ap** → par la **division hétéroplastique**

Ces différentes spermatogonies ont un aspect différent qui provient de la morphologie de la chromatine.

B. Deuxième étape : la méiose (maturation)

Maturation nucléaire et cytoplasmique, on va s'intéresser aux spermatoocytes primaires issus de la différenciation des spermatogonies.

Dans la méiose on a une cellule diploïde à 46 K qui va subir deux divisions :

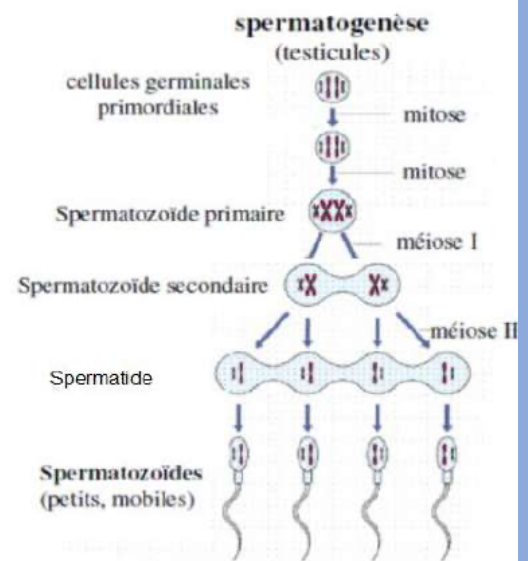
- 1ère = division réductionnelle :	2ème = division équationnelle
<ul style="list-style-type: none"> - conserve la même quantité d'ADN - va diviser le nombre de chromosomes par 2. <p>→ on obtient 2 cellules haploïdes à n chromosomes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - divise la quantité d'ADN par 2 - permet la ségrégation des chromatides sœurs <p>(conserve le même nombre de chromosomes)</p>

Enfinement, on obtient à partir d'une cellule diploïde à 46 chromosomes, 4 cellules haploïdes à 23 chromosomes avec mécanisme de brassage de l'information génétique +++

Le **rendement** de cette spermatogenèse est **élevé** (contrairement au sexe féminin :

▪ Une spermatogonie B va donner 2 spermatocytes primaires qui vont entrer en méiose. Quand il entre en méiose, le **spermatocyte I** va **traverser la BHT** et se retrouvera au **pôle apical/adluminal** du tube séminifère puis se transformer en **2 spermatocytes secondaires** en environ **24 jours**. Ensuite, chaque spermatocyte II se divise en **2 spermatides** en environ **24 heures**.

Coté rendement, on est passé **d'un spermatocyte primaire à 4 spermatides** → **Donc 1 gonie Ad donne 16 spermatides (en plus du pool souche)** +++



C. Troisième étape, la différenciation (spermiogénèse)

Transformation de la spermatide en spermatozoïde.

La spermiogénèse comprend **5 étapes** :

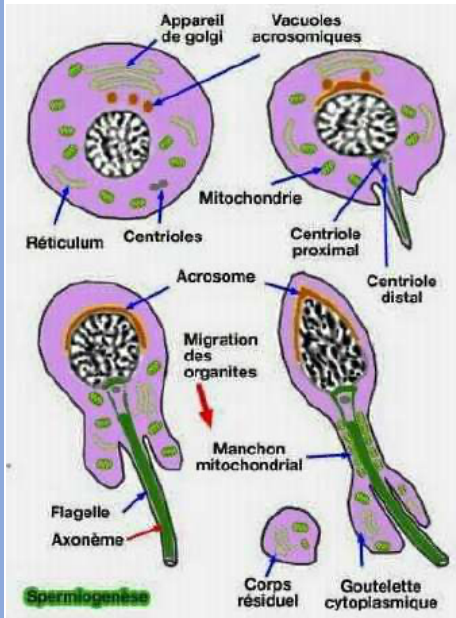
- 1) Formation de l'acrosome
- 2) Formation du flagelle
- 3) Condensation du noyau
- 4) Formation du manchon mitochondrial-
- 5) Isolement des restes cytoplasmiques

1. Formation de l'acrosome

L'acrosome est une sorte de capuchon qui vient coiffer le spz

Formation : Il est issu de la fusion des vésicules acrosomiques (ou acrosomiales) à un pôle de la cellule

- Ces vésicules vont se positionner juste **sous l'appareil de golgi**



- Progressivement ces vésicules vont fusionner pour acquérir une taille plus épaisse

- Le **centriole proximal** va migrer au **pôle opposé de la spermatide**, au niveau du **centrosome** (face à ce centriole proximal, on verra apparaître le flagelle)

- Le **centriole distal** se positionne **perpendiculairement au centriole proximale** à ce niveau vont naître les éléments constitutifs du flagelle qui sont en fait des filaments de microtubules.

- **Autour des centrioles proximal et distal** se regroupent toutes les **mitochondries** qui vont intervenir dans la constitution du flagelle

En ME, on voit :

- la vésicule acrosomique qui a totalement fusionnée, au-dessus l'appareil de golgi à l'opposé, le centriole qui va venir migrer à son opposé.

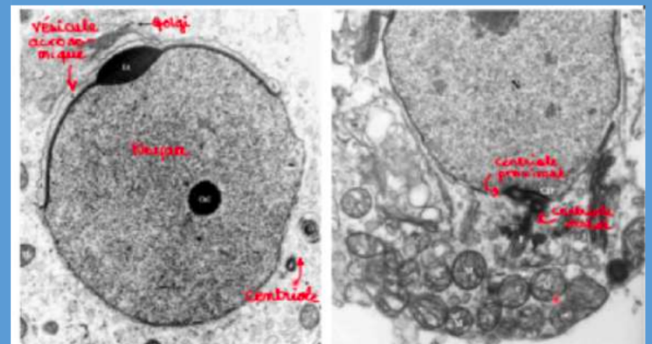
- le centriole proximal perpendiculaire au distal

- le flagelle en train de se constituer avec des filaments tubulaires

- autour du flagelle vont se positionner des mitochondries

→ élément indispensable au mouvement du spz

→ permettent d'apporter l'énergie nécessaire à l'organisation de ce mouvement.



2. Formation du flagelle

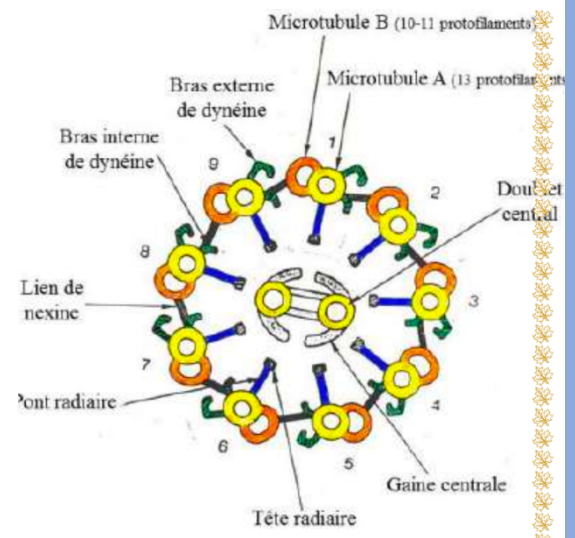
Une fois que les 2 centrioles sont positionnés perpendiculairement, va se former le flagelle.

Formation :

Le centriole distal s'allonge pour donner naissance au **complexe axonemal** à partir des microtubules : il y a en fait **9 doublets périphériques** (des **doublets alpha et bêta**) qui entourent **1 doublet central (gamma)**

- Les microtubules des **doublets périphériques** sont **accrochés par des bras de dynéine**, des **bras externes** et un **pont radiaire** via la **nexine** et le bras interne de dynéine.
- Le doublet central gamma est rattaché sous forme de gaine et va donner l'élément constitutif du flagelle

Les bras de dynéine qui rattachent les microtubules les uns aux autres vont permettre finalement le mouvement du flagelle secondairement.



3. Condensation du noyau

1. La condensation est permise grâce au remplacement des histones liant l'ADN par des **protamines** riches en **arginines** et en **cystéines**. Ce remplacement va aboutir à une **déphosphorylation** et à l'apparition de **pont disulfures** avec l'ADN d'où la condensation de la chromatine. Elle se fait suivant une phase de transition par des **protéines de transition** qui vont progressivement remplacer les histones.

Tout cela se fait en même temps que la formation du flagelle et l'allongement de la spermatide

2. Le but est que l'ADN soit **protégé** pour éviter qu'un élément extérieur vienne l'agresser entraînant une éventuelle modification du capital génétique sur une cellule germinale (Le trajet est long pour aller du tractus génital masculin au féminin donc il faut protéger le matériel génétique).

Chez les souris : Au début de la différenciation, le noyau est relativement hétérogène et va vite se compacter. Les spz des souris ont une espèce de crochet au fond et sont plus effilés que dans l'espèce humaine.

Chez les humains : La condensation prend plus de temps

Aspect du spermatozoïde :

Le Tutorat est gratuit. La vente ou la reproduction sont interdites.

- *Le noyau du spz est **ovoïde**++ → particularité de l'espèce humain
- *L'acrosome est **plaqué sur le noyau** recouvrant les **2/3 antérieurs** ++du noyau
- * De face : aspect plutôt rond / De profil : aspect plutôt losangique

L'acrosome est extrêmement riche en enzymes principalement :

- **Hyaluronidase**
- **Sialidase**
- **Phosphatase acide**
- **Proacrosine** : une protéase a activité trypsine

Toutes ces enzymes vont permettre de :

- **Digérer les cellules qui entourent l'ovocyte** ++ : au moment de l'ovulation, une fois qu'il a été expulsé du follicule, pour que le spz puisse approcher de la zone Pellucide.
- **Digérer la zone pellucide** qui entoure l'ovocyte ++

4. Formation du manchon mitochondriale

Le manchon mitochondrial va entourer la **partie proximale du flagelle**, tout autour de la pièce connective. →

Individualisation de la pièce connective ++

▪ Cette **pièce connective** s'est positionnée à proximité du noyau, elle comprend la plaque basale au niveau de la fossette d'implantation du noyau.

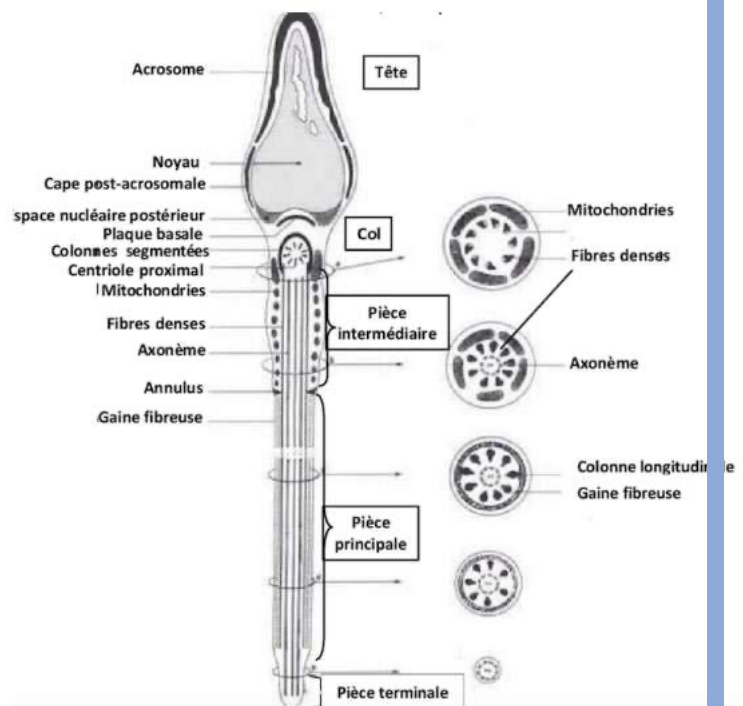
▪ La **plaque basale** est **reliée par des microfilaments au capitulum** (= surface articulaire) +++ et ainsi à **l'axonème**.

▪ Juste en dessous, on retrouve **9 colonnes segmentées autour du centriole proximal** qui donnent les **fibres denses** de la pièce intermédiaire.

▪ Ces fibres denses vont permettre aux

mitochondries de migrer autour de l'axonème depuis le cytoplasme ++

▪ Les mitochondries vont se positionner de manière **spirales** tout autour de l'axonème → cette formation s'appelle la **pièce intermédiaire**. Ce positionnement est indispensable, elles vont permettre de **fournir l'énergie aux spz dans leur mouvement grâce à l'ATP**.



En dessous de cette pièce connective :

- on a la **pièce principale** constituée des **gaines de fibres denses** et de **l'axonème**
 - puis la **pièce terminale** du flagelle constituée **seulement de l'axonème** ++
- On retrouve ici le noyau avec la fossette intermédiaire qui va permettre l'articulation de la pièce connective et donc le développement de la pièce intermédiaire.

Récap de la ronéo

Après la formation du manchon mitochondrial le spz se compose :

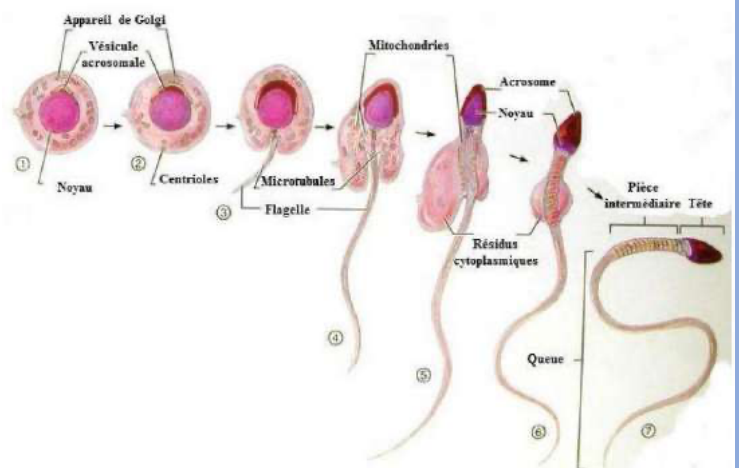
- **Du col**
- **De la pièce intermédiaire** : Les **mitochondries** auront ce positionnement spiralé uniquement à ce niveau (seule pièce avec des mitochondrie ++)
- **De la pièce principale** : Constituée de la **gaine de fibres dense** et de **l'axonème** ; Les fibres dense vont engainer l'axonème de manière à le protéger, et vont aller descendre juste avant la pièce terminale
- **De la pièce terminale** : constituée seulement de **l'axonème** avec les 9 doublets de microtubules et le doublet de microtubule central.

5. Isolement des restes cytoplasmiques

Cette dernière étape consiste à **faire disparaître le cytoplasme en excès** sous le manchon mitochondrial.

- Ce cytoplasme en excès = **gouttelette cytoplasmique** ou **corps résiduel** ++
 - La cellule de Sertoli va permettre son isolement **par phagocytose** ++
- Et ensuite après la spermiogénèse, on pourra avoir le phénomène de **spermiation** = **relargage du spz** mature dans la lumière du tube séminifère.

En résumé, la spermiogénèse est représenté sur ce schéma : On a une spermatide initialement de type cellule ronde avec un **noyau recouvert d'une vésicule acrosomale** ou acrosomale. Progressivement va se former un **flagelle** constitué de **microtubules** et de **fibres denses** entouré sur sa partie proximale d'un **réseau mitochondriale** qu'on voit bien spiralé → pièce intermédiaire. La **tête** est extrêmement



compactée ce qui va maintenir le noyau du spz.

Donc : - spermatogonie / spermatide = cellule ronde

-spz = différenciation cellulaire extrême avec tête, col, flagelle

En ME, le spz dans sa forme finale on voit:
 - le noyau bien compacté, l'acrosome qui l'enchâsse,
 la pièce intermédiaire avec la mitochondrie et
 l'axonème au centre du flagelle.



La durée du processus complet de formation du spz : est d'au moins **64 jours** +++ Son rendement est élevé :

- Dans l'éjaculat : **entre 50 et 100 millions de spz par mL**
- Un éjaculat a en moyenne un volume de **6mL** +

Si on fait la multiplication : 2-6 ml x 50- 100 millions/ml → on a **quasiment un demi-milliard de spz par éjaculat** ! → rapporté au nombre possible d'éjaculations, on a un rendement de la spermatogenèse extrêmement important.

D. Anomalies du spermatozoïde

La condensation du génome peut mener des anomalies, avec une probable **fragmentation de l'ADN** sous-jacent : se traduisent par des trous appelés **vacuoles** dans la tête du spz+.

On peut mesurer cette fragmentation avec des marqueurs d'incorporation :

- **Dapi** (bleu) pour **coloration des noyaux**
- **FITC** (vert) pour la **fragmentation**

La fragmentation de l'ADN est normale dans l'éjaculat jusqu'à un **seuil de 20%**. +++ **Au-delà** on a une mauvaise qualité spermatique et potentiellement de problèmes de fertilité.

Cette fragmentation correspond à des **cassures de l'ADN double brins**

- lié **au remplacement des histones par des protamine**, au moment de la **condensation de l'ADN**

- ce n'est **pas une mutation**+++ car il n'y a pas de modification de capital génétique
- c'est une **situation pro mutagène** ++

Au moment de la décondensation de la tête spermatique, le matériel génétique va essayer d'être recollé bout à bout et habituellement entraînant des mutations de novo à cet endroit-là.

Un spermogramme avec beaucoup de spermatozoïdes fragmentés est

prédictif de **fausse couche plus fréquente**.

Il existe des anomalies : du col, de la pièce intermédiaire, des mitochondries, du flagelle = l'appareil propulseur...

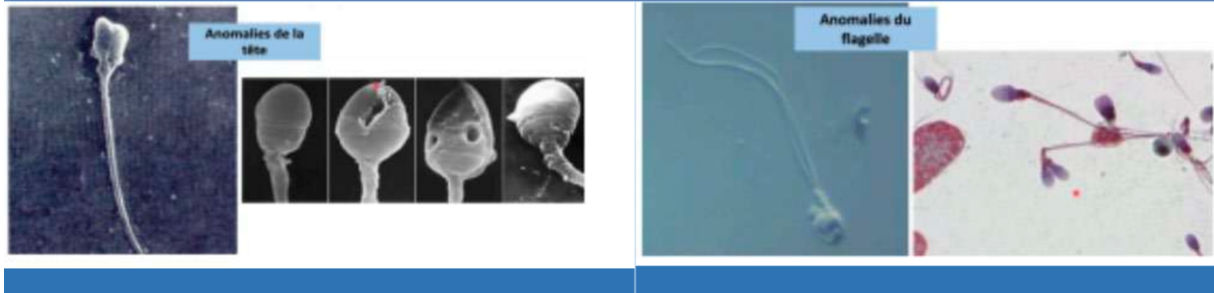
On a des anomalies **la tête** :

- deux têtes
- un trou à l'intérieur de la tête,
- un peu trop ronde
- des trous sur la partie distale de la tête

On a également des anomalies **du flagelle** :

- deux flagelles
- totalement enroulé, où la tête est coudée.

On les appelle des **teratospermies**



MATURATION ÉPIDIDYMAIRE

Une fois que les spz sont fabriqués, il faut qu'ils soient excrétés.

Selon un mythe, on garderait ses spz, ce qui n'est pas possible. Les spermatozoïdes sont détruits **par apoptose** dans le **système canalaire du canal déférent et éjaculateur**. Ils seront éliminés au cours d'une miction sans que vous vous en rendiez compte.

Une fois que le spermatozoïde a été expulsé, on a la **spermiation**, dépendante de la **testostérone** +++

Il va continuer à **maturer avec le transport dans l'épididyme**. L'épididyme mesure **7 m de long** par testicule depuis leur rete testis jusqu'à l'arrivée dans les déférents. Ce transport est donc **très long**.+

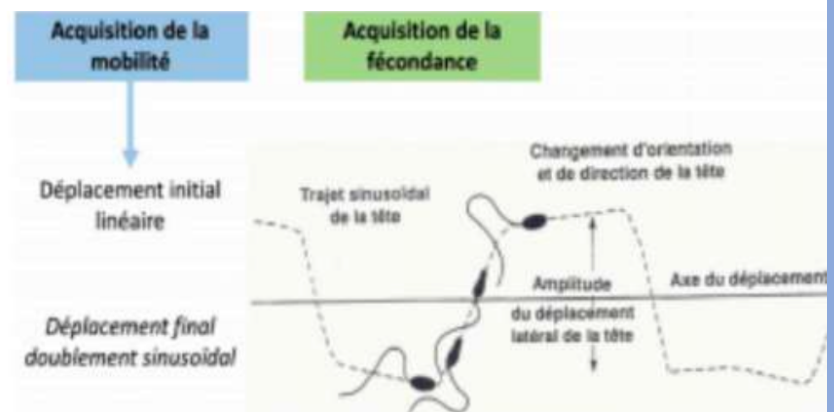
A. Acquisition de la mobilité

L'avancée des spz est un **transport** qualifié de **passif**++

- Les spz ne sont pas capables de bouger au moment ils sont relargués par les cellules de Sertoli.
- La **mobilité** du flagelle va être acquises **uniquement à la sortie de l'épididyme** +++

- Ce transport dans l'épididyme est uniquement lié aux contractions des ϕ musculaires lisses entourant l'épididyme : une contraction **par 2 à 10 secondes** et en même temps, il y aura des **contractions de l'albuginée**.
 - Dans l'épididyme, on a un épithélium recouvert de :
 - * **cellules musculaires lisses**
 - * des **cellules dendritiques** qui vont permettre d'innervier les ϕ musculaires lisses et permettre le transport passif des spermatozoïdes).
- L'acquisition de la mobilité est le paramètre essentiel dans la maturation épididymaire car le **déplacement initial** est **linéaire** alors que, le **déplacement final** doit être **sinusoïdale** pour se déplacer dans le tractus génital féminin.

Ce déplacement sinusoïdal a une particularité : **c'est une double sinusoïdale ++**, on a un **mouvement sinusoïde du flagelle** couplé à un **mouvement sinusoïde de la tête ++** Quand le flagelle bat, la tête va changer d'orientation, elle **se retourne de 90°** à chaque fois, et, comme la tête va se retourner, le battement du flagelle va donner ce mouvement sinusoïdal et en plus des moments ondulatoires.



Ces trajets peuvent être mesurés par des outils performants : rotation de la tête à 180 degrés (90° puis 90° qui correspond à 180 degrés finalement) à chaque battement de flagelle.

En plus d'acquérir ce pouvoir de mobilité, le spermatozoïde va acquérir la capacité de **fécondance ++** (=de rencontrer l'ovocyte et de le féconder)

c'est principalement un **phénomène moléculaire +++** variable :

- * **selon les segments** de l'épididyme considéré
- * **selon les espèces +++**.

Phénomène moléculaire

Molécules spécifiques à notre espèce : Les molécules vont passer via l'épithélium de l'épididyme, à la surface de l'épithélium, des **microvillosités facilitent** (non pas le transport passif des spz) mais principalement **les échanges de molécules entre le compartiment luminal et l'épithélium** qui va produire certaines molécules en fonction du temps. (Les microvillosités de l'épididyme vont permettre des échanges moléculaires participant à la perte de fécondance du spermatozoïde)

Et donc selon les segments, on connaît à un peu près les mécanismes moléculaires impliqués dans l'espèce humaine : ++++ le tableau qui arrive c'est méga important

<u>Au niveau de la tête de l'épididyme</u>	<u>Au niveau du corps de l'épididyme</u>	<u>Au niveau de la queue de l'épididyme</u>
<p>- <u>Réabsorption d'eau</u> ++ de 90% de l'eau.</p> <p>- Absorption d'hormone :</p> <ul style="list-style-type: none"> • testostérone • l'ABP : protéine qui lit la testostérone 	<p>- <u>Diminution des phospholipides</u> de 90%</p> <p>- Apparition de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • concentration en carnitine • glycoprotéines spécifiques au sein de la membrane du spermatozoïde qui vont en fait stabiliser la membrane du spermatozoïde : <ul style="list-style-type: none"> - sialoprotéines - alpha-glucosidase - glycéro-phosphorylcholine - inositol - lactate <p>- la diminution des lipides dans la membrane va entraîner une rigidification : <u>diminution de la fluidité membranaire = décapaciation</u> ++</p> <p>- Cette décapacitation est la <u>perte du pouvoir fécondant du spermatozoïde</u>. <ul style="list-style-type: none"> o en empêchant le spermatozoïde de s'auto activer et donc de pouvoir féconder n'importe quelle cellule qu'il pourrait rencontrer. o Il ne sera fécondant que <u>lorsqu'il aura pénétré dans le tractus génital féminin</u> où il va subir de nouveau des modifications, que l'on appelle cette fois-ci <u>la capacitation</u>, qui lui permettront de <u>rencontrer l'ovocyte et de le féconder</u>. </p>	<p>- <u>synthèse de desmotérol</u> o lipide avec une incorporation d'acide gras polyinsaturés dans la membrane cellulaire</p> <p>- incorporation d'acide gras polyinsaturés</p> <p>- des <u>échange ionique</u> qui vont permettre progressivement de <u>baisser le pH</u> du liquide spermatique</p>

Non vous ne rêvez pas cette fiche est enfin finie, bravo les gars !!!