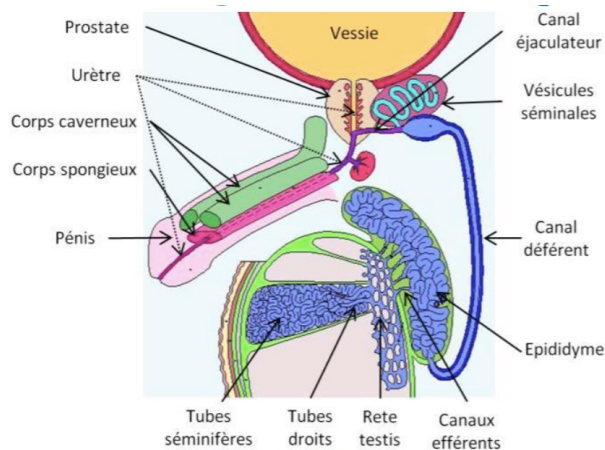


L'APPAREIL GÉNITAL MASCULIN

I) Généralités



1) Composition de l'AGM

o Les gonades = les testicules qui descendent dans les bourses au cours du 8-9^{ème} mois de la vie intra-utérine

↳ situées en dehors de l'organisme à une t° plus basse = **35°C** (si réchauffement : on bloque la spermatogénèse)

o Les glandes sexuelles :

- l'épididyme
- les vésicules séminales
- la prostate

o Les Organes Génitaux Externes : le pénis, appareil érectile entourant l'urètre, composé de : - **2 corps caverneux**
- **1 corps spongieux**

o Trajet du spermatozoïde : Tube séminifère → tube droit → rete testis → canal efférent → canal épидидymaire (maturation + liquide séminal) → canal déférent → recueil des sécrétions de la vésicule séminale et de la prostate → canal éjaculateur → urètre

o Le Système Nerveux Central : **sexuellement différencié** dès le développement foetal donnant l'identité sexuelle (genre M/F).

↳ il **commande** les organes génitaux (OG) par **2 voies** :

- **hormonale** via l'hypophyse
- **neurologique**

2) Les 2 fonctions du testicule

1. Fonction **exocrine** = production de **gamètes** mâles = spermatozoïdes

2. Fonction **endocrine** = production **d'hormones sexuelles** (mâles ET femelles) et **non stéroïdiennes**.

Ces fonctions sont régulés par le SNC.

3) Les 3 acteurs principaux

- ⌘ La cellule de **Sertoli**
- ⌘ La cellule de **Leydig**
- ⌘ La cellule **germinale**

II) Ontogénèse de l'appareil de reproduction

Ontogénèse = développement d'un tissu ou d'un organe, à travers le temps, **depuis sa conception** (fécondation) jusqu'à sa **mort**.

Plusieurs stades :

- Stade **embryonnaire indifférencié** = **aspect identique** de la gonade dans les 2 sexes.

- Stade de **différenciation sexuelle** = période **embryonnaire** et **foétale** → démarre sous l'effet du gène SRY (**KY**) = transformation de la gonade en testicule (ovaire chez la F). Acquisition caractères sexuels primaires
- Stade de la **maturation** = démarre au niveau de l'**hypothalamus** (SNC) vers 7/8ans → **2 périodes** :
 - Maturation du SNC : période néo-natale (petite enfance)
 - Maturation pubertaire : développement des **caractères sexuelles secondaires** à l'adolescence/puberté.
- Stade **fonctionnel** = période adulte (activité sexuelle)
- Stade de **déclin** = **andropause progressive** de l'homme (≠F) → chute progressive de la **production d'androgène** au cours du vieillissement (*grande variabilité interindividuelle chez l'H ≠F*)

A) Le stade indifférencié

Cellules germinales primordiales	3 ^{ème} semaine
Corps de Wolf : mésonéphros	4 ^{ème} semaine
Crête génitale	5 ^{ème} semaine
Cordons sexuels primaires	6 ^{ème} semaine
Canal de Wolf & cloaque	4/5 ^{ème} semaine
Cloisonnement du cloaque & sinus uro-génital	5/8 ^{ème} semaine
Canal de Muller	6 ^{ème} semaine
Eminence cloacale	4 ^{ème} semaine
Replis génitaux & bourrelets génitaux	7 ^{ème} semaine
Tubercule génital	7 ^{ème} semaine

Période embryonnaire :

3^{ème} semaine = apparition des **cellules germinales primordiales=gonocytes primordiaux** (*grosses cellules rondes*) au niveau de l'**allantoïde**.

- Elles migreront et se multiplieront le long de la **paroi postérieure du tube digestif** en direction du corps de Wolff.
- C'est l'étape de **différenciation** entre le **soma** (♂ somatiques) et le **germen** (♂ germinales) ++

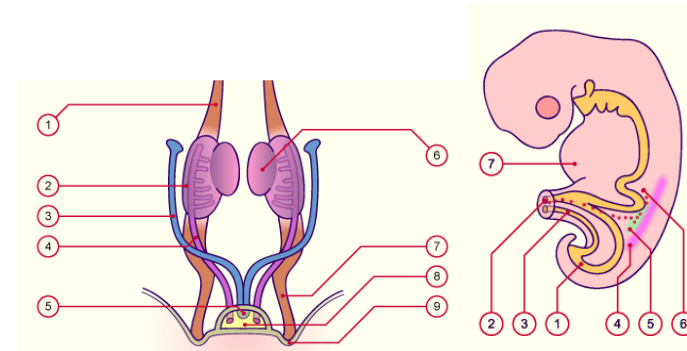


Figure 1 : ② Canal de Wolff
③ Canal de Müller

Figure 2 : ② Allantoïde
⑥ Paroi postérieure du tube digestif

4^{ème} semaine = apparition du **corps de Wolff** : structure mésenchymateuse constitué de tubules mésonéphrotiques entouré de mésenchyme s'abouchant en un canal : le canal de Wolff.

Corps de Wolff = tissu conjonctif + tubules mésonéphrotiques + canal de Wolff

- Il donnera l'**appareil uro-génital**

5^{ème} semaine = formation de la **gonade indifférenciée** avec sa **crête génitale** (mésenchyme du corps de Wolff)

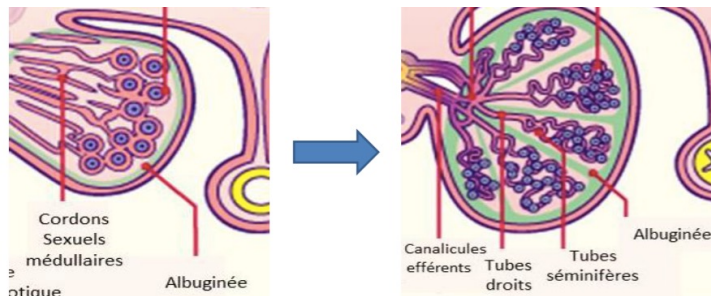
6^{ème} semaine = apparition des **cordons sexuels primaires** (prolongements de l'épithélium cœlomique épaissi) formant des loges dans lesquelles les gonocytes se nichent.

6^{ème} semaine = apparition du **canal de Müller** le long du canal de Wolff, présent dans les **2 sexes** au stade indifférencié.



B) La différenciation testiculaire

La **détermination testiculaire** (gonade indifférenciée → testicule) se fait environ à **6 semaine ½** ; **AVANT** la détermination féminine (10^{ème} semaine).



- La **cellule mésenchymateuse** se **différencie** en cellule de **Sertoli**.
- Ceci constitue le **premier évènement** de la différenciation testiculaire = **différenciation Sertolienne** +++++

Les cellules de Sertoli induisent (par leur sécrétion, et par leur fonctionnement) la **différenciation des cellules de Leydig, et l'organisation de la gonade en testicule**.

Les **cords sexuels primaires** se contournent et se **détachent** de l'épithélium coelomique et de l'albuginée pour former les **tubes séminifères**. L'**albuginée s'invagine** pour former des **cloisons** (=septums) créant des **lobules testiculaires**. On retrouve **2 à 4 tubes séminifères (TS) par lobule**.

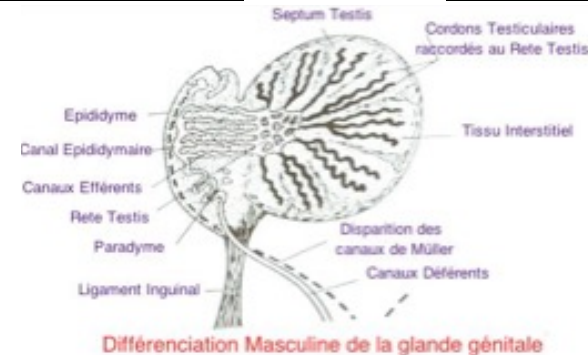
Les TS se réunissent via les **tubes droits** dans le **rete testis** d'où partent les **canaux efférents** se jetant dans le **canal épидидymaire**. Les voies excrétrices se poursuivent par le **canal déférent** puis **éjaculateur**.

- Au sein des TS, l'apparition de la cellule de **Sertoli** permet l'**involution** des **canaux de Müller** par la présence d'**AMH** qu'elle sécrète.

Patho : Exceptionnellement des hommes ayant des **mutations** des rc à l'**AMH** naissent avec un **petit utérus** car l'**AMH** n'a pas pu agir.

III) Le testicule

L'**unité fonctionnelle de base** du testicule est le **tube séminifère** +++++



Le testicule est divisé en **lobules** par des **septums** où l'on retrouve **2-4 tubes séminifères**. Ces TS sont séparés/entourés par du **tissu conjonctif interstitiel** composé de **vaisseaux sanguins** et des **cellules de Leydig** (=♂ endocriniennes)

regroupés en **amas** autour des vaisseaux. On retrouve au sein des TS les **cellules germinales** et **cellules de Sertoli**.

2 fonctions	3 acteurs
<ul style="list-style-type: none"> o Exocrine (production de spz) o Endocrine (sécrétion d'hormones/de stéroïdes sexuels mâles ET femelles) 	<ul style="list-style-type: none"> o Leydig (♂ somatique, endocrinienne) o Sertoli (♂ somatique) o Cellules germinales (gamètes)

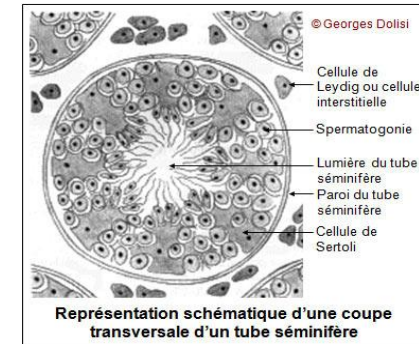
1) La cellule de Sertoli

Représentée par des « **fantômes se donnant la main** » dans les TS, elles proviennent de **♂ mésenchymateuses**, se multiplient **jusqu'à la puberté** dans les TS et sont **indispensable** à la **spermatogénèse**. Au moment de la puberté, les ados ont un nombre définitif de cellules de Sertoli, leur **nombre détermine** la **qualité** de la spermatogénèse et la **quantité** de cellules germinales souches. Elle est **sous le contrôle de la sécrétion de FSH** hypophysaire.

Ce sont des **♂ polarisées (≠Leydig)** qui possèdent un **pôle basal, apical, baso-latéral, apico-latéral** n'assurant **pas** les **mêmes fonctions** et composés de **différents rc, enzymes, molécules...**

Des **expansions cytoplasmiques** au **pôles latéraux** forment des **jonctions serrées** avec la ♂ de Sertoli voisine ce qui créé une barrière **infranchissable** appelée **barrière hémo/hématotesticulaire (BHT)**, qui **s'ouvrira** seulement de manière **transitoire** et **cyclique** pour laisser passer les ♂ pré-méiotique lors de la méiose. Elle délimite 2 compartiments :

Pôle basal	Pôle apical
<ul style="list-style-type: none"> - Cellules germinales pré-méiotique - Au contact des vaisseaux - Reconnues par le système immunitaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules germinales post-méiotique - Pas de contact avec le sang - NON reconnues par le système immunitaire



La BHT a un **rôle protecteur** très important des **♂ post-méiotiques** contre le système immunitaire, les virus, les bactéries...

Morphologie de la ♂ :

- Grande ♂ remplie de cryptes en **contact étroit ++** avec les cellules germinales (régulation++)
- Noyau : en chapeau de gendarme
- Cytoplasme : **REG** (≠ Leydig > REL), Golgi très développé, gouttelettes lipidiques

Rôles/Fonctions de Sertoli :

- **Soutien** : rôle capital dans la spermatogénèse
- **Chef d'orchestre ++** : **contrôle, régule, rythme, synchronise** les ♂ germinales à son contact → spermatogénèse de façon **synchrone**
- **Nourricier** : elle apporte aux ♂ germinales les **substrats énergétiques** nécessaires à la spermatogénèse > **lactates, vitamines, minéraux** via des **gaps jonctions**
- **Protecteur** : BHT
- **Nettoyage** : **Phagocytose**= destruction des ♂ anormales, virus, bactéries, micro-organismes. Rôle important car 50% des ♂ germinales meurent par apoptose (→**rendement=50%**) et seront phagocytées par Sertoli.

- **Transport** : du pôle basal au pôle adluminal

Protéines sécrétées par Sertoli :

200 protéines env. sont sécrétées par Sertoli dont **3 spécifiques**, synthétisées **seulement** par Sertoli (♂ de la **Granulosa** chez la F). Facteurs paracrines pour la plupart.

Protéines spécifiques	Fonctions
<p>○ AMH = Hormone Anti-Müllerienne Rôle d'hormone & de facteur paracrine</p> <ul style="list-style-type: none"> → Hormone polypeptidique de la famille des TGF-β → Rc membranaire 	<p><u>3 fonctions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrine : régression des canaux de Müller au stade embryonnaire • Paracrine : → Communication Sertoli/Leydig → permet la différenciation des ♂ de Leydig (période embryonnaire) → Régulation Sertoli/♂ germinales (âge adulte) = régule la spermatog
<p>○ Inhibine B</p> <ul style="list-style-type: none"> → Hormone polypeptidique de la famille des TGF-β → Dosée en clinique = bon reflet de la spermatogénèse 	<ul style="list-style-type: none"> • Endocrine : rétrocontrôle négatif sur les sécrétions hypophysaires de FSH • Paracrine : permet la communication Sertoli/Leydig et Sertoli/♂ germinales → agit sur la spermatogénèse
<p>○ ABP = Androgen-Bliding-Protein</p> <ul style="list-style-type: none"> → Hormone polypeptidique → Analogue de SHBG (même rôle mais dans le reste de l'organisme) 	<ul style="list-style-type: none"> • Permet le transport vers le pôle apical du TS de stéroïdes/hormones sexuels car ils sont lipophiles et ne peuvent pas circuler à l'état libre.

D'autres **protéines NON SPECIFIQUES** sécrétées par Sertoli mais aussi par d'autres ♂ de l'organisme :

Protéines NON spécifiques	Fonctions
---------------------------	-----------

Transferrine	Transport du fer (essentiel) : capte le fer au pôle basal (circulation sanguine), le véhicule au pôle apical et l'excrète vers les ♂ germinales
Cerruloplasmine	Transport du cuivre (essentiel) -même concept
Transcobalamine	Transport de vitamines essentielles (B12+++)
Facteurs de croissance (IGF1 ; interleukines...)	Déversés au contact des ♂ germinales pour leur prolifération
Activateur du plasminogène	Protéases (dégradent les protéines) digérant les jonctions serrées de la BHT++ Synthèse cyclique et transitoire
Glycoprotéines sertoliennes	

Elle sécrète aussi des substances qui ne sont **PAS** de nature **polypeptidique** (=protéique).

Substances NON PROTEIQUES	Fonctions
○ Lactate	Substrat énergétique
○ Œstradiol → Hormone dite « féminine » mais ubiquitaire obtenue par aromatation (=transformation) de la testostérone . Elle est permise par une enzyme particulière exprimée chez Sertoli : l'aromatase .	<ul style="list-style-type: none"> → Les œstrogènes sont indispensables au bon fonctionnement masculin (physique, cérébral) → La spermatogénèse est œstrogénodépendante ++

Patho : en cas d'anomalie au niveau de l'aromatase → homme sans œstrogènes → phénotype très grand (car le cartilage de conjugaison de ne soudait pas = rôle de l'œstradiol) ; stérilité ; problèmes d'identité sexuelle...

Sertoli communique & assure la régulation de la spermatogénèse de 3 manière :

1. **Endocrine** (FSH, inhibine...)
2. **Paracrine** (FC, AMH, oestradiol, testostérone...)
3. **Gaps jonctions** (jonctions communicantes) = ce sont des **protéines transmembranaires** qui permettent le passage de **petites molécules (AMPc, Ca2+...)** participant à la **coordination** entre les ϕ de la **spermatogénèse**. Elles s'établissent entre :

Sertoli – Spermatogonies (ϕ germinales)
 Sertoli – Spermatocyte I
 Sertoli – Sertoli

2) La cellule de Leydig (=cellule interstitielle)



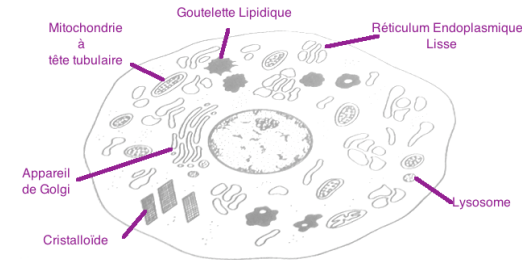
Provenant aussi de ϕ **mésenchymateuses**, elles sont situées **en amas proche des vaisseaux**, au sein du **tissu conjonctif interstitiel** testiculaire, afin de permettre une bonne distribution des hormones dans le sang.

Elle permet le développement et le maintien des **caractères sexuels primaires ET secondaires**, ainsi que leur bon fonctionnement grâce à sa **stéroïdogénèse importante** → **Fabrication de testostérone +++**

Les cellules de Leydig se développent au **deuxième trimestre**, pendant la différenciation masculine (pic de testostérone). En **fin de grossesse** le système **se met au repos**, les **cellules fœtales de Leydig s'atrophient**, deviennent **petites et inactives**. Elles **reprennent leur activité seulement après la naissance**.

Morphologie de la cellule :

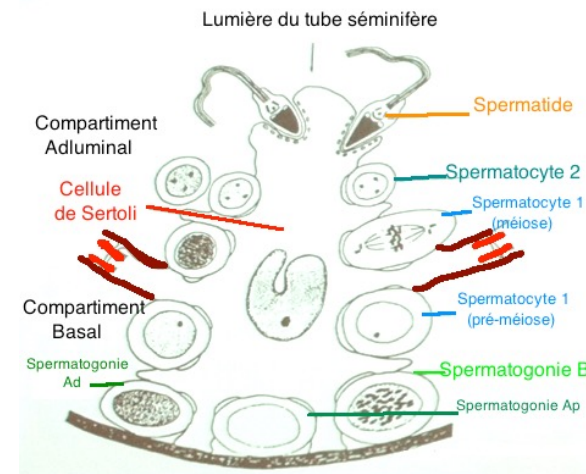
- Golgi développé
- Gouttelettes lipidiques (cholestérol ++ capté dans le sang) → stéroïdoG
- Réticulum endoplasmique **Lisse** (production de lipides)
- Mitochondries à crêtes tubulaires



Régulation :

La cellule **est sous contrôle de la LH hypophysaire**. La **LH** via son récepteur **stimule la transcription des gènes** qui codent pour les **enzymes de la stéroïdogénèse**, c'est ainsi que la **LH contrôle la synthèse de stéroïdes sexuels**.

IV) La spermatogénèse



La spermatogénèse est la formation de **plusieurs gamètes haploïdes mâles (= spermatozoïdes) au pôle apical du TS** à partir d'une **cellule souche germinale diploïde (=spermatogonie) au pôle basal**.

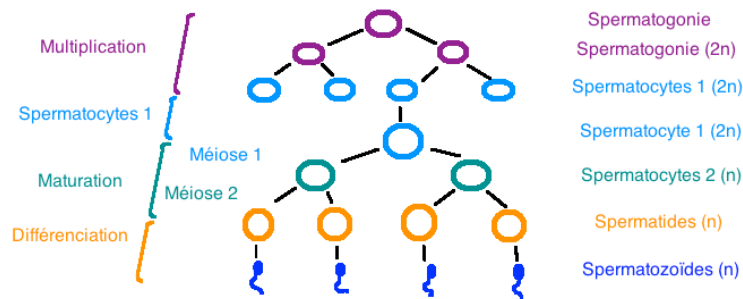
→ Elle s'effectue de manière **CENTRIPÈTE**.

Elle se déroule au sein des **tubes séminifères**, au contact **étroit** des cellules de **Sertoli (composées de cryptes)**. La cellule germinale y restera connectée jusqu'au stade de **spermatide**. Ce contact étroit (gaps junctions) permet à la cellule de Sertoli de **réguler la spermatogénèse**.

Il existe une **persistance de ponts cytoplasmiques** ayant le même rôle que les gaps junctions (=communication intercellulaire) entre les **spermatocytes** de même stade issus d'une **même Ç souche**. → **Synchronisation du cycle**.

Nb : Ce cycle ne touche pas tous les tubes séminifères au même moment. Et à l'intérieur même d'un tube séminifère le cycle va n'être synchronisé qu'au niveau des spermatogonies au contact d'une même cellule de Sertoli.

A) Les différentes étapes de la spermatogénèse



4 grands processus touchent les Ç germinales lors de la spermatogénèse :

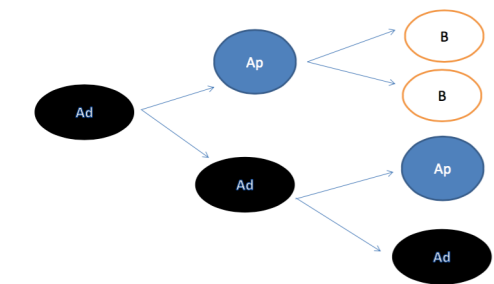
Multiplication	- IMPORTANTE et CONTINUE - touche les spermatogonies indifférenciés → grosses cellules rondes <u>non polarisées</u> , situées au <u>pôle basal</u> en connexion avec Sertoli.
-----------------------	---

Croissance = maturation cytoplasmique	- FAIBLE (≤ 1 micron) - spermatogonie → spermatocyte 1 (plus grosse Ç germinale chez l'H)
Maturation nucléaire (=méiotique)	-méiose RAPIDE, COMPLÈTE, CONTINUE - 1 ^{ère} division méiotique : Sc1→Sc2 - 2 ^{ème} division méiotique : Sc2→Spermatide
Différenciation =spermiogénèse	-passage d'une cellule ronde (spermatide) à la cellule la plus spécialisée/différenciée de l'organisme (spermatozoïde)

Multiplication de Ap à 4 Spermatocytes 1 : 27j
Croissance + Méiose 1 : 23j
Méiose 2 : 24h
Spermiogénèse : 23j
→ 74 jours au total ++

!/\ A partir d'une cellule germinale souche on devrait en théorie obtenir 16 spermatozoïdes MAIS le rendement est de **50%** soit seulement 8 Spz !/\ Les 50% n'arrivant pas à terme sont **phagocytés** par la cellule de **Sertoli**.

Une phase de différenciation particulière :



« Afin de maintenir un **pool de réserve**, les **spermatogonies Ad** subissent des **divisions hémi-plasmiques** : elles donnent un **clone (Ad)** et une **cellule différente (Ap)**.

« A leur tour les spermatogonies **Ap** subissent des **divisions hétéro-plasmiques** : elles donnent 2 cellules **différentes** : 2 spermatogonies **B**.
La spermatogonie B est déjà rentrée dans le processus de la spermatogénèse contrairement aux spermatogonies A qui sont les cellules germinales souches.

B) La spermiogénèse/spermiation = différenciation cytoplasmique

La spermiogénèse se déroule en **5 stades** pour passer d'une spermatide (Ç **ronde non polarisée**) à un spermatozoïde (Ç **spécialisée et polarisée** avec un flagelle pour sa mobilité).

1) Formation De L'acrosome	C'est la confluence des vésicules de l'appareil de Golgi qui forme l'acrosome. C'est un sac bourré d'enzymes sur les 2/3 antérieurs de la tête du spermatozoïde . → Polarisation de la cellule Ces enzymes (<i>hydrolases, protéases</i>) sont libérées au contact de l'ovocyte. Elles vont digérer la ZP et ainsi permettre au spermatozoïde de pénétrer jusqu'à l'ovule.
2) Formation Du Flagelle	Extension de cytoplasme au niveau du pôle postérieur de la cellule , depuis le centriole distal .
3) Condensation Du Noyau	Etat particulier des nucléoprotéines → La chromatine du noyau se condense pour que l'ADN ne soit pas altéré au cours du trajet dans les voies génitales masculines puis féminines. <i>NB : Le spz a le noyau le + condensé de l'organisme.</i>
4) Formation Du	Rassemblement des mitochondries autour de la partie moyenne du flagelle .

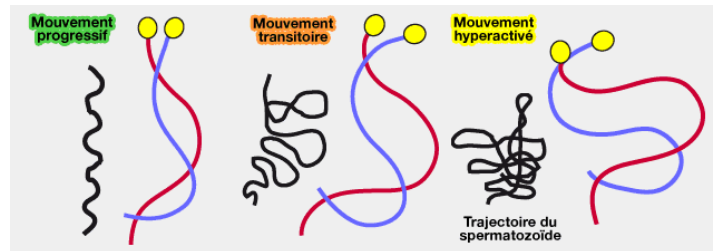
Manchon Mitochondrial	Celles-ci auront pour fonction de produire de l'énergie nécessaire à la motilité du flagelle à partir d'ATP = molécule pourvoyeuse d'énergie
5) Isolement Des Restes Cytoplasmiques	La majorité du cytoplasme de la cellule est évacuée sous forme de corps résiduels / gouttelettes cytoplasmiques . Importance des corps résiduels : → Une fois évacués, ils sont phagocytés par la cellule de Sertoli, cela représente le signal de la fin d'une vague de spermatogénèse. → A ce moment, la cellule de Sertoli envoie des signaux aux spermatogonies A pour stimuler le cycle cellulaire et faire ainsi débiter une nouvelle vague de spermatogénèse. <i>Rappel : La cellule de Sertoli est reliée aux spermatogonies par des gap-jonctions.</i>

C) La maturation épидидymaire (il n'en a pas parlé)

Quand le spermatozoïde **arrive dans l'épididyme**, il ne **bouge pas**, il a un mouvement **ondulatoire très faible**. Plus il avance dans le tractus, plus il **gagne en mobilité** : ses mouvements vont devenir **sinusoïdaux**.

⇒ **La mobilité du spermatozoïde dépend du milieu dans lequel il est.**

Son mouvement va être dit « **activé** » lorsqu'il sera mis en contact avec les **fluides du tractus génital féminin (glair cervical ou liquide utérin)**.



Ce mouvement est particulier : il est extrêmement **ample latéralement** et **non pas linéaire** afin d'**augmenter les chances de rencontre** avec l'ovocyte en **brassant le plus d'espace possible** dans la trompe.

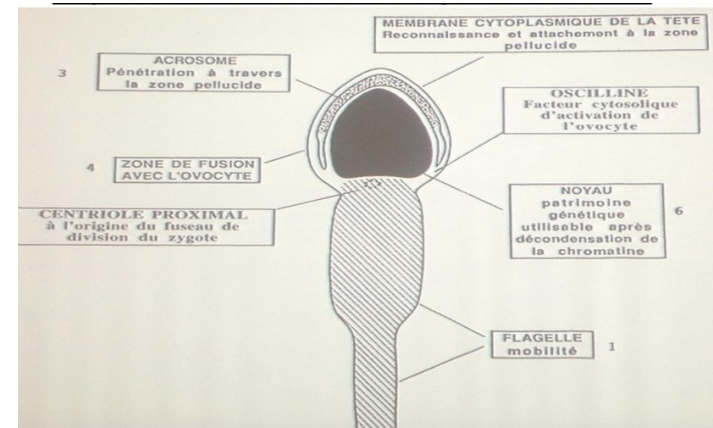
La première **glande** que traverse le spermatozoïde est l'**épididyme (qui a une tête, un corps et une queue et se jette dans le canal déférent)**

C'est en la traversant que le spermatozoïde va acquérir des **propriétés** qui lui permettront d'avoir un **mouvement hyper activé ultérieurement, c'est la maturation épидидymaire :**

- o Evacuation des restes cytoplasmiques
- o Noyau se compacte encore un peu plus
- o Organisation du manchon mitochondrial
- o Acquisition de la possibilité d'hyper activation
- o Modifications membranaires
- o Facteurs bloquant la possibilité de fécondation : **décapacitation**

L'**épididyme** est sous **contrôle des androgènes**. Il contribue par ses sécrétions à la **composition du liquide séminal** qui **s'enrichit ensuite** avec les **sécrétions séminales et prostatiques**.

D) Aspects fonctionnels du spermatozoïde



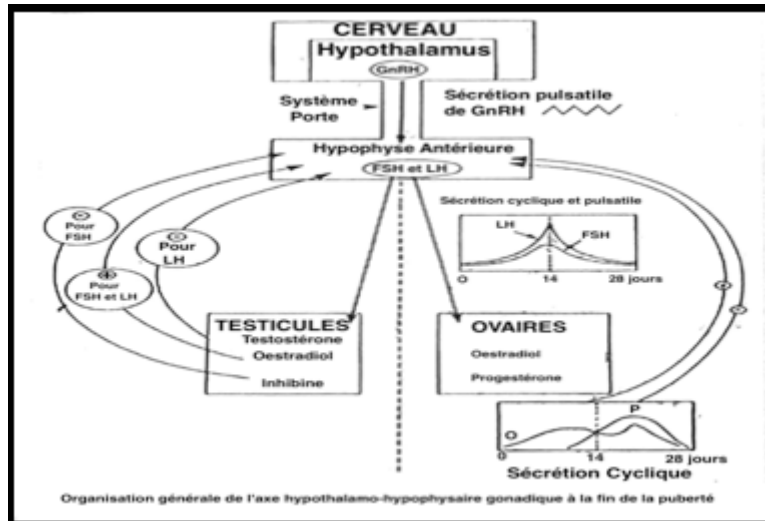
1. **La mobilité** : assurée par flagelle + mitochondries
2. **La membrane cytoplasmique de la tête** : contient des glycoprotéines (récepteurs) sur la partie ant de la tête qui formeront un complexe ligand/récepteur spécifique de l'espèce avec des protéines situées sur la zone pellucide de l'ovocyte
3. **L'acrosome** : contient les enzymes (acrosyme = protéase) nécessaires pour lyse la ZP
4. **La cape post-acrosomale = zone de fusion** : zone contenant des protéines de fusions qui reconnaissent la mb ovocytaire
5. **L'oscilline** : Protéine se situant dans le cytoplasme du spermatozoïde et qui permettra de déclencher la reprise du cycle cellulaire par l'intermédiaire de vagues calciques
6. **Noyau** : Se décondensera après fécondation pour permettre au patrimoine génétique d'être utilisé

E) La régulation de la spermatogénèse

• Régulation endocrine •

La cellule de **Sertoli** est stimulée par les sécrétions de FSH hypophysaires et exerce un rétrocontrôle négatif par l'intermédiaire de l'**inhibine B**.

La cellule de **Leydig** est stimulée par les sécrétions de LH hypophysaires et exerce un rétrocontrôle négatif par l'intermédiaire de la **testostérone**, **indirectement par le biais d'aromatisation en œstradiol (les 2 versions sont correctes)**.



Le début de la puberté est lié au démarrage de **sécrétion pulsatile de GnRH**. Lorsque sa sécrétion est pulsatile, la GnRH **stimule l'hypophyse qui augmente ses sécrétions de LH et FSH** qui **stimulent la gonade** qui à son tour sécrète les stéroïdes sexuels entraînant la **maturation pubertaire**.

Topo sur la pulsativité de la GnRH

GnRH=LHRH = gros **neuropeptide** sécrété par une région spéciale de **l'hypothalamus : l'émence médiale**.

La sécrétion pulsatile de GnRH est un **mode de communication** du cerveau avec les organes périphériques via **l'axe hypothalamo-hypophysaire**.

1. Le **cerveau intègre les stimuli de l'environnement extérieur et intérieure** et envoie des **stimuli au neurone à GnRH** (chaque information est codée par une stimulation à une fréquence spécifique)
2. Le neurone à GnRH va sécréter de façon **pulsatile** de la GnRH à une **amplitude et une fréquence données** (l'information se matérialise par une sécrétion hormonale)
3. Cette sécrétion passe le système porte hypothalamo-hypophysaire, arrive dans l'hypophyse et **stimule les sécrétions de LH et de FSH**

/!\ Le caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH est indispensable, le message est transmis par la fréquence et l'amplitude des pulses /!

Fréquence de 90 minutes → **sécrétion de LH et de FSH**

On ne peut pas doser la GnRH dans le sang. La LH reproduit la sécrétion de la GnRH donc on la dose indirectement.

• Régulation paracrine •

Plusieurs **hormones (ex. : la testostérone)** et **facteurs de croissance agissent en tant que facteurs paracrine** et s'échangent entre **Sertoli et Leydig** et entre **Sertoli et les cellules germinales (IGF1, TGFβ)** ce qui permet de **réguler la spermatogénèse**.

• Régulation par les gaps jonctions •

La cellule de **Sertoli** communique par l'intermédiaire de structures canalaire avec les cellules germinales. De petites **molécules de signalisation (DAG, IP3 +++)** sont échangées et permettent de provoquer une nouvelle vague de spermatogénèse.

F) Facteurs influençant la spermatogénèse

2 facteurs essentiels à la spermatogénèse = FSH et testostérone

Facteurs nutritionnels	Le Fer , le Cuivre , La Vitamine D , l' acide folique sont indispensables à la spermatogénèse
Facteurs vasculaires	Problème de vascularisation des testicules = pb de vascularisation des tubes séminifères → hypofertilité
Température	Les testicules sont extériorisés par rapport aux autres organes (dans les bourses) et sont à une température + basse (35°C) , une hausse de cette température peut altérer la spermatogénèse (influence sur les enzymes thermolabiles)
Radiations	Les cellules en prolifération sont plus sensibles aux radiations → Possibilité d'altération voire de destruction des cellules souches germinales
Facteurs pharmacologiques	Médicaments qui peuvent altérer la spermatogénèse → drogues chimiothérapeutiques . Il existe en cas de déficience en FSH des produits de substitution rehaussant ainsi la stimulation de la spermatogénèse
Toxiques	Facteurs chimiques environnementaux → <i>ex. : DDT</i> → peuvent altérer la spermatogénèse jusqu'à la stérilité Autres : produits issus de l'industrie et du plastique <i>Nb : la fertilité masculine est en baisse depuis 50ans notamment à cause de ces produits chimiques...</i>
Facteurs infectieux	Fièvre / Bactérie/ Virus → altération au niveau testiculaire possible. Soit par la bactérie/virus directement, soit par la fièvre provoquée. Ex : les oreillons qui provoque une orchite (= infla. du testicule)
Obstruction des voies spermatiques	Si le canal déférent est bouché (accumulation de liquide séminal) → cause d'hypofertilité

V) AGM : Plan hormonal

Hormone : Substance libérée dans l'organisme qui va agir à distance sur un ou plusieurs récepteurs spécifiques.

Deux catégories d'hormones abordées :

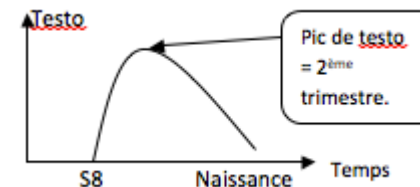
○ **Hormone polypeptidique** : Agit par **récepteur membranaire** car ne peut pas traverser la membrane plasmique (lipophobe).

→ FSH ; LH ...

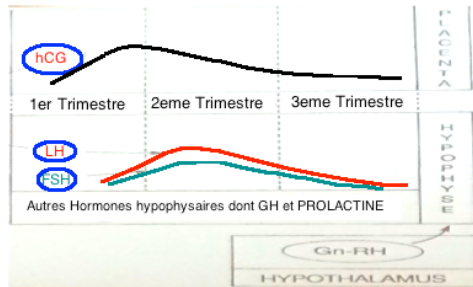
○ **Hormone stéroïdienne** : traverse la membrane plasmique de façon passive grâce à sa structure lipophile et agit par l'intermédiaire d'un **récepteur nucléaire**.
→ **testostérone ; l'œstradiol** ...

A) Rôle de la testostérone dans le développement embryonnaire

La cellule de **Leydig** exprime des enzymes (sous stimulation de la **LH**) qui permettent, à partir du **cholestérol**, de produire de la **testostérone**. Avec l'apparition des premières cellules de Leydig vers la **8^{ème} semaine** viennent les premières sécrétions de testostérone. Ces sécrétions permettront le **développement des canaux de Wolff et des OGE**.

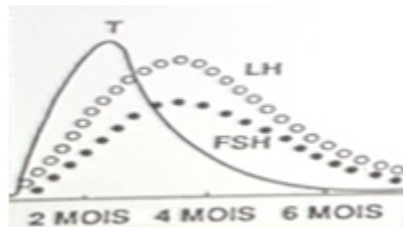


→ Leydig sécrète un maximum de testostérone au 2^{ème} trimestre



Remarque : Au cours de la grossesse, le **placenta** sécrète l'**HCG** qui a pour fonction de **stimuler Leydig** et donc les **sécrétions de testostérone**. Ces sécrétions ont surtout lieu au **1er trimestre** car l'hypophyse n'est pas encore en fonctionnement et sécrète très peu de LH et FSH. L'HCG est l'hormone qu'on cherche lors d'un test de grossesse.

B) Sécrétions hormonales de la naissance à la puberté



A la naissance le **taux de testostérone** est très **bas**. Entre **2 et 6 mois**, on observe une cloche de testostérone accompagnant une **augmentation** des sécrétions de **LH** et **FSH**. Ceci entraîne une **stimulation transitoire** des testicules avec une possibilité de **petites érections** et/ou une petite **poussée mammaire**. Par la suite l'**hypophyse** est mise au **repos** grâce à des **neuromédiateurs inhibiteurs**. Les taux de **gonadotrophines hypophysaires** (LH, FSH) et donc de **testostérone s'effondrent**.

A partir du **début de la puberté** (7-8 ans) il y a augmentation **progressive** de la production de LH et de FSH donc de la testostérone, plus l'**apparition de**

DHAS (= sulfate de DHA = DeHydroepiAndrosterone). C'est un **androgène surrénalien**.

On pense qu'à partir de 6-7ans (chez le garçon et la fille) les **surrénales produisent un peu plus de DHA qui circule sous forme sulfatée**.

→ Cette **période à 6-7-8 ans est l'adrénarchie**.

→ Il y a un **développement modéré de la pilosité** pendant cette période, mais ce n'est pas le réel démarrage de la puberté. Elle commence un peu plus tard, vers 8 ans chez la fille et 1 ou 2 ans plus tard chez le garçon.

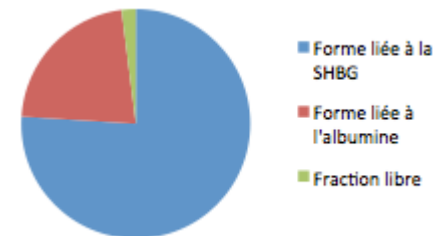
C) Les formes circulantes de la testostérone

La testostérone, sécrétée dans les testicules passe dans le sang mais est très **peu soluble** de par sa **lipophilie**. Elle est donc couplée à 2 protéines dans le sang :

⇒ Liée à **SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) = TEBG** (Testosterone Oestradiol Binding Globulin) → forme **majoritaire** Elle est **spécifique**, comme l'ABP en intra-testiculaire.

⇒ Liée à l'**Albumine** → **non spécifique**

⇒ Sous forme **libre** → diffuse passivement à travers la membrane



La **fraction bio-disponible (= utilisable)** est représentée par :

◊ La forme **liée à l'albumine**

◊ La **fraction libre**

La fraction liée à la **SHBG** n'est **pas utilisable** car la liaison est très **spécifique** et très **forte**. En revanche la liaison à l'**albumine** est beaucoup **moins spécifique**

(l'albumine est capable de fixer beaucoup de substances différentes) et beaucoup **moins forte**, la testostérone s'en dissocie donc facilement pour rejoindre les tissus cibles.

D) Le rôle des androgènes

- **Différenciation sexuelle fœtale**
 - développement des **caractères sexuels primaires** (voies excrétrices (OGI) + OGE)
- **Maturation pubertaire**
 - développement des **caractères sexuels secondaires** (OGE ; pilosité ; voix ; croissance ; métabolisme lipidique...)
- **Maintien** des caractères sexuels secondaires
- **Contrôle** de la **spermatogénèse**
 - testostérone = facteur **paracrine** capital du **contrôle intra-testiculaire** de la spermatogénèse > pas de testostérone=pas de spermatogénèse
- **Régulation** des **glandes annexes** (*prostate, vésicules séminales, épидидyme*)
- **Contrôle** de la **libido** → **maintient/stimule** de nombreuses fonctions cérébrales
- **Stimule l'érythropoïèse**
- **Rôle sur l'érection** : présence de **récepteurs** à la **testostérone** sur la **verge** au niveau du corps spongieux et caverneux. Rôle **mineur** par rapport au **contrôle** du **SNC** via le **SNV** qui joue sur les **fibres lisses** des **corps caverneux** [*contractées=pénis flaccide ; relâchées=érection (obstacle au retour veineux)*]
- **Différenciation sexuelle du cerveau** : acquisition de **l'identité sexuelle**

Symptômes du déficit androgénique de l'homme vieillissant :

- Diminution de la libido
- Troubles de l'érection
- État dépressif
- Asthénie physique et psychique
- Diminution de la masse et force musculaire
- Augmentation de la masse grasse
- Réduction de la pilosité à topographie masculine
- Gynécomastie
- Réduction du volume et de la consistance testiculaire
- Anémie

- Fractures traduisant une ostéoporose

E) Rôle des œstrogènes

- **Formation de l'identité sexuelle** (différenciation sexuelle cérébrale masculine)
 - période fœtale ; avec des concentrations précises chez l'H
- **Maturation osseuse** : par **soudure du cartilage de croissance**
- **Établissement** et **maintien** du **capital osseux** (minéralisation/solidité de l'os)
- **Contrôle gonadotrope** → **rétrocontrôle négatif** sur la **LH**
- **Fertilité** : rôle paracrine au sein du testicule
- Comportement sexuel et différenciation sexuelle (*en association avec la testo*)
- **Métabolisme glucido-lipidique**
- **Protection cardio-vasculaire** → protège des maladies liées à l'**athérosclérose?**
C'est le rapport Œstrogène/Androgènes qui contrôle la glande mammaire.

F) Les dérivés de la testostérone

A partir de la testostérone et par le biais de **différentes réactions chimiques** on obtient d'autres hormones qui ont une structure très proche :

- La **DiHydroTestosterone (DHT)** via l'enzyme **5- α -réductase**
 - Cette transformation se fait dans l'organe cible.
- L'**Œstradiol** via l'**aromatase** (**ubiquitaire**, présente chez Sertoli et Leydig)

❖ La **testostérone** est **10 à 15 fois plus élevée** chez l'**homme** que chez la femme alors que l'**œstradiol** a quasiment le **même taux** chez l'**homme** et la **femme** en **début de phase folliculaire** (=début de cycle ovarien).

→ Ainsi, à travers l'organisme on retrouve des récepteurs pour ces 3 hormones :

Récepteur à la testostérone
<ul style="list-style-type: none"> o Canaux de Wolff o Muscles striés squelettiques o Cerveau, cellules gonadotropes o Muscles lisses de l'intestin o Cellule de Sertoli o Glandes annexes masculines: épididyme + vésicule séminale

Récepteur à la DHT
<ul style="list-style-type: none"> o Peau o Follicule pilo-sébacée (= poil + glande sébacée associée) o Organes génitaux externes o Cerveau o Prostate

Récepteur à l'œstradiol
<ul style="list-style-type: none"> o Tissu osseux (l'œstradiol permettra la soudure des cartilages de croissance) o Tissu adipeux o Peau o Glande mammaire o Foie o Ovaires o Cerveau, cellules gonadotropes o Cellules de la granulosa (chez la femme) o Cellules de Sertoli (chez l'homme)

Période organisatrice du SNC	Période activatrice
<ul style="list-style-type: none"> • Période de sensibilité critique foetale, post-natale, précoce. • Forge l'identité sexuelle (se sentir fille ou garçon) • Rôle des androgènes et œstradiol++ <p style="text-align: center;">→ Période IRRÉVERSIBLE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Période tardive, péri-pubertaire • Détermine l'orientation sexuelle (attirance pour les hommes/femmes) • Joue sur la libido, les fantasmes, l'érection avec d'autres facteurs... • Rôle de la testostérone++ (et dérivés) <p style="text-align: center;">→ Période RÉVERSIBLE</p>



G) Différenciation sexuelle du cerveau