

## Reproduction Sexuée

### 1. Reproduction asexuée et sexuée

**Reproduction asexuée** : ne concerne que les être **unicellulaires** : une cellule mère possède une certaine quantité d'ADN (☛ **pas de chromosomes**) qui supporte le code génétique et est fait de 2 brins complémentaires = **bicaténaire**. L'ADN subit la **réplication semi-conservative** → il se dissocie et chaque brin induit un brin complémentaire, on obtient 2 cellules filles identiques à la mère. Ce mécanisme correspond à celui des **divisions somatiques** → **mitose** (vraie reproduction à l'identique). Les cellules filles sont strictement identiques à l'infini, sauf s'il survient un phénomène comme une **mutation** empêchant une reproduction exacte (irradiation induit un changement d'une base au niveau de l'ADN). Après la mutation, la cellule mutée est différente des précédentes et engendre en se divisant des cellules identiques à elle-même → principe du clonage. **Mutation = seule façon d'obtenir un nouveau type cellulaire.**

**Reproduction sexuée** : le cycle est plus complexe pour la reproduction des êtres **pluricellulaires**. Elle permet d'obtenir des différences interindividuelles et nécessite 2 individus de sexes opposés. Le principe majeur est la production de cellules spécialisées → les **cellules germinales**. [Cellules somatiques = mitose et cellules germinales = **méiose**]

#### a. Cycle de la reproduction sexuée

Les cellules germinales souches de départ réduisent de moitié leur nombre de K par division méiotique au cours de la **gamétogénèse** (ovogénèse ou spermatogénèse) → obtention de **cellules haploïdes**. Diploïdie reconstituée par la fécondation. (Cellule diploïde a  $2nK$  donc  $nK$  du père et  $nK$  de la mère avec appariement des paires de K homologues).

Dans la reproduction asexuée, il faut plusieurs cycles pour avoir une mutation tandis que dans la reproduction sexuée, à chaque production de gamètes il y a modifications par apport du matériel génétique des parents.

#### b. Appareil génital

- **GONADE** (testicules et ovaires) a une double fonction : **exocrine** par la production de gamètes matures et leur excrétion au niveau du **canal déférent pour les spermatozoïdes** et à partir **du follicule ovulatoire et à travers la captation par la trompe pour les ovules**. Fonction **endocrine** par

sécrétion des hormones sexuelles déversées dans le sang et qui agissent à distance sur des récepteurs cibles (facteurs nucléaires d'où modifications de transcription des gènes).

Le **rôle des hormones** est multiple : elles sont responsables des **caractères sexuels primaires** (modification des organes génitaux, de la gonade indifférenciée dans le sens prédéterminé par présence ou non de KY) et des **caractères sexuels secondaires** (maturation, développement des organes génitaux, puberté...). Elles agissent également sur le **comportement sexuel** : l'imprégnation hormonale du cerveau est très importante pour la différenciation. Avant la naissance, l'imprégnation masculine par les œstrogènes est importante pour la différenciation mâle. Mais une imprégnation trop importante peut aussi induire chez le mâle des comportements perturbés...

- **TRACTUS GENITAL** : participe à l'**activité sexuelle**, assure le **transfert des gamètes** et est le **siège de la fécondation et du développement embryonnaire dans le sexe féminin**. Dans le tractus féminin la fécondation a lieu dans le 1/3 externe de la trompe : lors de l'ovulation la trompe de Fallope capte l'**ovocyte qui est transporté passivement**, quant au **spermatozoïde il parcourt le tractus féminin activement** jusqu'à la trompe, puis l'œuf s'implante dans l'utérus.

Dans l'espèce humaine la fécondation est interne (externe chez l'oursin).

- **ONTOGENESE** : elle comprend la **différenciation sexuelle + maturation sexuelle** et **conditionne l'activité sexuelle** de l'adulte (réactions et comportements). Elle correspond à la modification d'un organe au cours du développement (utérus à la mort) : puberté, vieillesse, ménopause, andropause.

## La Méiose

Etape clé de la gamétogénèse (production d'ovocytes et de spermatozoïdes) elle correspond à la **phase de maturation nucléaire** et ne concerne que les cellules **germinales**.

### 1. Etapes de la gamétogénèse

Les gamètes sont des cellules **très spécialisées** et on trouve 4 étapes au cours de la gamétogénèse chez l'homme et la femme, elles sont plus ou moins importantes

selon le sexe : **multiplication, croissance, maturation nucléaire = méiose, maturation cytoplasmique = différenciation.**

### a. Spermatogénèse

**Spermatozoïde** : cellule la **plus petite** de l'organisme (tête = 1µm), très **différenciée** et spécialisée, qui contient très **peu de cytoplasme**. Le noyau occupe la presque totalité de la cellule, la **chromatine est très condensée** permettant de **protéger l'ADN paternel** au cours de la migration du spermatozoïde dans le tractus féminin (cul de sac vaginal à l'ovocyte). Le spermatozoïde a un **flagelle avec des mitochondries** (consommation d'ATP) qui lui permet de se déplacer activement → **cellule mobile** ≠ ovocyte.

- **Multiplication +++** : importante et continue, dure **jusqu'à un âge tardif**. Un homme produit plusieurs centaines de millions de spermatozoïdes/jour. La multiplication comprend **spermatogonie** et **spermatocyte 1**.
- **Croissance - -** : très peu importante **voire inexistante**, le spermatozoïde ayant très peu de cytoplasme ! Elle comprend spermatocytes 1.
- **Maturation nucléaire** : **méiose complète** → le spermatozoïde achève sa méiose. Spermatocytes 2 et spermatides.
- **Différenciation +++** : majeure, on passe d'une cellule ronde à une cellule hautement différenciée. Spermatozoïdes !

### b. Ovogénèse

**Ovule** : cellule la **plus grosse** (100 µm), très **peu spécialisée**, ronde et pleine d'ARNm. Déplacement **passif** (mouvements péristaltiques dans les trompes, mouvements des cils, et liquidiens) son **ADN n'est pas aussi condensé** que celui du spermatozoïde.

- **Multiplication -** : particulière car se **termine au 7<sup>ème</sup> mois** de la vie intra-utérine. Une fille naît avec son stock de cellules germinales définitif (ovocyte au stade 1aire). La **prolifération est transitoire** et se termine tôt avant la naissance, pas très importante. Ovogonies 1 et 2 et ovocytes 1.
- **Croissance + + +** : **majeure**, l'ovocyte est une cellule à **cytoplasme abondant** avec réserves d'ARNm et nutriments. Ces ARNm servent à la **synthèse de protéines dans les 1ers stades du développement embryonnaire** car pas de transcription de gènes chez l'embryon jusqu'à 4/8 cellules. (Morula) Ovocytes 1.
- **Maturation nucléaire** : **méiose incomplète**, l'ovocyte est expulsé par **l'ovaire et n'a pas fini sa méiose** qui ne sera complétée que si l'ovocyte est fécondé par un spermatozoïde. Ovocytes 2 et ovidites.

- **Différenciation -** : très **peu importante**, cellule ronde sans caractéristiques particulières. Ovule !

## 2. Rappels et généralités

Un K est constitué de 2 chromatides (1 chromatide est faite de 2 brins d'ADN complémentaires) réunies au centre par le centromère. Au niveau de l'ADN se trouvent des zones codantes = **enchaînements d'acides nucléiques codant pour une protéine** qui permet une fonction. Dans une cellule somatique diploïde on a 46K soit 23 paires de K homologues. **22 sont autosomes et 1 est sexuelle**. Chaque cellule a pour chaque paire de K homologues 1 paternel + 1 maternel, ils sont semblables et ont le **même enchaînement de loci**, donc des allèles codant pour un même gène équivalent sur les 2K homologues (Sur la même paire à même distance on tombe sur un allèle codant pour la même chose que son voisin).

Dans un cycle cellulaire normal avec mitose on a les phases **G0/G1** qui constituent le début du cycle, **S** est la phase de réplication de l'ADN, puis **G2** et la **mitose**. Au moment de **G2 on obtient des K à 2 chromatides** → donc **2 fois plus d'ADN** qu'au début.

La méiose n'affecte que les **cellules germinales** et comprend **2 divisions consécutives avec absence de réplication entre les 2**. Donc une seule synthèse d'ADN **avant la 1<sup>ère</sup> division** et l'on passe d'une cellule diploïde 2n à 4 cellules haploïdes n.

**Particularités de la méiose** : 1<sup>ère</sup> division cellulaire spécifique, **réductionnelle en K** → très longue, prophase spécifique (5 stades) suivie des phases classiques (MAT). Intercinèse (**pas synthèse d'ADN**), et 2<sup>ème</sup> division cellulaire (mitose classique) **équationnelle en K**.

**Conséquences** : réduction de moitié du contenu génétique (nombre de K) + brassage de l'information génétique + transmission de l'information génétique (vrai aussi pour mitose). **Double but** : passage des cellules germinales de l'état diploïde à haploïde (réduction K) et diversité des gamètes donc des individus par **redistribution du matériel génétique** et répartition aléatoire des sous-unités chromosomiques, et **crossing-over** (échange entre morceaux de K, fragments d'ADN) entre 2 K homologues.

MEIOSE	MITOSE
Cellules germinales	Cellules somatiques
2 divisions après phase S	1 division après S
1 cellule diploïde → 4 haploïdes	1 cellule diploïde → 2 diploïdes

### 3. Déroulement de la méiose

#### a. Réduction chromatique (2 divisions successives)

##### ♦ 1<sup>ère</sup> division = **Méiose 1**

**Prophase 1** : avant on a synthèse d'ADN, donc quand le gamète commence la prophase il a toujours **2nK mais 4nADN**. La prophase est l'étape la plus spécifique de la méiose et comporte **5 étapes**.

- **Leptotène** : apparition de **filaments chromatiques** et individualisation sous forme de filaments, les **K homologues ne sont pas rassemblés**.
- **Zygotène** : **appariement des K homologues** qui se mettent face à face, les loci équivalents face à face également.
- **Pachytène** : clivage des chromatides et condensation des K (**épaississement de la chromatine**). Le clivage des K en 2 chromatides s'appelle la **tétrade**. Au niveau moléculaire des liens particuliers se forment avec des nucléoprotéines et des proportions d'ADN vont s'enjamber → **crossing-over (début)**.
- **Diploène** : apparition des **chiasmata**, début de séparation des K homologues. Les K restent attachés par des zones de forte condensation de nucléoprotéines tout en s'éloignant les uns des autres. (⚡ **Ne pas confondre chiasmata et crossing-over, invisibles en microscopie car au niveau moléculaire !**)
- **Diacinèse** : terminalisation des chiasmata, séparation des K homologues qui ne sont liés que par leurs extrémités et **s'approprient à se positionner perpendiculairement à la plaque équatoriale** : début de métaphase.

**Métaphase** : **K se mettent perpendiculairement à la plaque équatoriale** (dans la mitose les centromères sont **SUR** la plaque), ils se positionnent de **façon aléatoire**.

**Anaphase** : **migration des K aux pôles de la cellule**, répartition aléatoire des K dans l'une ou l'autre des cellules filles. **2<sup>23</sup> combinaisons** possibles grâce au phénomène de distribution aléatoire → diversité de l'espèce.

**Télophase** : **division cytoplasmique** avec production de 2 cellules filles (nK et 2nADN).

##### ♦ 2<sup>ème</sup> division = **Méiose 2**

**Immédiate** après la 1<sup>ère</sup> (pas d'intercinèse, pas de synthèse d'ADN). Correspond à une mitose classique, lors de la **métaphase les K se positionnent avec leurs**

**centromères SUR la plaque équatoriale** (parallèles). Les chromatides vont se séparer, et à la fin de cette 2<sup>nde</sup> division les cellules ont **nK et nADN**.

**Avant 1<sup>ère</sup> division : réplication S permet de doubler la quantité d'ADN ; 1<sup>ère</sup> division : séparation des paires de K, réduction des K mais équation d'ADN ; 2<sup>ème</sup> division : séparation des chromatides, réduction d'ADN mais équation de K.**

#### b. 1<sup>er</sup> brassage génétique en prophase 1 : crossing-over

Aux stades **pachytène** et **diploène**, des points d'ancrage se créent entre les nucléoprotéines des K homologues formant une figure en barreau d'échelle (**complexe synaptonémal**). Au niveau de ces points d'ancrage → les **nodules de recombinaison**, il y a enjambement et échange de matériel génétique = **crossing over**. Ces échanges qui se font de **manière aléatoire** se mettent en place au stade pachytène et se réalisent **réellement au stade diploène**. On considère **2 échanges par paire de K homologues**, soit une 50aine par méiose.

Le % de chances pour que 2 gènes passent d'un K à l'autre en même temps dépend de la distance entre ces 2 gènes : **plus ils sont proches et moins ils risquent d'être séparés ! Donc plus ils sont éloignés et plus ils risquent d'être séparés**. Les échanges se font grâce à 2 phénomènes : **cassures des chaînes d'ADN** puis **reliaison sur la chromatide homologue** du fragment d'ADN → tout cela est du aux **ligases** (enzymes).

⚡ **Les K sexuels X et Y ne participent pas au crossing-over ! Ils sont situés près de la membrane nucléaire et forment de petites mottes appelées vésicules sexuelles, il n'y pas de recombinaisons entre X et Y ou X et X. Contrairement au crossing-over, le chiasma est visible en microscopie. Le crossing-over est un phénomène moléculaire au niveau de portions équivalentes, si elles ne sont pas équivalentes → pathologies.**

#### c. 2<sup>ème</sup> brassage génétique en métaphase 1 : répartition aléatoire des K autour de la plaque équatoriale

Chez l'homme il y a 23 paires de K avec un paternel et l'autre maternel, la répartition se fait au hasard donc avec 2 paires il existe 4 combinaisons possibles, exemple avec A B A' et B' : soit A/B, soit A'/B', soit A/B', soit A'/B ! **Près d'un milliard de combinaisons possibles !**

La **ségrégation des K sexuels ne concerne que la spermatogénèse** avec formation de **spermatocytes 2** pouvant être X ou Y ce qui modifie le devenir de l'œuf et le sexe du bébé.

## L'Appareil Génital Masculin

L'appareil génital masculin est fait de la gonade, représentée par les **testicules**. Ils sont extériorisés dans les bourses, c'est la seule partie du corps à **33-34°** (toute augmentation de chaleur à ce niveau entraîne la mort des spermatozoïdes). Les gonades sont vascularisées et larguent des hormones dans la circulation générale via les vaisseaux spermatiques. Elles produisent des gamètes excrétées par les voies génitales, qui passent en 1<sup>er</sup> dans l'**épididyme** (canal + glande).

Le passage des spermatozoïdes dans l'épididyme (qui coiffe le testicule) permet des modifications au niveau du testicule, qui devient fécondant. Les spermatozoïdes après avoir passé l'épididyme passent le canal déférent, puis vont transiter et s'enrichir de sécrétions issues de la vésicule séminale et de la prostate, qui vont contribuer à la constitution du liquide spermatique. **[But = modification éventuelle de l'état des spermatozoïdes]**. Le voyage des spermatozoïdes se termine dans l'**urètre** et permet l'extériorisation du sperme (Spermatozoïdes + liquide spermatique) lors de l'éjaculation.

→ **Au cours du transit les spermatozoïdes subissent des modifications qui leur permettent d'acquérir leur pouvoir fécondant.**

Les organes génitaux externes permettent l'émission de gamètes mâles et leur mécanisme dépend du SNC. L'ontogénèse comprend plusieurs stades :

- **STADE INDIFFERENCIÉ** : jusqu'à S6, l'appareil génital et la gonade sont indifférenciés. **A partir de S7** sous l'effet de transcriptions de gènes issus de Y la gonade se différencie, se transforme en **testicule** qui synthétisera l'**AMH** et la **testostérone** (induit le développement de l'appareil génital, des canaux et des organes génitaux externes dans le sens mâle. **Donc jusqu'à S7, stade indifférencié, puis différenciation sexuelle à partir de S7.**
- **STADE INFANTILE** : vers **7-8 ans**, début de la maturation pubertaire, commence l'acquisition des caractères sexuels secondaires → développement de l'appareil génital pour acquérir ses pleines capacités fonctionnelles et assurer la reproduction une fois la puberté finie.
- **PERIODE ADULTE** : deux situations différentes pour l'homme et la femme. **Femme** : autour de **52 ans** apparaît la **ménopause** car il n'y a plus de follicules, la **fonction gonadique s'arrête**. **Homme** : diminution des cellules souches progressive avec l'âge et de façon variable d'un sujet à l'autre → **andropause**.

### 1. Différenciation sexuelle mâle

Le dimorphisme sexuel s'acquiert en **3 étapes subordonnées** les unes aux autres : détermination du **sexe génétique** (contemporaine de la fécondation) puis **acquisition du sexe gonadique** (caractères sexuels primordiaux) soit la différenciation de l'ébauche de la gonade en ovaire ou testicule, et enfin **l'acquisition du sexe phénotypique** (caractères sexuels primaires) soit différenciation du tractus génital et des organes génitaux externes.

#### a. Acquisition du sexe gonadique

Stade indifférencié : jusqu'à S6 environ, l'ébauche de la glande génitale est indifférenciée, morphologie identique dans les 2 sexes. Elle résulte de la jonction entre l'ébauche somatique et des cellules germinales.

Les **gonocytes primordiaux** apparaissent tôt, dès le **20<sup>ème</sup> jour**. Ils ont comme origine des cellules localisées dans le mésenchyme E.E entourant le diverticule de l'allantoïde à la racine du pédicule embryonnaire. Ces cellules sont une dizaine, et sont reconnaissables à leur morphologie → **cellules germinales**.

L'**ébauche somatique** est constituée par la **crête génitale** venant de la partie postérieure du mésonéphros (corps de Wolff) recouvert de splanchnopleure qui fait saillie dans la cavité coelomique. **Dès S5 la crête génitale est apparente**. Les cellules germinales en se multipliant, migrent pour coloniser l'ébauche somatique **durant S4 et S5**. Elles y arrivent par l'intérieur de l'ébauche du mésentère (donc par la splanchnopleure) et se déplacent par **amiboïsme** attirées par un facteur **chimiotactique de la famille des TGF β** produit par la **crête génitale** (en son absence pas de migration des gonocytes primordiaux).

A l'arrivée des gonocytes, le mésenchyme et l'épithélium coelomique de la splanchnopleure produisent les **cordons sexuels primitifs** qui envahissent toute l'ébauche gonadique et entourent les gonocytes. **Les gonocytes induisent la formation des cordons !** (En leur absence la crête génitale ne se développe pas). On distingue dans l'ébauche une **zone corticale** et une **médullaire** qui prendront chacune une importance relative en fonction du sens de différenciation.

#### b. Différenciation dans le sens masculin

**TUBES SEMINIFERES** : à partir de S7 les cordons sexuels primitifs dégénèrent dans la **zone corticale** et s'organisent en cordons testiculaires dans la **zone médullaire**. Ces cordons sexuels sont constitués de **cellules de Sertoli** et sont les ébauches des **tubes séminifères** à l'intérieur desquels les gonocytes primordiaux prolifèrent. Ces gonocytes se transforment en **spermatogonies fœtales** qui se

multiplient jusqu'à la période prénatale pour rester ensuite au repos jusqu'à la puberté.

**TRAME CONJONCTIVE** : le mésenchyme séparant les cordons montre des **fibroblastes** à l'origine des **cloisons inter-lobulaires** et de l'**albuginée** ainsi que du **corps de Highmore** et du **tissu conjonctif interstitiel**.

**CELLULES DE LEYDIG** : se forment aussi dans le mésenchyme, devenant **visibles à S9**, et **fonctionnelles dès S10**, la sécrétion de testostérone étant alors sous le contrôle des **gonadotrophines placentaires**, avant que le relais ne soit pris plus tard par les hormones hypophysaires du fœtus.

#### c. Acquisition du sexe phénotypique

**STADE INDIFFERENCIÉ ; ébauches du tractus génital** : jusqu'à S7 les conduits génitaux sont aussi indifférenciés que les ébauches gonadiques. Il coexiste 2 canaux parallèles : le **canal de Wolff** (= canal mésonéphrotique) reliant la série des tubules néphrotiques qui dérivent des néphrotomes, et le **canal de Müller** qui provient de la splanchnopleure. Tous deux débouchent dans le sinus uro-génital.

**Organes génitaux externes** : le **sinus uro-génital** est obturé par la membrane cloacale, située au fond du proctodeum. Cette dépression est bordée par un épaississement de mésenchyme (le repli cloacal) qui forme à la partie antérieure un renflement → **éminence cloacale**. A S7 l'éminence cloacale est divisée par du mésenchyme qui forme le **périnée** en 2 parties : la **membrane anale** en arrière bordée par le repli anal, et la **membrane uro-génitale** en avant, bordée par le repli génital. L'éminence cloacale devient le **tubercule génital** bordé par le bourrelet génital.

#### d. Différenciation dans le sens mâle

**TRACTUS GENITAL** : les canalicules mésonéphrotiques donnent les **cônes efférents**, tandis que le **canal de Wolff** fournit le **canal épидidymaire** et après sa sortie du corps de Wolff, le **canal déférent** puis le **canal éjaculateur**. Juste avant sa jonction avec le sinus uro-génital, il bourgeonne en une vésicule séminale. La **prostate** apparaît comme un bourgeonnement du **sinus uro-génital**. En même temps, le **canal de Müller involue par apoptose** pour ne laisser que des organes vestigiaux sans fonction.

**ORGANES GENITAUX EXTERNES** : la membrane uro-génitale disparaît et on appelle gouttière uro-génitale l'orifice bordé par les replis génitaux. Le tubercule génital s'allonge et donne le **gland**, sa base est à l'origine de la **hampe du pénis**. La gouttière uro-génitale se ferme ensuite sur toute sa longueur. Les bourrelets

génitaux se soudent et forment le **scrotum**. Ceci s'opère durant M3 et **entre M3 et M9 les testicules descendent dans le scrotum par le canal inguinal**.

#### e. Mécanismes de la différenciation sexuelle

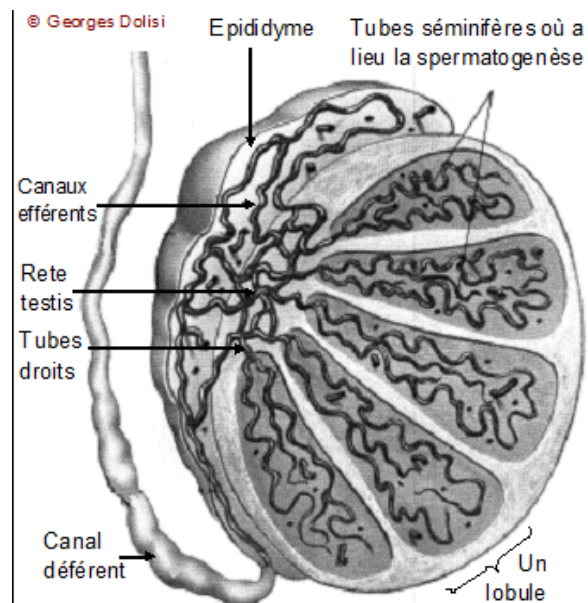
Le sexe génétique est déterminé par le hasard de la rencontre des gamètes et l'équipement chromosomique X ou Y est responsable de toute la séquence des événements : le **sexe gonadique** est sous **régulation génétique** et le **sexe phénotypique** sous **régulation hormonale** après différenciation du sexe gonadique.

**SEXE GONADIQUE** : la présence du KY détermine la différenciation dans le sens masculin : les individus porteurs d'un ou deux Y sont de sexe masculin et ceux porteurs d'un, deux ou trois X sans Y associé sont de sexe féminin. La différenciation se fait donc **spontanément dans le sens féminin** et la présence du Y dévie le sens de la différenciation vers le masculin. Le **facteur de masculinisation** se trouve sur le **bras court du Y** puisque les porteurs de l'isochromosome du bras court sont masculins et ceux porteurs de l'isochromosome du bras long sont féminins. Localisation exacte du gène connue : un crossing-over portant sur la région pseudo-autosomale des gonosomes, sur le bras court, entraîne avec lui la région voisine porteuse de ce gène : **SRY en position Yq11.3** près de la région pseudo-autosomale. Il code une protéine contrôlant l'expression de l'ADN qui induit les cellules des cordons sexuels primitifs à se différencier en **cellules de Sertoli**, lesquelles **secrètent l'AMH** qui induit les cellules du mésenchyme à se transformer en **cellules de Leydig** ! La transformation des gonocytes primordiaux en spermatogonies nécessite leur contact avec des cellules de Sertoli. Le gène SRY n'est sûrement pas le seul à intervenir puisqu'il existe des gènes sur le Y dont la mutation abolit ou réduit la spermatogénèse. Les gènes autosomiques interviennent aussi dans ces régulations.

**SEXE PHENOTYPIQUE** : le tractus génital se différencie sous l'influence des hormones sécrétées par les glandes génitales après leur différenciation (**spontanément féminine**). En l'absence de testicules un **individu XY** a un phénotype **féminin**, et en l'absence d'ovaire un **individu XX** a aussi un phénotype **féminin**. C'est la testostérone libérée par les cellules de Leydig qui permet la différenciation du canal de Wolff en tractus masculin. C'est un produit de transformation de la testostérone, par une **réductase**, qui induit la différenciation du tubercule génital en organes génitaux externes masculins. La régression du canal de Müller dans le sexe masculin est due aux effets de **l'AMH sécrétée par Sertoli**.

Les caractères sexuels secondaires apparaissent à la puberté sous l'influence des hormones testiculaires ou ovariennes, de même que les caractères sexuels tertiaires, qui sont aussi modulés par l'environnement.

## 2. Fonctionnement du testicule



L'**épididyme** coiffe le testicule, le canal déférent permet l'excrétion des spermatozoïdes du liquide testiculaire et du liquide épидидymaire qui vont enrichir le liquide séminal. Le **rete testis** accueille les sécrétions des différents tubes (droit et séminifère), il est séparé des autres et contient en général 2 ou 3 tubes séminifères (issus des cordons sexuels). Le tube séminifère est entouré de tissu conjonctif et représente l'unité fonctionnelle du testicule (comme le follicule ovarien pour l'ovaire). Ce tube peut faire **1m50 de long**, et à l'intérieur à partir de la puberté a lieu en permanence la spermatogénèse (**mécanisme continu**). Le gonocyte est devenu spermatogonie à l'âge adulte, de la **spermatogonie au spermatozoïde il faut 74j**.

L'unité fonctionnelle du testicule correspond donc **aux tubes séminifères et au tissu conjonctif qui les entoure**. Au sein de ce TC on trouve des cellules mésenchymateuses qui se sont différenciées en cellules endocrines → **cellules de Leydig**. Elles sont groupées en amas de quelques dizaines autour des vaisseaux

sanguins. La production de stéroïdes sexuels est déversée dans la circulation générale via les vaisseaux sanguins, et orientée vers le tube séminifère. Les stéroïdes comme la testostérone ou l'œstradiol sont des dérivés du cholestérol. Ils sont **lipophiles** et traversent **passivement** les membranes contrairement aux hormones polypeptidiques. Les stéroïdes traversent donc la mb basale des tubes séminifères pour rejoindre les cellules de Sertoli et les cellules germinales.

La testostérone (hormone mâle de référence) **est fabriquée par la cellule de Leydig** et joue un double rôle : **endocrine**, médiateur chimique qui agit à distance sur un organe cible, en étant véhiculé par le sang. Elle part de Leydig du testicule, passe les vaisseaux sanguins et circule dans l'organisme pour agir au niveau des organes qui ont des récepteurs à la testostérone (hypothalamus, muscle, follicule pilo-sébacée). **Paracrine**, médiateur chimique qui agit au sein d'un organe sur des types cellulaires différents. Elle permet la communication intracellulaire au sein de l'organe. **La testostérone agit sur la cellule de Sertoli et sur les cellules germinales.**

La **cellule de Sertoli** est le chef d'orchestre du tube séminifère. Ce sont de **grandes cellules** adossées à leur pôle basal à la mb basale du tube séminifère. Elles émettent des prolongements qui se lient entre eux par des **tight junctions = jonctions serrées**, ces jonctions forment une barrière très hermétique. Le long du tissu conjonctif on a la création de 2 espaces : un proche de la mb basale constitue le **compartiment basal**, situé avant les prolongements et les jonctions serrées. Ici ont lieu les **étapes prémeiotiques** = prolifération des cellules souches germinales en tout début de méiose. Et le **compartiment adluminal**, où ont lieu la méiose et la différenciation, donc la **spermigogénèse**.

La barrière constituée par les bras des cellules de Sertoli est la **barrière hémato testiculaire**. Elle protège les cellules germinales des agressions infectieuses ou toxiques qui pourraient arriver via la circulation générale. **Les systèmes sanguin et immunitaire n'ont AUCUN contact avec les cellules germinales** → avec la cornée, ce sont les seuls endroits de l'organisme où aucun contact n'existe entre le système immunitaire et les cellules. La spermatogénèse entraîne la différenciation des cellules germinales ; elles vont acquérir l'expression à leur surface de protéines non reconnues par le système immunitaire (thymus en période néonatale photographie les cellules pour les reconnaître).

Les cellules germinales protégées par la barrière hémato testiculaire expriment durant la spermatogénèse des protéines, antigènes, non reconnus. Ainsi s'il y a effraction de la barrière hémato-testiculaire le système immunitaire ne les reconnaîtra pas et produira des anticorps.

**Cellule de Sertoli** : pôles basal, apical, latéral où elle émet des prolongements. Elle est donc polarisée et possède des compartiments. 🌟 **Selon ses**

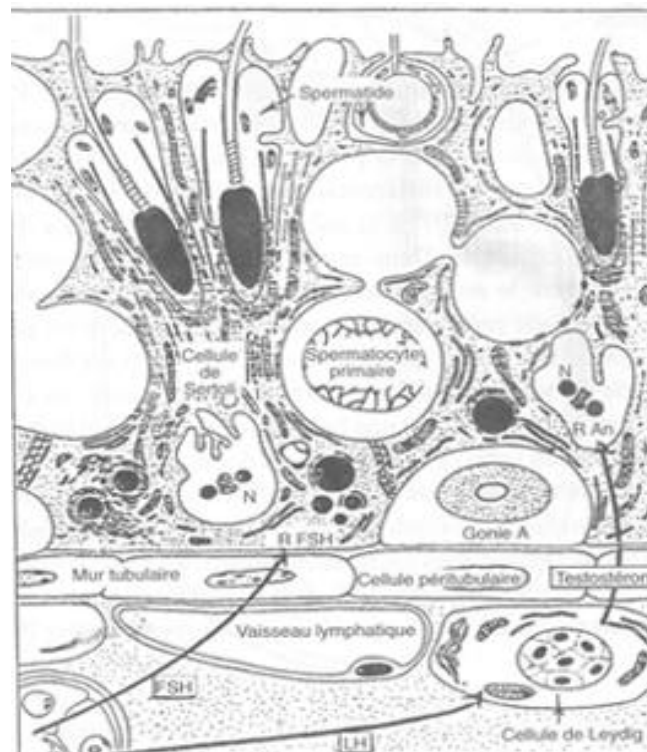
**compartiments elle n'aura pas la même fonction !!** Les fonctions endo/exocrines de la gonade sont assurées par 3 acteurs principaux de l'unité fonctionnelle testiculaire : **Sertoli** (somatique), **Leydig** (endocrine, produit des hormones sexuelles) et **cellule germinale** (prolifère, murit, et se différencie). Les cellules de Leydig sont à l'extérieur du tube dans l'espace conjonctif proche des vaisseaux. Dans le tube l'architecture est réalisée par les cellules de Sertoli. Au contact de celles-ci les **cellules germinales subissent de façon CENTRIPETE** (de la base au centre durant la spermatogénèse) **les processus de prolifération, maturation et différenciation**.

Les cellules germinales souches adultes (ou spermatogonies) sont proches de la mb basale et vont se multiplier de façon permanente et ainsi s'auto-renouveler. Ensuite les spermatocytes de 1<sup>er</sup> ordre subissent la méiose, après la 1<sup>ère</sup> division on obtient des spermatocytes de 2<sup>nd</sup> ordre suivis immédiatement de la 2<sup>ème</sup> division (spermatocytes 2<sup>nd</sup> très fugaces, peu visibles) et **entre les 2 PAS D'INTERCINESE**. On obtient un **spermatozoïde**. Ceux-ci subissent la différenciation sexuelle ou **spermiogénèse = transformation d'une cellule ronde en une cellule différenciée**, spécialisée et polarisée : le spermatozoïde. On retrouve donc les spermatozoïdes au centre du tube séminifère, ils seront évacués avec le liquide testiculaire dans le tube droit, puis le rete testis, l'épididyme, le canal déférent, l'urètre puis le vagin.

### 3. Cellule de Sertoli

**Un homme produit d'autant plus de spermatozoïdes qu'il a de cellules de Sertoli et vice versa.** La cellule de Sertoli est accolée à son pôle basal à la mb basale du tube séminifère. Les cellules germinales sont enchâssées autour d'elle (cryptes) et dans ces cryptes ont lieu des relations intercellulaires entre les cellules germinales et Sertoli. Les contacts se font par des **jonctions communicantes**. La cellule de Sertoli étant polarisée, selon la région elle ne sécrète pas les mêmes protéines, n'induit pas la formation de la même façon selon le pôle.

Cette cellule est **grande**, elle possède beaucoup d'organelles, elle est polaire et son noyau est en chapeau de gendarme. **La synthèse de protéines y est importante** (environ 200 synthétisées et sécrétées pour contrôler le spermatozoïde). La barrière hémato-testiculaire est formée par ses bras, reliés entre eux par des **jonctions serrées ou connexions** réalisées par les membranes cellulaires de 2 cellules voisines, et sont hermétiques. Pour que les spermatocytes de 1<sup>er</sup> ordre qui doivent démarrer leur méiose puissent franchir la barrière, la cellule de Sertoli fabrique régulièrement des protéases (entre autre l'activateur du plasminogène) qui vont digérer transitoirement les protéines des JS et permettre l'ouverture fugace de la barrière.



le cycle de la spermatogénèse. Elle protège et nettoie : par **phagocytose** elle élimine les cellules germinales qui subissent l'apoptose.

**Les spermatocytes 1 franchissent la barrière hémato-testiculaire au stade pré leptotène**, ensuite la barrière se referme immédiatement. Cette sécrétion de protéases est cyclique et permet l'ouverture de la barrière à un endroit précis et pas tout le long du tube !

**Rôle de Sertoli :**  
soutien (spermatogénèse à son contact), nourricier (amène des substances pour la multiplication... vitamines B6 B12, acide folique, Zn Cu, Fe...) et assure l'apport de substrats énergétiques **PAS GLUCOSE** pour les **cellules germinales**, il s'agit du **lactate**. Chef d'orchestre car régule

#### a. Protéines synthétisées par la cellule de Sertoli

- **AMH** : hormone anti-mullerienne, polypeptidique de la famille des **TGF β** (facteur de croissance ubiquitaire impliqué dans les mécanismes de prolifération et de différenciation cellulaire). **Sertoli est la seule hormone à synthétiser l'AMH dans le sexe masculin** (chez la femme c'est la granulosa). L'AMH est la 1<sup>ère</sup> hormone fabriquée lors de la détermination gonadique dans le sens d'un testicule, 1<sup>er</sup> signal induisant la cascade de différenciation des C de Leydig, l'AMH sort du testicule pour inhiber le développement du canal de Muller. Chez l'adulte au cours de la spermatogénèse, **l'AMH est paracrine** (le taux d'AMH dans le sang est

très faible, mais on en trouve dans le tube séminifère où **elle permet le dialogue entre Sertoli et  $\text{C}$  germinale.**

- **Inhibine** : hormone polypeptidique à double fonction : paracrine et endocrine, famille des **TGF  $\beta$** . Elle passe dans la circulation sanguine et freine par rétrocontrôle négatif la sécrétion hypophysaire de FSH. 🌟  
**L'hypophyse n'est pas sexuellement différenciée dans l'espèce humaine, elle fabrique à la fois FSH et LH.** FSH chez l'homme contrôle le fonctionnement de Sertoli, donc indispensable à la spermatogénèse. Sertoli est la seule cellule de l'organisme à exprimer des récepteurs à la FSH. Sertoli fabrique par rétrocontrôle l'inhibine pour réguler la sécrétion de FSH. **L'inhibine permet aussi la communication entre Sertoli et Leydig et entre Sertoli et les  $\text{C}$  germinales.** Leydig + Sertoli +  $\text{C}$  germinales expriment des récepteurs membranaires à l'inhibine.
- **ADP** : transporte la **testostérone** car est lipophile et peu soluble. Protéine de liaison. La testostérone est transportée dans le liquide séminal, à travers le tube séminifère, l'épididyme puis le canal déférent. Elle est ensuite véhiculée dans ces voies excrétrices et pourra agir à distance.
- **Transferrine** : transporte le fer. Il ne peut traverser Sertoli, grâce à la transferrine qui capte le fer, il migre (avec elle) vers le pôle apical et est excrété dans la lumière du tube séminifère pour être utilisé pendant la spermatogénèse par la  $\text{C}$  germinale.
- **Ceruloplasmine** : transporte le cuivre (même mécanisme que le fer).
- **Transcobalamine** : transporte la vitamine B.
- **Facteurs de croissance** : rôle paracrine et contrôle la phase de prolifération des  $\text{C}$  germinales souches → **les spermatogonies**. IGF1 ubiquitaire, impliqué dans les cancers et retrouvé dès qu'il y a prolifération. Interleukines de la famille des cytokines. GDNF rôle dans la prolifération des  $\text{C}$  germinales souches (spermatogonies !).
- **Activateurs du plasminogène et glycoprotéines sertoliennes SGP.**

#### b. Éléments non protéiques

Lactate, et substrats énergétiques, **œstradiol**. Celui-ci est obtenu par **aromatation de la testostérone grâce à l'aromatase**. La femme fabrique de l'œstradiol au niveau des ovaires par aromatisation des androgènes. L'homme exprime l'aromatase dans le testicule et la  $\text{C}$  de Sertoli. **Une des fonctions de Sertoli est donc d'aromatiser la testostérone provenant de la  $\text{C}$  de Leydig en œstradiol!** L'œstradiol participe donc à la régulation sertolienne de la spermatogénèse.

#### 4. Contrôle de la spermatogénèse par Sertoli

Elle effectue ce contrôle par régulations endocrine, paracrine, communication intercellulaire (Gap junctions ou jonctions communicantes).

##### a. Régulation endocrine

Se fait d'abord par les hormones gonadotropes : LH et FSH. **LH** contrôle la  $\text{C}$  de **Leydig** et la sécrétion de **testostérone**. **FSH** contrôle la  $\text{C}$  de **Sertoli**. La testostérone est endocrine mais agit de façon paracrine. **Il n'y a pas de spermatogénèse sans testostérone intracellulaire** → testostérone qui passe de Leydig à travers la membrane basale du tube séminifère et rejoint Sertoli qui exprime des récepteurs aux androgènes.

**Une femme XY a un testicule féminisant** : mutation dans le gène codant pour le récepteur aux androgènes. Les seins sont très développés car la testostérone qu'elle fabrique est aromatisée en œstrogène. Elle a donc des testicules mais pas de spermatogénèse car les  $\text{C}$  de Sertoli n'expriment pas de récepteurs aux androgènes (mutation sur un gène codant pour ces récepteurs).

→ **Pas de spermatogénèse sans récepteurs aux androgènes sur les  $\text{C}$  de Sertoli. Pour assurer la spermatogénèse il faut de la testostérone ET des récepteurs aux androgènes sur la  $\text{C}$  de Sertoli.**

##### b. Régulation paracrine

Sertoli communique avec la  $\text{C}$  germinale et celle de Leydig par des facteurs paracrines en général de la famille des facteurs de croissance et des cytokines.

##### c. Jonctions communicantes

Il y en a beaucoup entre les  $\text{C}$  de Sertoli. Les  $\text{C}$  de Sertoli se coordonnent donc pour que la spermatogénèse soit au même stade dans des endroits donnés du tube. 2 à 4  $\text{C}$  de Sertoli coordonnent leur régulation par ces jonctions communicantes et amèneront les  $\text{C}$  germinales souches ensemble vers la formation de spermatozoïdes. Jonctions communicantes entre : Sertoli-Sertoli, Sertoli-spermatogonies, Sertoli-spermatocytes 1 et éventuellement Sertoli-spermatocytes 2. 🌟 **JAMAIS de jonctions communicantes entre Sertoli-spermatides et Sertoli-spermatozoïdes.**

Les membranes cellulaires sont formées d'une bicouche lipidique au sein de laquelle on trouve des protéines : la famille de protéines permettant la formation d'un héli canal de chaque côté qui s'emboîtent et forment le canal jonctionnel ou Gap junction sont les **connexines**. Elles ont une partie extracellulaire qui permet l'accolement avec l'héli canal de la cellule voisine, une partie intramembranaire

et une grande partie intra cytoplasmique. **6 connexines forment un héli connexon et 2 héli-connexons s'emboîtent pour former un canal intercellulaire qui laisse passer des molécules < 1 Angstrom** (donc ni peptides ni protéines).

Les connexines permettent donc le transit de médiateurs chimiques de bas PM qui vont contrôler les réactions du cycle cellulaire : **Ca<sup>++</sup>, AMPc, IP3** → molécules de signalisation qui passent d'une C de Sertoli à l'autre et leur permettent de se prévenir de leur stimulation pour la prolifération, entraînant ainsi des signaux de prolifération au niveau de chaque autre Sertoli etc. pour aboutir à la coordination de la spermatogénèse.

## 5. Spermatogénèse

Elle a lieu dans les tubes séminifères et se déroule de façon **centripète**. Il s'agit de l'ensemble des processus qui vont de la C germinale souche adulte = spermatogonie indifférenciée, jusqu'à la C germinale complètement différenciée non mature = le spermatozoïde. La spermiogénèse est une partie de la spermatogénèse, la partie de différenciation cellulaire précisément. Au sein de la spermatogénèse on trouve la **maturation nucléaire** = méiose, la **maturation cytoplasmique** : seul stade où la cellule commence à grossir un peu, elle passe alors du stade de spermatogonies au stade spermatoocytes 1. A ce moment là se passe la maturation cytoplasmique, il y a **transcription d'ARN messenger**.

A lieu également la **maturation du spermatozoïde** : Le spermatozoïde récupéré dans le rete testis n'est pas directement fécondant, il acquiert son pouvoir fécondant en transitant dans l'épididyme, dans le liquide séminal également car celui-ci s'enrichit des sécrétions de la prostate, puis en évoluant dans les voies génitales féminines grâce au liquide utérin, au liquide tubaire et au liquide folliculaire. **Le spermatozoïde produit par le testicule n'est donc pas fécondant : il n'est pas mature.**

Le processus cellulaire de la gamétogénèse se fait sans distinction entre les sexes : on a la croissance, la maturation et la différenciation. Et progressivement trois étapes se détachent : la mitose qui touche les C souches germinales et permet à un homme d'acquérir son stock de C germinales souches par auto renouvellement. On voit la méiose et la différenciation.

→ **A partir d'une C germinale souche, 16 spermatozoïdes sont produits. Globalement il n'en reste que 8 puisque le rendement est de 50%.**

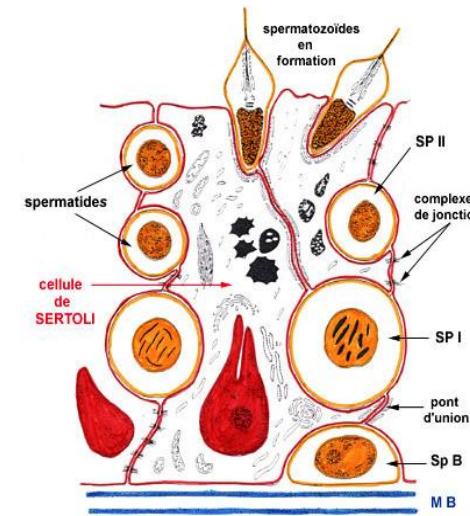
Spermatogonies souches prolifèrent → **spermatoocytes 1 au stade pré leptotène = C mâles germinales les PLUS VOLUMINEUSES!** Ensuite méiose →

spermatoocytes 2, puis spermatoïdes. Enfin différenciation des spermatoïdes → spermatozoïdes.

### a. Prolifération

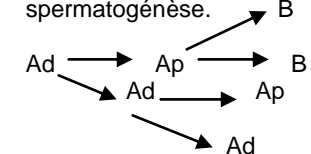
**Majeure.** A partir d'une spermatogonie souche on obtient théoriquement 16 spermatozoïdes (mais rendement de 50% donc 8 en vérité). Les C germinales souches sont issues d'une région proche de l'allantoïde et vont proliférer et migrer vers les crêtes génitales. Elles conservent leur **totipotence**. Donc à ce stade, elles sont encore capables de donner indifféremment des C germinales mâles ou femelles même si elles sont issues d'un embryon à sexe chromosomique défini. → **C germinales souches non spécifiques d'un sexe à ce stade! C'est uniquement en atteignant les crêtes génitales qu'elles acquièrent leur spécificité sexuelle en fonction de l'environnement et de la présence ou non du gène SRY. On parle alors de gonocytes = C germinales souches fœtales.**

Durant la vie utérine les gonocytes se multiplient. Chez l'homme après la naissance, les gonocytes se différencient en **spermatogonies souches** qui restent à **l'état quiescent pendant toute la période infantile**. A la reprise de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire (puberté) et sous l'influence des hormones comme la FSH, la LH et la testostérone certaines spermatogonies entrent en multiplication puis en méiose → c'est le **début de la spermatogénèse**. La spermatogonie souche indifférenciée est la C germinale souche retrouvée à l'âge adulte.



Selon l'aspect en MO de la chromatine on différencie les spermatogonies : **Ad (dark)** = chromatine sombre et grumeleuse, **Ap (pale)** = chromatine pale et non grumeleuse, **B** = grosses mottes de chromatine.

**Les « vraies » C souches sont les A (notamment Ad).** La B n'est plus souche et correspond à une C qui va rentrer en spermatogénèse.



La spermatogonie Ad se divise en 2  $\Phi$  : une Ad identique qui permet le maintien du pool de  $\Phi$  souches jusqu'à un âge tardif, et une Ap avec un degré de différenciation supplémentaire. C'est cette **spermatogonie Ap qui entre dans le processus de spermatogénèse**. Cette division est dite **hémiplastique** car une des 2  $\Phi$  filles est identique à la mère. Puis les Ap se divisent en 2 B différentes de la mère. La division est alors **hétéroplastique**. Les B enfin se divisent aussi pour donner 2 spermatocytes 1 (**avec synthèse de novo d'ADN pendant l'intercinèse**) qui subiront la phase de croissance et passeront la barrière hémato testiculaire au stade pré leptotène.

### b. Croissance

Les spermatocytes 1 subissent le phénomène de croissance, peu importante, avant d'entrer en méiose.

### c. 1<sup>ère</sup> division méiotique

Avant l'entrée en méiose, donc au stade pré leptotène, il y a synthèse d'ADN (**2nADN  $\rightarrow$  4nADN**). **Prophase** = 5 stades spécifiques, leptotène, zygotène, pachytène, diplotène et diacynèse.

**Petits rappels** : stade pachytène on a une structure en barreau d'échelle. Les nucléoprotéines permettent de réaliser des liaisons intimes entre les chromatides homologues, avec des zones de plus fortes condensations  $\rightarrow$  les **nodules de recombinaison** au niveau desquels se font les enjambements. Les K sexuels ne subissent pas le crossing over. Ils peuvent se lier par leurs portions non codantes mais n'échangent pas de fragments d'ADN. **Fin de la 1<sup>ère</sup> division : obtention de spermatocytes 2**. L'intercinèse entre les 2 divisions méiotiques est très brève, pas de synthèse d'ADN avant l'entrée en mitose 2. (Cette fugacité rend les **spermatocytes 2 très brefs, vie < ou = à 24h**).

Donc 1<sup>er</sup> brassage génétique de la prophase  $\rightarrow$  **crossing over**. 2<sup>nd</sup> brassage génétique de la métaphase  $\rightarrow$  **répartition aléatoire autour de la plaque équatoriale**. Ségrégation des K sexuels découle du 2<sup>nd</sup> brassage : 1 spermatocyte 1 (XY) donne 1 spermatocyte 2 (X) + 1 spermatocyte 2 (Y). **A ce stade les K sexuels peuvent rester collés et donner 1 spermatide sans K ou 1 spermatide avec 2 K!** Les gamètes obtenus sont féconds et conduisent à des anomalies :

- **Syndrome de Klinefelter** : homme XXY (1/700)
- **Syndrome de Turner** : femme XO (1/2500).

### d. 2<sup>ème</sup> division méiotique

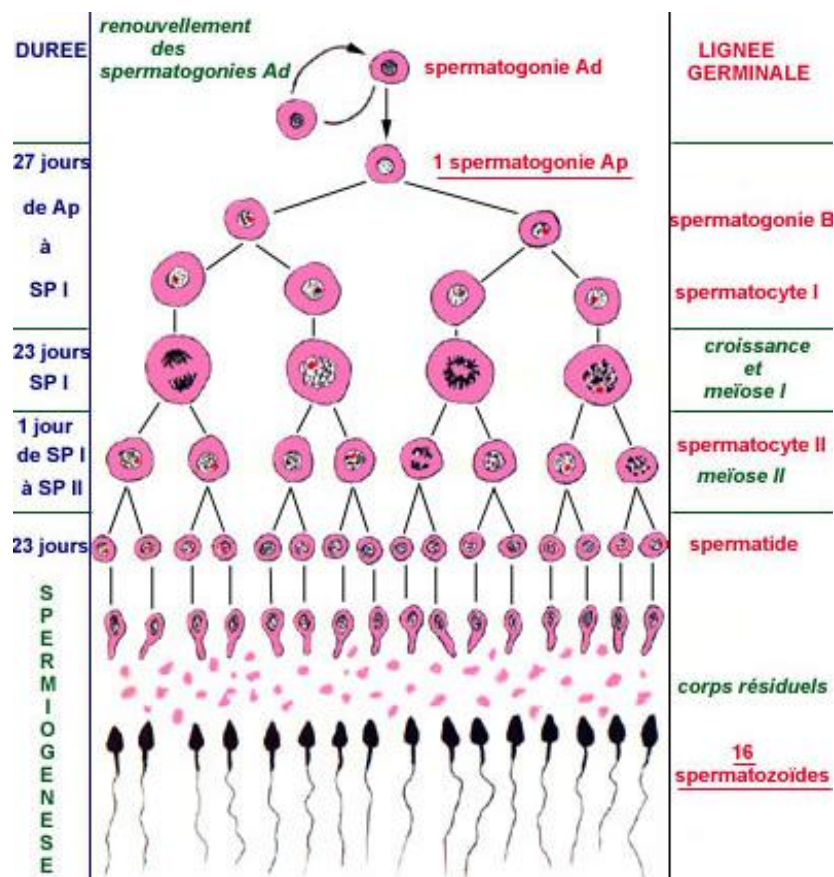
Les **spermatocytes 2** subissent la 2<sup>nde</sup> division méiotique = méiose classique pour devenir des **spermatides**. Ceux-ci restent liés par des **ponts intercytoplasmiques (division cellulaire non complète)**. Les cellules issues d'une même spermatogonie restent donc liées par ces ponts qui permettent une communication intercellulaire en laissant passer des molécules de signalisation (Ca<sup>++</sup>, AMPc, IP3). Le rôle est le même que celui des jonctions communicantes  $\rightarrow$  **permettre la communication et la synchronisation cellulaire**.

## 6. Différenciation = Spermiogénèse

Le spermatide est au départ une  $\Phi$  ronde non polarisée, sa polarisation est acquise au cours de la spermiogénèse. **5 processus** sont nécessaires à l'acquisition des capacités fécondantes :

- **Formation de l'acrosome** : les vésicules du Golgi se regroupent à un pôle définissant le pôle antérieur (le flagelle se développe au pôle opposé). **L'acrosome résulte de la fusion de ces vésicules**. C'est un « **sac bourré d'enzymes** » (protéases : acrosine, hydrolases : acide hyaluronique) recouvrant les **2/3 antérieurs du noyau au niveau de la tête**. Il a 2 parois : membrane acrosomique externe en regard de la membrane cytoplasmique et la membrane acrosomique interne en regard de l'enveloppe nucléaire.
- **Formation du flagelle** : il se développe à partir du **centriole distal au pôle postérieur** de la cellule.
- **Condensation du noyau** : condensation de la chromatine par modification des nucléoprotéines. L'ADN n'est pas libre mais **lié à des histones et des protamines**. Cette hypercondensation permet la protection du matériel génétique paternel contre les agressions d'oxydation qui favorisent les mutations, durant tout son trajet dans les voies excrétrices masculines puis dans le tractus féminin.
- **Formation du manchon mitochondrial** : le spermatozoïde a **peu d'organelles cytoplasmiques**, il ne conserve que quelques mitochondries concentrées autour du flagelle. Celles-ci apportent l'**ATP** donc l'énergie nécessaire au déplacement des spermatozoïdes.
- **Isolement des restes cytoplasmiques** : le spermatozoïde n'a pas besoin de réserves cytoplasmiques donc s'en débarrasse. Ces restes ou corps résiduel, sont **phagocytés par Sertoli**  $\rightarrow$  signal de déclenchement d'une nouvelle vague de spermatogénèse. Sertoli libère des médiateurs

qui stimulent la prolifération et l'entrée en spermatogénèse de nouvelles spermatogonies souches.



Au niveau de la **membrane cytoplasmique de la tête du spermatozoïde**, en regard de l'acrosome, on retrouve des **récepteurs protéiques spécifiques de la zone pellucide** de l'ovocyte de l'espèce correspondante (1 spermatozoïde humain ne reconnaît pas un ovocyte hamster<sup>®</sup>) qui permettent au spermatozoïde de s'attacher au gamète femelle. L'acrosome possède une fonction enzymatique : la **libération d'enzymes permet la digestion des enveloppes entourant l'ovocyte**.

L'acrosome coiffe les 2/3 antérieurs du noyau, il y a donc une zone appelée **cape post-acrosomique** (où le noyau n'est plus recouvert par l'acrosome) au niveau de laquelle se fait la fusion avec la membrane ovocytaire via des protéines de fusion. Le noyau condensé protégé sera injecté dans le cytoplasme ovocytaire ou aura lieu sa décondensation puis l'**amphimixie** (mélange des K maternels et paternels). Le flagelle assure la mobilité. L'**oscilline** est un facteur cytoplasmique injecté par le spermatozoïde dans l'œuf qui **va déclencher une vague calcique au moment de la fécondation**.

## 7. Aspects cinétiques de la spermatogénèse

### a. Rendement

Une spermatogonie souche entraîne la création de 16 spermatozoïdes (50% dégèneront par apoptose).

**Durées à connaître :** 24h = méiose II, 23jours = croissance des spermatocytes I + méiose I, 23jours = spermiogénèse, 27jours = phase de multiplication, 74 jours = durée totale de la spermatogénèse.

Dans un tube séminifère le fonctionnement est **cyclique** mais **désynchronisé**, on a une **production continue**. A un endroit précis du tube, il y a démarrage d'une vague de 74 jours **tous les 16 jours** au niveau de la membrane basale. On a donc des **populations asynchrones** avec **6 combinaisons ou stades possibles**.

### b. Contrôle et régulation de la spermatogénèse

Régulation par communication intercellulaire par gap junctions et ponts inter cytoplasmiques. La **♂ de Sertoli contrôle la spermatogénèse** de 3 façons :

- **Sécrétions de facteurs endocrines** : testostérone et œstradiol
- **Sécrétions de facteurs paracrines** : facteurs de croissance (cKit, GDNF, PLZF assurent la prolifération des ♂ germinales souches)
- **Jonctions communicantes** formées par des connexines entre ♂ de Sertoli et spermatogonies.

Facteurs influençant ou altérant la spermatogénèse :

- **Facteurs nutritionnels** : vitamine B, acide folique et fer sont indispensables à la spermatogénèse. Ce sont des facteurs apportés via la circulation sanguine à travers Sertoli. En cas de carence il peut y avoir des troubles.
- **Facteur vasculaire** : si le testicule est mal vascularisé, ses apports se font mal et on a des troubles de la spermatogénèse.

- Température : la température intrascrotale doit être inférieure de 3 ou 4°C à celle du corps. Dans certaines espèces, pendant l'hiver les testicules remontent, et la température abdominale étant supérieure à celle désirée, la spermatogénèse est freinée.
- Les radiations : les rayons sont délétères car ils atteignent toutes les  $\text{C}$  en division, donc les spermatogonies.
- Facteurs pharmacologiques : des médicaments peuvent altérer la spermatogénèse.
- Facteurs toxiques : PVC, bisphénol A, pesticides... peuvent expliquer la baisse de 2 ou 3% des paramètres du spermogramme observée d'une année sur l'autre dans une population donnée.
- Facteurs infectieux : des virus comme le virus ourlien (donne les oreillons) peuvent avoir une atteinte testiculaire. Si le virus survient à l'âge adulte il provoque une orchite (inflammation des bourses) puis destruction des  $\text{C}$  souches germinales et stérilité.
- Obstruction des voies spermatiques : erreurs chirurgicales lors d'opération d'hermie avec section du canal déférent, ou séquelles d'infections urogénitales  $\rightarrow$  obstacles à l'évacuation des spermatozoïdes.

#### c. Rôle de Leydig dans la spermatogénèse

Cellule endocrine qui **assure la stéroïdogénèse** (comme les  $\text{C}$  ovariennes de la thèque interne, les  $\text{C}$  surrénaliennes et les  $\text{C}$  placentaires). La testostérone est le principal facteur sécrété. **Les  $\text{C}$  de Leydig s'accumulent autour des vaisseaux capillaires**, au sein du tissu conjonctif intratubulaire.

#### ☛ **Pas de spermatogénèse sans testostérone intra-testiculaire !**

Ses organites lui permettent d'assurer la stéroïdogénèse : un RE très développé, un Golgi très développé, des mitochondries à crêtes tubulaires, de grosses gouttelettes lipidiques de cholestérol, caractéristiques des  $\text{C}$  assurant la stéroïdogénèse.

#### d. La stéroïdogénèse

Les protéines **LDL apportent le cholestérol aux  $\text{C}$** . Ces protéines se fixent sur leurs récepteurs situés sur la membrane des  $\text{C}$  de Leydig et larguent le cholestérol qu'elles contiennent. Celui-ci se retrouve dans les gouttelettes lipidiques qui se dirigent vers l'appareil de Golgi ou démarre la stéroïdogénèse. Il y a deux voies essentielles toutes 2 issues du cholestérol (19 atomes de carbones, une fonction OH et une fonction cétone) :

- Voie  $\Delta 4$  qui produit la  **$\Delta 4$ -androstène dione**.

- Voie  $\Delta 5$  qui produit **l'androstenediol**, puis la testostérone.

Dans le testicule la voie  $\Delta 5$  prédomine. Chez la femme les androgènes sont produits à partir de la voie  $\Delta 4$ . Chaque étape de la stéroïdogénèse est assurée par des enzymes dont la synthèse est stimulée par la LH hypophysaire. La LH est polypeptidique et **se fixe sur des récepteurs à la surface des  $\text{C}$  de Leydig** et déclenche un signal intracellulaire :

**Stimulation de l'adénylate cyclase  $\rightarrow$  synthèse d'AMPc  $\rightarrow$  phosphorylation de kinases  $\rightarrow$  transduction du signal par phosphorylations successives  $\rightarrow$  transcription de gènes  $\rightarrow$  synthèse d'AMPc  $\rightarrow$  traduction de protéines  $\rightarrow$  enzymes de la stéroïdogénèse.**

#### e. Sécrétion des androgènes chez l'homme

Chez le fœtus masculin, les taux de testostérone plasmatique **augmentent au 1<sup>er</sup> trimestre**, avec détermination de la gonade indifférenciée au bout de S7 d'aménorrhée. **Forte sécrétion de testostérone au 2<sup>nd</sup> trimestre** par les testicules, permettant la différenciation des organes génitaux internes et externes. **Diminution** de la testostérone circulante au **3<sup>ème</sup> trimestre**. Le **taux est bas à la naissance**.

Dans les 6 premiers mois de la vie, nouvelle vague de testostérone dont l'importance est capitale, cette vague explique l'érection qu'ont certains nourrissons. **Entre 6 mois et 7-8 ans, il n'y a pas de production de testostérone**. A la puberté, il y a activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire qui entraîne un relargage de testostérone dans la circulation sanguine qui va agir sur Sertoli et stimuler la prolifération des  $\text{C}$  souches germinales.

#### f. Mode d'action de la testostérone

Hormone **stéroïde lipophile** qui diffuse de manière passive à travers les membranes cellulaires. Elle se lie à un récepteur intra cytoplasmique (le + souvent) ou intranucléaire. Le récepteur à la testostérone est spécifique et fait partie (idem que les récepteurs à la DHT ou à l'œstradiol) de la famille des récepteurs nucléaires. Une fois l'hormone liée à son récepteur, le complexe hormone-récepteur se fixe sur une partie spécifique du gène cible  $\rightarrow$  élément de réponse à l'hormone.

**Il y a stimulation de l'ARN polymérase entraînant une stimulation de la transcription du gène  $\rightarrow$  ARN protéines**. Après avoir lié son ligand, le récepteur est donc considéré comme un facteur de transcription régulant la transcription des

gènes cible. Ex : au niveau des muscles, le complexe récepteur-testostérone stimule la transcription de gènes induisant une prolifération des myocytes.

A l'âge adulte la testostérone circule dans le sang en se liant à des protéines porteuses : **albumine et SHBG ou TEBG**, plus spécifiques. La fraction libre active de l'hormone qui traverse les membranes et se fixe à son récepteur intracellulaire n'est que de **2%**.

**Variations des taux circulants de testostérone** : le taux moyen est de **4 à 8 µg/L** chez l'homme adulte. Il existe des variabilités interindividuelles. Chez un même individu les variations sont fonction de l'âge (les taux chutent avec l'âge), en fonction de l'heure de la journée (pulsatilité) et de la sensibilité au stress.

#### g. Rôle des androgènes

- **Différenciation sexuelle** : développement du canal de Wolff (disparu en cas d'absence de testostérone) + développement des caractères sexuels primaires (voies excrétrices et organes génitaux externes) + différenciation sexuelle du cerveau.
- **Maturation pubertaire** : développement des caractères sexuels secondaires (premier signe = augmentation de la taille des testicules, aussi modification des OGE, la pilosité, la voix...)
- **Maintien des caractères sexuels secondaires**
- **Contrôle de la spermatogénèse**
- **Régulation de l'épididyme et des glandes annexes** (vésicules séminales et prostate) dont la sécrétion est androgéno-dépendante.
- **Métabolisme lipidique** : les hommes ont un cholestérol + élevé que les femmes (jusqu'à la ménopause) ce qui augmente le risque d'infarctus chez l'homme avant 50 ans.

#### 8. Principales hormones stéroïdes sexuelles

Dans les 2 sexes les ☿ endocrines des gonades sécrètent d'abord des androgènes. Ceux-ci sont soit transformés par la **5α-réductase** en **di hydro-testostérone (DHT)**, soit en **œstradiol** par **l'aromatase**. ☼\* **Testostérone, DHT et œstradiol existent donc dans les 2 sexes !**

##### a. Action de l'aromatase

Elle est exprimée au niveau du **foie + testicule + os + cerveau + tissu graisseux**. Une fois la testostérone aromatisée en œstradiol, l'homme voit plusieurs de ses fonctions contrôlées par les « hormones féminines ».

##### b. Action de la 5α-réductase

Exprimée dans plusieurs organes : surtout la peau avec les follicules pilo-sébacés, les organes génitaux externes, le cerveau... Les ☿ l'exprimant possèdent en général des récepteurs nucléaires à cette DHT.

#### 9. Conséquences et modes d'action de la testostérone

La **testostérone est sécrétée par les ☿ de Leydig** puis transportée via le plasma vers les organes cibles. Elle possède « 3 modes d'action » : les ☿ cibles peuvent exprimer des récepteurs à la **testostérone** (*muscles lisses et striés, cerveau...*) à la **DHT** (*peau, hypothalamus, hypophyse, appareil génital...*) ou aux **œstradiols** (*cerveau, tissu adipeux, peau...*).

##### a. Symptômes du déficit androgénique chez l'homme vieillissant

Diminution de la libido + troubles de l'érection + dépression de l'humeur + asthénie physique et psychique + diminution de la masse et force musculaire + augmentation de la masse grasse (parfois **gynécomastie** car le TA exprimant l'aromatase, il y a augmentation du taux d'œstradiol, or les seins poussent en fonction du rapport œstradiol sur testostérone) + réduction de la pilosité à topographie masculine + réduction du volume et de la consistance des testicules par perte de stimulation de la spermatogénèse par la testostérone donc diminution du diamètre des tubes séminifères + anémies (diminution de l'érythropoïèse) + fractures (ostéoporose car minéralisation osseuse contrôlée par les œstrogènes dans les 2 sexes).

#### 10. Effets des œstrogènes chez l'homme

Le taux d'**œstrogènes** circulant **chez l'homme** est non négligeable ➔ **10 à 30 ng/L**, presque comparable à celui d'une femme en début de cycle menstruel (30 à 50 ng/L). Le taux de testostérone est lui, **10 fois supérieur chez l'homme** que chez la femme. Très fortes concentrations d'œstradiol chez l'homme au niveau de la **veine spermatique** (récolte le sang des testicules). Cet œstradiol est donc produit de **façon privilégiée au niveau du testicule**, bien que l'aromatase soit ubiquitaire.

##### a. Rôle des œstrogènes chez l'homme

Différenciation sexuelle + maturation osseuse (dans les 2 sexes, les œstrogènes permettent la soudure des cartilages de conjugaison qui stoppent la croissance, ainsi un déficit en aromatase est observé chez les enfants qui ne cessent de grandir) + minéralisation osseuse (capital osseux max vers 18-20 ans puis régresse) + contrôle gonadotrope (comme testostérone, œstradiol exerce un

rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH) + fertilité (œstrogènes nécessaires à la spermatogénèse, si mutation de l'aromatase → spermogramme altéré et hypofertilité) + comportement sexuel + métabolisme glucido-lipidique + protection ♥ vasculaire (risque d'infarctus...).

**La balance androgène/œstrogène est importante dans le développement des 2 sexes.** Les déséquilibres sont à l'origine de gynécomasties, de cryptorchidie (trouble de la migration du testicule vers sa bourse), de troubles cardio-vasculaires...

### 11. Différenciation sexuelle du cerveau

Deux périodes spécifiques :

- **Période organisatrice du SNC** : très précoce, précise : fœtale et post natale immédiate. Elle est **irréversible**. La testostérone, les œstrogènes et la DHT (voire progestérone) y jouent un rôle. Toute perturbation du taux d'une de ces hormones durant cette période provoque de façon irréversible une anomalie de la différenciation sexuelle du cerveau. 🌟\* **Les œstrogènes ont un rôle important dans le développement du cerveau masculin !** (Il n'est pas impossible que les problèmes d'identités sexuelles, **pas d'attirance sexuelle**, soient liés à des problèmes durant cette période).
- **Période activatrice** : plus tardive, **dépendante des androgènes, réversibles** en fonction des taux hormonaux. Elle concerne la libido, l'érection, l'orgasme.

#### a. Régulation de la spermatogénèse

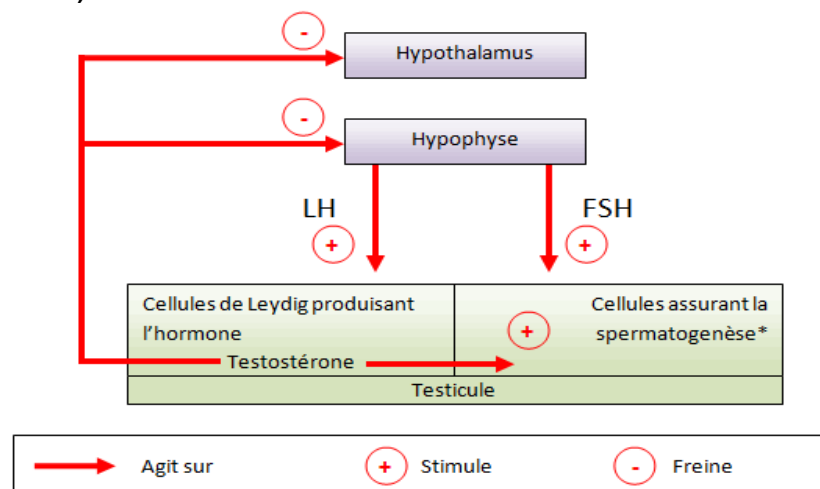
Régulée de 3 façons :

**Endocrine** : communication endocrine = sécrétion d'une substance par une Ç, cette substance est transportée par le sang vers un organe possédant des récepteurs spécifiques de celle-ci. Elle est **assurée par les hormones hypophysaires**. **LH** stimule **Leydig** et contrôle donc la sécrétion de testostérone, **FSH** contrôle **Sertoli**. L'hypophyse contrôle donc la spermatogénèse via ces 2 hormones.

**Paracrine** : ici les 2 Ç (celle sécrétant et celle recevant) appartiennent au même organe. Elle nécessite des facteurs produits par les Ç de Leydig, de Sertoli, ou par les Ç germinales qui permettent la communication intercellulaire intra-testiculaire.

Facteur le + important → testostérone, sécrétée par Leydig, qui stimule Sertoli ! 🌟\* **Pas de spermatogénèse sans stimulation de Sertoli par testostérone et FSH !**

**Communication intercellulaire jonctionnelle** : via les gap-jonctions = jonctions communicantes. Ce sont des canaux établis entre **les Ç de Sertoli** qui permettent de coordonner la spermatogénèse dans un microenvironnement du tube séminifère. On les trouve également entre **Sertoli et spermatogonies** ou **spermatocytes 1**. 🌟\* **La communication entre les Ç de Sertoli et les Ç germinales post-méiotiques se fait par des jonctions adhérentes (≠ des canaux !)**



Régulation autocrine (**PAS un mode de régulation de la spermatogénèse !**) : la Ç sécrète une substance qui se fixe sur un récepteur de cette même Ç ! Cas de l'œstradiol et de Sertoli ou encore des Ç de la granulosa (dans l'ovaire) toujours avec Sertoli.

#### b. Régulation hypothalamo-hypophysaire-gonadique

**Niveau hypothalamique** : la puberté débute lorsque l'éminence médiane (partie de l'hypothalamus) commence à sécréter la **GnRH**, une neurohormone. Il s'agit d'un peptide court sécrété dans la circulation porte entre l'hypothalamus et l'hypophyse (appelé système porte de Popa) de façon **pulsatile** et **intermittente**. On a un pulse de GnRH environ toutes les 60 à 90 minutes. **La GnRH contrôle les sécrétions hypophysaires de FSH et de LH.**

Elle assure la transmission entre un système neuronal et un système endocrinien. C'est la fréquence des pulses de GnRH qui détermine la sécrétion hypophysaire :

- **Sécrétion pulsatile absente** → pas de LH ni de FSH
- **Sécrétion faible (un pour 3 heures)** → uniquement FSH
- **Sécrétion augmentée (toutes les 2 heures ou moins)** → LH et FSH
- **Sécrétion très élevée (femme avant ovulation)** → beaucoup de LH.

A la naissance existe une sécrétion pulsatile de GnRH, donc de LH et de FSH, ainsi de testostérone également durant les 6 premiers mois. Après ces mois-ci l'hypothalamus se met au repos, la sécrétion de GnRH est freinée jusqu'au début de l'adolescence. Vers 9-10 ans le frein est levé, il y a apparition progressive de la sécrétion pulsatile de GnRH. D'abord uniquement la nuit avec un pulse/3heures, puis fréquence et amplitudes augmentent.

☛ **L'apparition de la sécrétion pulsatile intermittente de GnRH est donc le déclencheur de la puberté dans les 2 sexes car l'hypophyse humaine n'est pas sexuellement différenciée ! Le maintien de la fonction testiculaire adulte nécessite le maintien de cette sécrétion pulsatile de GnRH !**

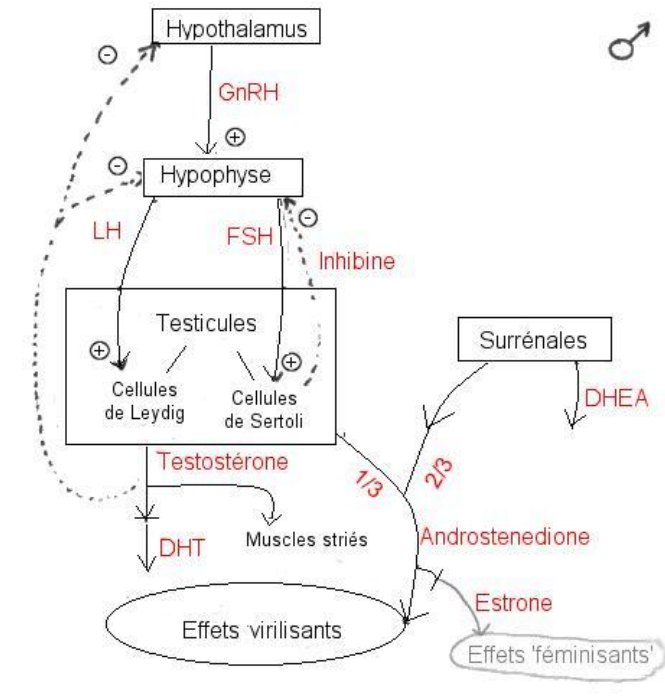
**Niveau hypophysaire** : il existe des  $\text{C}$  spécialisées au niveau de l'hypophyse antérieure → les  $\text{C}$  **gonadotropes**. Elles sécrètent de la FSH et de la LH. (La même  $\text{C}$  sécrète donc FSH et LH). Si on déconnecte ces  $\text{C}$  de l'hypothalamus, il y aura uniquement sécrétion de FSH → **ces  $\text{C}$  doivent être soumises à la sécrétion pulsatile de GnRH pour pouvoir sécréter la LH**. Cette sécrétion de FSH et de LH suit donc les variations de celle de GnRH : élevée pendant les 6 premiers mois, basse durant l'enfance, augmentée à la puberté ! L'augmentation de la sécrétion de LH (sous l'effet de la sécrétion pulsatile de GnRH) stimule les  $\text{C}$  de Leydig et entraîne donc une augmentation du taux de testostérone. C'est cette augmentation de testostérone qui est responsable des premiers signes de maturation pubertaire. Le premier de ces signes est **l'augmentation de la taille des testicules** (mesurée par un orchydométrètre).

→ **Puberté = mise en route de la sécrétion pulsatile de GnRH par l'éminence médiane** → apparition de sécrétion de LH par les  $\text{C}$  gonadotropes hypophysaires (qui ne sécrétaient jusqu'à présent qu'un peu de FSH) → stimulation de la  $\text{C}$  de Leydig → augmentation de la testostérone → augmentation de la taille des testicules.

**Niveau testiculaire** : LH stimule Leydig et donc la **stéroïdogénèse leydigienne** (production de testostérone). La testostérone et son aromatisation en œstradiol vont exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH. La FSH stimule Sertoli et contrôle donc la **spermatogénèse**. Sertoli, en réponse à la stimulation de FSH, sécrète de l'inhibine qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH

(œstradiol aussi, mais léger). ☛ **Sertoli est la seule  $\text{C}$  de l'organisme à avoir des récepteurs à la FSH !**

### c. Rétrocontrôles



L'environnement peut agir sur le cortex cérébral qui va sécréter des neurotransmetteurs, qui eux-mêmes vont stimuler l'activité sécrétoire de l'hypothalamus. Les  $\text{C}$  germinales ont besoin des productions leydigiennes et sertoliennes pour être stimulées et s'engager dans la spermatogénèse. **Testostérone et inhibine** sont à la fois des facteurs **endocriniens** (responsables de rétrocontrôles via la circulation générale) et

**paracrines** (stimulation des  $\text{C}$  germinales au sein du testicule dans le tube séminifère). **Pas de spermatogénèse sans testostérone !!** (Inverse possible).

### d. Effets du cortex et de l'environnement

L'éminence médiane est reliée à des neurones issus des différentes zones du cerveau qui contrôlent son fonctionnement. Il existe de nombreuses substances modulant la sécrétion de GnRH par action sur les centres supra-hypothalamiques : la **mélatonine** (sécrétée par l'hypophyse et dont le rôle est moins important chez l'homme que chez les autres mammifères), des **neuropeptides** (GABA ...) les **stéroïdes sexuels**, la prolactine. La **prolactine** inhibe la sécrétion de GnRH, en particulier chez la femme (en cas d'adénome hypophysaire à prolactine chez

l'homme, il y a diminution de la testostérone et stérilité). La GnRH est relarguée directement dans le système porte de Popa (entre hypothalamus et hypophyse) sa concentration dans le sang périphérique est donc très faible.

## 12. Régulation paracrine

Cette régulation est indissociable de la régulation endocrine → la régulation endocrine contrôle la régulation paracrine, qui contrôle la spermatogénèse.

### a. Les cellules

Les 3 acteurs principaux sont Leydig + Sertoli +  $\varnothing$  germinales. Elles **communiquent entre elles par des facteurs paracrines**. Il existe là encore un rétrocontrôle (communication de Leydig à Sertoli aux  $\varnothing$  germinales mais aussi dans le sens inverse). Il existe un 4<sup>ème</sup> type de  $\varnothing$  → les  **$\varnothing$  péritubulaires myoïdes**. Il s'agit de  $\varnothing$  musculaires qui entourent les tubes séminifères et peuvent sécréter des facteurs paracrines participant au contrôle du fonctionnement de ces tubes. De par leur localisation elles peuvent moduler le passage des facteurs provenant de la circulation générale vers les tubes.

### b. Les facteurs

**Les hormones gonadotropes régulent la production, par Sertoli et Leydig, des facteurs paracrines.** En particulier pour Sertoli, la sécrétion de facteurs de croissance ou cytokines. Ce sont ces **cytokines** qui vont **stimuler les différentes étapes de la spermatogénèse** (méiose, différenciation, prolifération ou apoptose). **Il n'y a pas de récepteurs à la testostérone ni à la FSH sur les  $\varnothing$  germinales.**

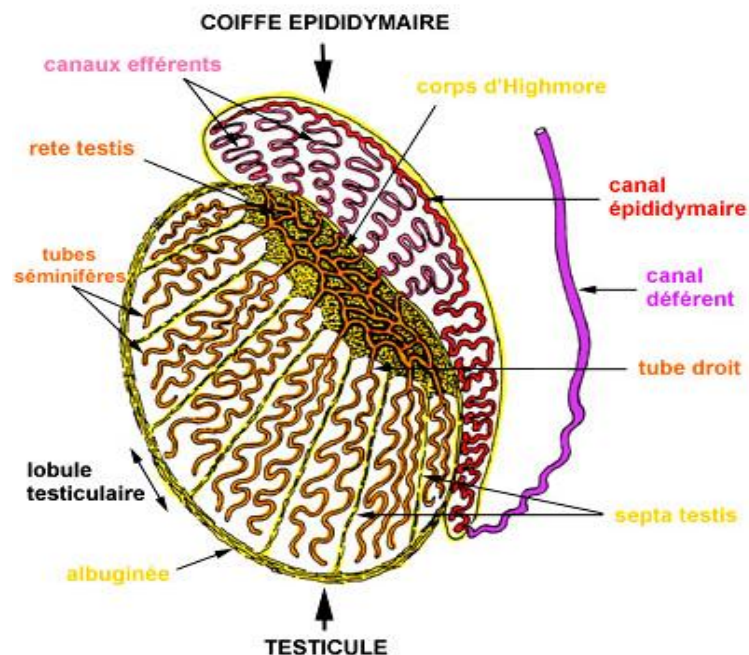
De nombreux facteurs de croissance stimulent la spermatogénèse, en particulier sa 1<sup>ère</sup> étape → la **prolifération des spermatogonies souches**. Le facteur le plus important stimulant cette prolifération est le **GDNF sécrété par Sertoli, responsable de l'auto-renouvellement des  $\varnothing$  souches** (maintient le stock de  $\varnothing$  germinales adultes). On trouve aussi :

- **TGF $\beta$  et inhibine** qui **freinent** cette prolifération.
- IGF1,  $\beta$ FGF, SCF, IL1 voire le TGF $\alpha$  qui la stimulent.

## 13. L'épididyme

Glande sexuelle annexe qui coiffe le testicule. Elle collecte les sécrétions issues du rete testis (anastomose en filet qui connecte les productions des différents tubes séminifères). Il s'agit d'un canal excréteur sensible aux androgènes et aux œstrogènes. Ses  $\varnothing$  ont un aspect d'épithélium glandulaire exocrine et produisent

des éléments qui modifient la composition du liquide séminal ainsi que certains aspects des spermatozoïdes → c'est la **maturation épидидymaire**.



Les **spermatozoïdes à la sortie du testicule** (donc avant leur transit dans l'épидидyme) ne **sont pas féconds** ! Ils ne le seront qu'après avoir traversé cette glande au cours de la maturation épидидymaire. Celle-ci est constituée de nombreux événements :

- Evacuation des restes cytoplasmiques
- Condensation des noyaux complétée
- Mise en place définitive du manchon mitochondrial
- Acquisition de la mobilité sinusoïdale : **avant la maturation les spermatozoïdes ont un trajet rectiligne**. Leur chance de rencontrer l'ovocyte une fois dans l'ovaire est donc mince. Elle augmente au cours de la traversée de l'épидидyme grâce à la sécrétion de certains facteurs (**FMP**) qui **permettent l'acquisition de la mobilité sinusoïdale**.
- Modifications membranaires
- **Décapacitation** : des facteurs sécrétés par l'épидидyme s'adsorbent aux spermatozoïdes (se collent à la membrane). Ils sont décapacitants et seront éliminés pendant la traversée des voies génitales femelles, au

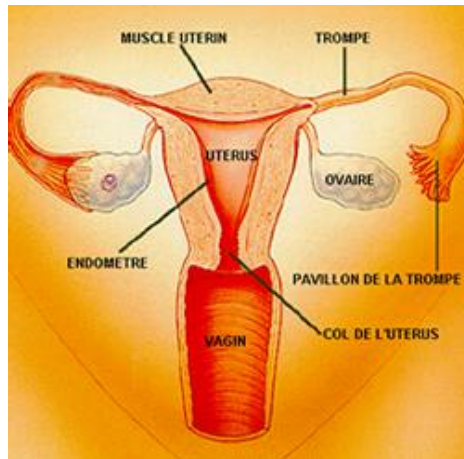
cours de la capacitation. **Ce n'est qu'à ce moment là que le spermatozoïde aura acquis de façon définitive son aptitude à féconder.**

## L'Appareil Génital Féminin

### 1. Différences avec le masculin

L'organisme féminin est le siège de la fécondation, de l'implantation, de la différenciation et de la croissance de l'embryon. Il assure l'accouchement (=parturition) et possède une fonction nourricière (allaitement).

La fonction de reproduction féminine est **cyclique, intermittente** et **limitée dans le temps**. Elle est programmée **avant la naissance** par un nombre de  $\text{C}$  germinales fixe qui ne se multiplie plus à partir de **M7** de la vie intra-utérine. Ce stock de  $\text{C}$  germinales détermine la durée de l'activité génitale à l'âge adulte. L'arrêt de cette activité est la **ménopause** et survient vers 51-52 ans. **La fonction de reproduction féminine s'arrête en réalité avant cela**, ainsi après 43 ans les grossesses sont exceptionnelles. Dans le **sexe masculin**, la fonction de reproduction se **poursuit longtemps et diminue lentement**.



### 2. Embryologie

#### a. Différenciation de la gonade

Les spermatozoïdes sont déposés dans le vagin au cours de l'éjaculation, puis le **col utérin les filtre**, ne retenant que ceux qui sont mobiles et bien constitués, grâce à sa sécrétion de **glaires cervicales**. La cavité utérine permet la montée des spermatozoïdes qui se reposent dans les **cryptes de la muqueuse utérine** et sont relargués par **vague successive** vers la trompe. La **cavité utérine permet l'implantation** embryonnaire. C'est dans la trompe que la fécondation a lieu, le **1/3 externe** précisément. Le **pavillon de la trompe capte l'ovocyte** lorsqu'il est expulsé au moment de l'ovulation.

La **gonade indifférenciée** se constitue vers **S4**. Puis, si l'embryon a un KY donc un gène SY, les  $\text{C}$  mésenchymateuses de la gonade se différencient en  $\text{C}$  de Sertoli. Sinon le **foetus est 46XX**, la gonade continue à se développer sur le mode indifférencié **jusqu'à S8**. Dès **S8**, les **gonocytes** issus **des  $\text{C}$  germinales primordiales** envahissent la gonade indifférenciée. Les **cordons sexuels se détachent de l'épithélium coelomique** et vont dégénérer dans la **partie centrale** de la gonade (= portion médullaire, dans laquelle se développent des vaisseaux, nerfs et vaisseaux lymphatiques). Les cordons sexuels se concentrent dans la partie périphérique appelée **partie corticale**. Ils sont ensuite **envahis par les gonocytes** (qui deviennent ovogonies) et sont alors appelés **cordons de Valentin Pfluger** au sein d'une gonade désormais **différenciée**.

A **S15**, le **centre de la gonade** (maintenant ovaire) ne contient **ni  $\text{C}$  germinales, ni vestiges des cordons sexuels**. A sa **périphérie** on trouve les **follicules primordiaux**, constitués d'ovogonies qui ont démarré leur 1<sup>ère</sup> division méiotique et qui sont bloquées au stade terminal de sa prophase, stade diacinèse. **Ces follicules primordiaux constituent l'unité de base de l'ovaire**. Ainsi dans le sexe féminin, dès **S15 on a des ovocytes de 1<sup>er</sup> ordre** (**♂**) **bloqués au stade diacinèse**. La **méiose démarre donc très précocement** et est **discontinue**, contrairement à l'homme.

#### b. Follicule primordial

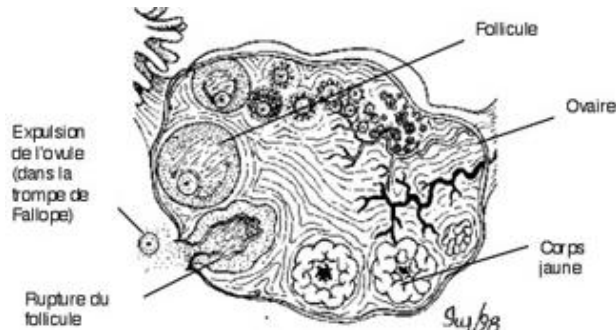
Unité fonctionnelle de base de l'ovaire. Il **contient des ovocytes de 1<sup>er</sup> ordre bloqués en prophase (diacinèse)**, leurs **K** sont donc **décondensés** ( $\neq$  du sexe masculin), ce qui les expose à une **grande fragilité**. Chaque ovocyte est entouré **d'une seule couche de  $\text{C}$  aplaties**, ce sont des  $\text{C}$  mésenchymateuses qui se sont spécialisées  $\rightarrow$   **$\text{C}$  folliculeuses** (= futures  $\text{C}$  de la granulosa). Elles seront les équivalents des  $\text{C}$  de Sertoli chez l'homme, soit les chefs d'orchestre de la folliculogénèse et de l'ovogénèse. A la naissance dans la gonade, toutes **les  $\text{C}$  germinales féminines sont au même stade** ( $\neq$  du mâle !). La plus grande partie évolue vers l'**atrésie** mais certaines participeront au développement folliculaire du cycle menstruel à partir de la puberté.

Dans le sexe féminin, le canal de Wolff régresse par absence de testostérone. En revanche, le canal de Muller se développe car il n'y a pas d'AMH ! Les deux **canaux de Muller fusionnent dans leur partie terminale** pour donner l'**utérus** et le **1/3 interne du vagin**. Les 2/3 externes formant la plaque vaginale ou bulbe vaginal proviennent du **sinus uro-génital** et sont **d'origine épithéliale**. Les **canaux de Muller** donneront aussi naissance à la **trompe** et à son **pavillon**.

### 3. Fonction ovarienne

Les **Ç germinales féminines sont au sein des follicules**. Ceux-ci vont contrôler, protéger et assurer le développement de la Ç germinale.

Les **follicules** ne se trouvent **que dans le cortex**, le hile permet l'arrivée des vaisseaux sanguins. Dans un ovaire et chez une femme en période d'activité génitale on peut retrouver : des **follicules en croissance**, des **follicules murs** ou préovulatoire (12 ou 13J de cycle.



On peut trouver des **follicules primaires** formant la réserve ovarienne, des **follicules atrétiqes**, et même un **corps jaune**, issu de la transformation du follicule après l'ovulation (jaune car rempli de **cholestérol** et produit la **progestérone**).

#### 4. Ovogénèse

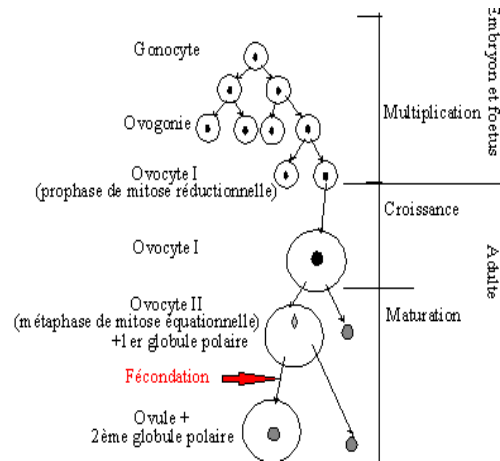
Phénomène **discontinu** depuis **la vie fœtale jusqu'à la ménopause**.

##### a. Méiose

Prolifération ou multiplication très précoce et s'arrête avant la naissance, maturation ou méiose **discontinue**, **croissance +++** (ovocyte plus grosse Ç de l'organisme), et la différenciation est nulle.

##### b. Division asymétrique

La division cellulaire est **asymétrique** afin d'obtenir une **Ç volumineuse qui garde tout le cytoplasme**.



C'est nécessaire car avant que l'embryon s'implante (environ J7) il est à l'air libre dans le liquide utérin et va **survivre grâce aux réserve d'ARN** accumulées par l'ovocyte, qui vont permettre la synthèse de protéines. On a donc **formation au cours de chacune des 2 divisions méiotiques, d'un globule polaire** : Ç strictement **équivalente sur le plan des K à l'autre**, mais **sans cytoplasme** et qui va **dégénérer**. Le **1<sup>er</sup> globule polaire** se situe **sous la zone pellucide de l'ovocyte**. Le **2<sup>nd</sup>** permet, en FIV de **s'assurer que l'ovocyte II a été fécondé** → il n'est **là que si la méiose a repris et que la fécondation a bien eu lieu**. Ainsi le nombre de Ç germinales est très faible, on obtient **une seule Ç mature par méiose** (≠ de la spermatogénèse !)

##### c. Différents blocages

###### • PROPHASE 1

À **M7**, **l'ovogonie démarre sa méiose** et donne un ovocyte qui se bloque en diacinèse de prophase 1. Ce blocage peut durer jusqu'à 40 ans, **l'ovocyte ne reprendra sa méiose que si son follicule est incorporé dans le stock de follicules participant au développement d'un cycle menstruel et qu'il subit le pic de LH ovulatoire** (plusieurs follicules recrutés pour chaque cycle mais un seul subira le pic de LH et arrivera à maturation complète).

###### • METAPHASE 2

Suite au pic de LH, un ovocyte 1 va pouvoir compléter sa méiose 1 et permettre la production d'un **1<sup>er</sup> globule polaire** mais surtout d'un **ovocyte 2, qui de nouveau se bloquera en métaphase de méiose 2** ! C'est seulement si l'ovocyte 2 est **fécondé par un spermatozoïde** qu'il pourra reprendre et terminer sa méiose. **Seuls les ovocytes fécondés effectuent une méiose complète** !

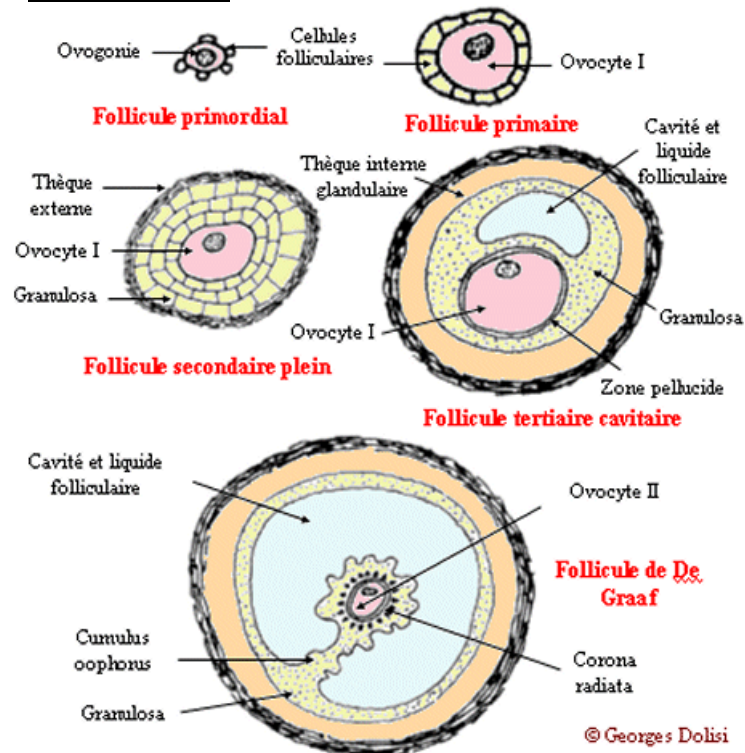
##### d. Evolution du nombre d'ovocytes

Stock de **Ç germinales maximal à M7**, avec environ **7 millions** de Ç (ovocytes 1). À la **naissance**, environ **1 million**. Au **début de la puberté** on est à **400 000** et seulement **400 à 500 seront utilisés pour des cycles menstruels** et arriveront à maturation (ovocyte fécondable). À la **ménopause** on est voisin de **0** ! Les autres (**99%**) **s'atrécient par apoptose**, et le fait qu'il y ait grossesse ou prise de contraceptif n'y change rien. **Cette atrésie commence au 7<sup>ème</sup> mois** et se poursuit jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de Ç, y compris pendant l'enfance malgré l'absence de stimulation par les gonadotrophines de l'ovaire et de cycle menstruel.

##### e. Ovogénèse VS Spermatogénèse

	Spermatogénèse	Ovogénèse
<b>GAMETES</b>	Différenciées +++, mobiles, pauvres en cyto, $\text{C}$ isolées, maturation nucléaire (méiose) complète.	Non différenciées, immobiles (mvnt des liquides), cyto +++ surtout ARN, enveloppées, maturation nucléaire incomplète discontinue.
<b>CINETIQUE</b>	Durée brève, 1 spermatocyte donne 4 gamètes, pool de spermatogonie renouvelé, nb de gamète +++, production permanente après puberté, production régulière.	Durée longue +++ (40-45 ans), 1 ovocyte donne 1 gamète mature (au mieux), pool d'ovogonies fixe, nb de gamètes faible, production limitée (puberté à ménopause), production cyclique.

## 5. Folliculogénèse



Elle permet par des processus de croissance, maturation et différenciation, la **maturation de l'ovaire** (compétence méiotique et compétence au développement), et la **stéroïdogénèse** qui permet la **préparation du tractus génital féminin** à la fécondation, à la nidation, à la gestation et à l'allaitement.

☞  **$\text{C}$  folliculeuse +  $\text{C}$  folliculaire +  $\text{C}$  de la granulosa +  $\text{C}$  du cumulus proliger +  $\text{C}$  de la corona radiata sont des  $\text{C}$  de même origine et équivalentes avec quelques différences de spécialisation.**

### a. Follicule primaire

Après la puberté, les follicules primordiaux se transforment en follicules primaires. Ils restent à l'**état quiescent** et représentent la réserve ovarienne à l'intérieur de laquelle vont être puisés les follicules pour la préparation de chaque nouveau cycle menstruel. **L'ovocyte est toujours bloqué en prophase 1**. Les  $\text{C}$  folliculeuses sont cubiques et leur nombre augmente. Apparition d'une membrane basale autour des  $\text{C}$  folliculeuses  $\rightarrow$  **membrane de Slavjanski**. Elle a un rôle de protection et de filtre, les **vaisseaux sanguins ne peuvent pas la pénétrer** ! Elle sera **rompue lors de l'ovulation** (☞ **PAS fécondation** !)

### b. Follicule secondaire

Stade suivant, lorsqu'un follicule a été recruté pour préparer un cycle. **L'ovocyte est toujours bloqué en prophase 1**. **Importante prolifération des  $\text{C}$  folliculaires** (ex-folliculeuses et futures granulosa☺) dont le nombre est désormais proche **du million**.

### c. Follicule secondaire pré-antral

**Stade du follicule 3 mois avant l'ovulation**. Il pourra être sélectionné pour poursuivre sa maturation folliculaire et arriver au stade préovulatoire. **L'ovocyte 1 est toujours bloqué en prophase 1** mais est désormais entouré de la **zone pellucide**  $\rightarrow$  matrice extracellulaire (PAS membrane) faite de **glycoprotéines** enchevêtrées qui protège l'ovocyte jusqu'aux premiers stades du développement embryonnaire.

#### • CELLULES DE LA GRANULOSA

Volumineux massif de  $\text{C}$  de la granulosa (ex-folliculeuses), unies entre elles par des **GAP-jonctions** afin de coordonner leurs activités.

#### • CELLULES DE LA THEQUE

Séparées des  $\text{C}$  de la granulosa par la membrane de Slavjanski, des  $\text{C}$  **épithélioïdes** se sont différenciées pour former les  **$\text{C}$  de la thèque interne**. Ce sont elles qui **assurent la stéroïdogénèse** (donc équivalents de Leydig chez l'homme) **en réponse à LH**. Elles fabriquent les **androgènes**, le plus synthétisé étant le  **$\Delta 4$  androstène dione** qui sera transformé en testostérone puis aromatisé en œstradiol. Ces stéroïdes vont être relargués dans la circulation (possible car nous sommes à l'extérieur de la membrane de Slavjanski, imperméable aux vaisseaux sanguins). A la **périphérie** de ces  $\text{C}$  se trouvent celles de la **thèque externe**. Elles sont **mésenchymateuses peu différenciées**, sans fonction endocrinienne précise, mais **régulent le fonctionnement du follicule (contraction des myofibroblastes)**.

Dans ce **follicule secondaire pré-antral** sont donc mis en place 3 types cellulaires principaux du follicule :  **$\text{C}$  germinale au centre +  $\text{C}$  de la granulosa** (chef d'orchestre) **équivalent de Sertoli +  $\text{C}$  endocrinienne de la thèque interne** (équivalent de **Leydig**). Les moyens de communication entre elles sont nombreux, **jonctions communicantes**, cytokines, facteurs de croissance, équivalents à ceux du testicule.  **$\text{C}$  de la granulosa et de la thèque interne sont des  $\text{C}$  somatiques !**

#### **d. Follicule secondaire antral**

**Autour des  $\text{C}$  de la granulosa** se crée une cavité : **cavité antrale**. A l'intérieur se trouve le **liquide folliculaire** qui contient des sécrétions des  $\text{C}$  de la granulosa, hormones, stéroïdes, cytokines...

#### **e. Follicule tertiaire ou préovulatoire de De Graaf**

**La femme étant mono-ovulante, un seul follicule par cycle atteint ce stade.** On peut le trouver dans un ovaire au 12<sup>ème</sup> ou 13<sup>ème</sup> jour du cycle. Il mesure **17 à 21 mm** et fait saillie sous l'épithélium ovarien à cause de **l'importante taille de sa cavité** et de l'abondance du liquide folliculaire (**jusqu'à 7ml**). **L'ovocyte est toujours bloqué en prophase 1**. Il est entouré par un massif de  **$\text{C}$  de la granulosa un peu plus spécialisées que les autres** →  **$\text{C}$  du cumulus proliférer** avec lesquelles il sera expulsé lors de l'ovulation.