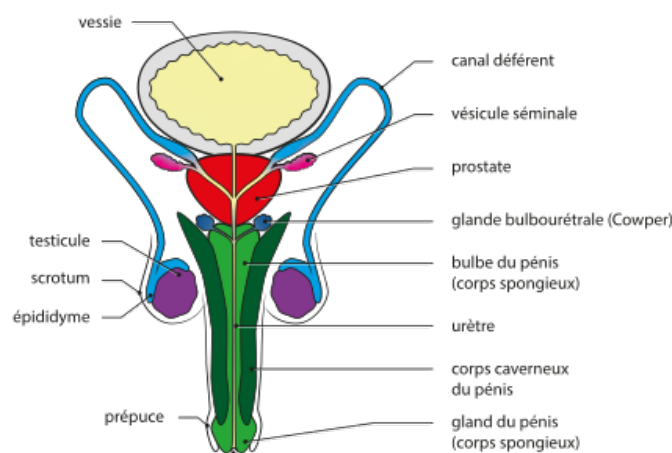


Appareil Génital Masculin

I/ Description anatomique

On considère que l'AGM a **4 parties anatomiques**:

- **Les testicules** : c'est un organe double qui est contenu dans les bourses. Le testicule va avoir 2 fonctions majeures:
 - **La production de gamètes**: la fonction **exocrine** du testicule
 - **La sécrétion d'hormones**: la fonction **endocrine** du testicule
- **Un système de canaux pairs** (retrouvés de chaque côté, à droite et à gauche, qui se trouvent juste à côté du testicule): Canaux efférents, Épидидyme, Canal déférent, Canal éjaculateur qui arrive directement dans l'**urètre** qui sera donc l'**écoulement terminal du sperme**.
- D'autres **glandes exocrines**, (qui sont associées à ce canal éjaculateur). Finalement, l'urètre est considéré comme un milieu extérieur et donc ces glandes exocrines vont relarguer des substrats au niveau de ces canaux éjaculateurs. Ce sont principalement les **vésicules séminales** et la **prostate** qui vont être le constituant majeur du liquide spermatique/séminal, qui est un fluide qui va servir de support nutritionnel aux spermatozoïdes mais également de lubrifiant naturel.
- **La verge ou le pénis** : qui permet l'accouplement. Dans le pénis, il y a également des glandes bulbo-urétrales qu'on appelle des glandes de Cowper qui vont permettre d'accroître la **lubrification** de l'urètre et permettre le passage du liquide spermatique.



II/ Ontogenèse de l'appareil génital masculin

Développement embryologique de cet appareil reproducteur mâle : tout commence très tôt dans la vie embryonnaire. Au moment de la **fécondation le sexe génétique** est déterminé :

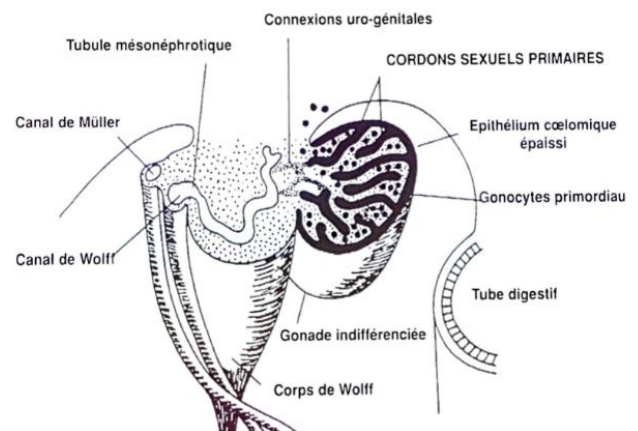
- Soit 46 XX (*femme*)
- Soit 46 XY (*homme*)

A/ La gonade primitive indifférenciée

Autour de la 4e ou 6e semaine de grossesse apparaît la **gonade primitive indifférenciée** qui est totalement **bipotente** c'est à dire qu'elle peut donner soit un ovaire, soit un testicule. À partir de la 5e semaine de vie la **différenciation** de cette gonade débute par une **cascade moléculaire**, donc spontanément, la gonade peut être orienté soit dans le sexe masculin, soit dans le sexe féminin et tout dépend de la cascade moléculaire qui sera engagée initialement *in utero*.

On considère qu'il y a 3 éléments constitutifs de cette **gonade** :

- **Le blastème mésonéphrotique**: qui va être colonisé par les cellules germinales primordiales (ou gonocytes primordiaux). Selon la cascade moléculaire il va former soit le testicule soit l'ovaire.
- **Canaux de Wolff**: à l'origine du tractus génital masculin
- **Canaux de Muller**: à l'origine du tractus génital féminin



Et donc la différenciation va commencer extrêmement tôt, puisque à partir de la 5e semaine, on va avoir une différenciation du tractus. On considère qu'elle est quasiment terminée entre la 10e et la 12e semaine de grossesse.

L'ébauche du blastème mésonéphrotique va se retrouver contre le tube neural. La plicature de l'embryon fait rentrer le blastème de manière plus postérieure pour former les crêtes urogénitales, qui sont le lieu de formation de la gonade et où viendront s'aboucher les canaux de Wolff et de Muller. Les crêtes génitales se trouvent en arrière de l'ébauche embryonnaire du tube digestif.

Les cellules germinales primordiales sont d'origine extra-embryonnaire, elles sont dans les annexes au niveau de l'allantoïde et vont devoir se déplacer jusqu'aux crêtes génitales pour **coloniser le blastème mésonéphrotique**. Donc sans cette colonisation, il n'y a pas de différenciation du blastème mésonéphrotique et donc pas de gonades. Cette colonisation est un élément essentiel de la différenciation gonadique.

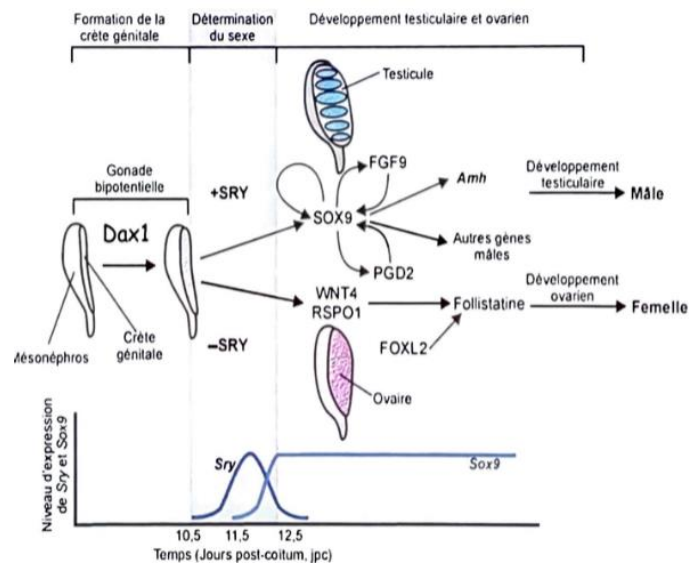
Le canal de Wolff est l'un des premiers éléments à se différencier, l'ensemble de la structure forme le **corps de Wolff**. La gonade indifférenciée va également évoluer en prenant une structure qui ressemble à celle du testicule. L'ovaire a exactement cette structure in utero au démarrage, c'est la différenciation qui va lui donner un aspect complètement différent après, sur la 2e partie de grossesse.

B/ Les gènes de la différenciation gonadique:

Il y a **2 éléments fondamentaux** :

- **DAX1** : c'est un **facteur de transcription** qui permet la différenciation de la surrénale et de la gonade. C'est un **gène dose-dépendant**: pour la différenciation féminine il faut 2 doses de DAX-1, sinon on ne pourra pas différencier l'ovaire.
 - En son absence, il n'y aura pas d'expression de tissus gonadiques. De fait dans l'espèce humaine, quand on n'a pas de différenciation orientée gonadique, on donne par défaut la différenciation féminine au niveau du tractus génital. La personne aura un tractus génital féminin mais sa gonade ne sera pas différenciée pour autant donc, elle n'aura pas d'ovaires ni de testicules, et comme on n'a pas de différenciation de la surrénale on aura ou non un bon fonctionnement de la surrénale.
- **Gène SRY** : c'est le seul gène porté par le chromosome Y. Sans ce gène il est impossible de donner un testicule et donc un tractus génital masculin.
 - En cas de mutation de SRY, on peut être 46 XY et ne pas avoir de testicule et tractus génital masculin.
 - En cas de translocation de SRY sur un autre chromosome, on peut être 46 XX et être phénotypiquement un garçon.

C/ La différenciation gonadique se fait sous une dépendance moléculaire extrêmement précise



Dans l'espèce humaine on n'a pas précisément de « timing » et les seules espèces de références sont restées les rongeurs qui vont permettre de comparer via des fenêtres de comparaison. C'est pour ça que tous les intervalles que l'on va donner sur la détermination sexuelle sont entre 4/5 semaines ou 6/7 semaines mais qu'on n'a jamais un jour précis pour dire c'est à tel moment que notre gène va s'exprimer.

Chez la femme:

Pendant très longtemps on a pensé qu'il n'y avait aucun gène qui permettait de différencier vers l'ovaire et qu'il suffisait de ne pas avoir SRY pour donner un ovaire. (Théorie très machiste :(). Finalement, on a découvert que plusieurs gènes permettent la différenciation ovarienne, dite « par défaut » :

- **WNT4**: gène principal de la différenciation de l'ovaire
- **FOXL2**: permet le maintien des follicules et est nécessaire pour une vie reproductive normale à l'âge adulte. On peut le comparer à SOX9 chez l'homme.

Dans un ovaire en différenciation, la structure stromale initiale est similaire à celle du mâle, avec une colonisation vasculaire par le cœlome. La particularité de l'ovaire est qu'on n'aura pas de différenciation en tubes, les cellules vont se disperser en périphérie de l'ovaire.

Chez l'homme:

Globalement ce que l'on sait, c'est que à un endroit de la gonade bipotente initiale, à un moment donné le **gène SRY** va s'exprimer, et cette expression va coloniser la gonade vers ses extrémités de manière **centrifuge**. Cette expression va coloniser très rapidement. *Chez le rongeur toute la gonade va exprimer SRY en une journée.*

Un autre élément incontournable pour obtenir la gonade masculine est **SOX9**. Son expression est permise par SRY et est responsable de la mise en place des structures testiculaires et de l'apparition des **cellules de Sertoli : le support de la spermatogenèse**.

La cellule de **Sertoli** a plusieurs rôles:

- L'organisateur de la détermination sexuelle mâle
- Sécrétion de AMH
- Nécessaire à la spermatogenèse
- Permet la différenciation terminale des cellules de Leydig
- Induit la différenciation des cellules germinales
- Aide à la différenciation des cellules du blastème et à la mise en place des travées

La cascade DAX-1-SRY-SOX9 permet la formation du testicule. Les cellules vont s'agencer de manière très particulière sous forme de **travées** dans la gonade qui se regroupe pour former des **tubules**: structures circulaires à l'origine des **tubes séminifères**. Progressivement des cloisons vont apparaître dans la gonade. Autour de ces travées, qui entourent les cellules germinales, des **cellules de Leydig** apparaissent.

D/ Évolution de la gonade et du tractus génital

Les structures gonadiques continuent à évoluer. Au bout de quelques heures de formation de la gonade primitive, on retrouve un tissu avec une capsule, un tissu interstitiel, des ébauches de cordons de tubes qui se rejoignent au niveau du rete testis. Les canaux de Muller disparaissent grâce à l'AMH (Hormone Anti Mullerienne) sécrétée par la cellule de Sertoli.

Chez la souris (ou plutôt rat), la différenciation du testicule en lui-même dure à peine 24h et en l'espace de 48h maximum on a le testicule qui est totalement différencié. Alors que, en regard, ce qu'il se passe dans l'ovaire c'est beaucoup plus tardif.

Chez l'homme, les semaines de différenciation :

- La gonade bipotente : entre 4 et 6 semaines
- Les cordons séminifères : 7 semaines
- Les cellules de Leydig : 8 semaines dans l'espèce humaine

Dans le testicule, il y a des tubes, des cellule de Sertoli et des cellules de Leydig. Ces dernières sécrètent la **testostérone**, c'est une hormone importante pour la différenciation du sinus pro-génital et qui permet le développement des canaux de Wolff, ainsi que leur différenciation terminale.

La testostérone n'est pas impliqué dans la disparition des canaux de Muller chez l'homme. Le seul indispensable à ce phénomène est la cellule de **Sertoli** qui va sécréter **l'AMH**. Cette hormone peut également être produite chez la fille après la naissance (pas pour supprimer les canaux de Muller) et sert a maintenir le capital folliculaire et les ovulations/menstruations régulières de la femme.

RÉCAP:

- ❖ **L'AMH** a donc 2 rôles totalement différents selon le sexe :
 - **Chez le garçon** : la disparition des canaux de Muller et maintenir une fonction sertolienne
 - **Chez la fille** : maintenir la folliculogénèse
- ❖ Au niveau de la différenciation dans le testicule:
 - **SERTOLI**: secrète **l'AMH** pour faire disparaître les canaux de Muller
 - **LEYDIG**: secrète de la **testostérone** pour le développement des canaux de Wolff et donc la différenciation terminale.

En termes de chronologie chez l'homme rien ne dépasse la 10e semaine en termes de différenciation du tractus génital. La seule chose qui va prendre le plus de temps c'est la migration du testicule, puisque la gonade dans l'embryon est en position intra-abdominale. C'est la position finale de l'ovaire, alors que pour le testicule bien qu'il reste à cette position pendant la vie in utero, il aura 2 phases de migration avant d'atteindre sa position finale dans le scrotum. La migration du testicule intervient à la fin de la grossesse, il y a :

- **Une 1^{ère} phase qui est dite abdominale**, qui va permettre de rapprocher le testicule de l'orifice supérieur du canal inguinal, sous la dépendance d'une hormone qui s'appelle **InsL-3** (insulin like growth factor 3)
- **Une 2^{ème} phase qui est dite scrotale**, c'est la traversée du testicule à travers l'orifice inguinal. Il faut que la gonade traverse cet orifice pour se retrouver dans la bourse et donc, dans le scrotum. La **testostérone** est nécessaire à cette étape car elle permet de réduire la longueur du ligament qui accroche le testicule au niveau abdominal. Il y a donc un phénomène de **traction** qui va attirer le testicule au scrotum. Le testicule va emmener avec lui, un repli du péritoine qui est une tunique séreuse: **la vaginale**.

Sur des images d'embryon de 6 semaines, au niveau microscopique, on retrouve le tubercule génital, l'orifice anal, et on a cette structure qui est totalement indifférenciée, qui peut donner à la fois, une fille ou un garçon. Si on regarde quelques semaines plus tard (Semaine 9), on voit une **différenciation masculine** avec les **plis urogénitaux** qui vont se rapprocher et progressivement fusionner pour donner le pénis.



Cette différenciation des OGE est sous la dépendance d'une hormone qui est un produit de réduction de la testostérone : **la dihydrotestostérone (DHT)**, grâce à une enzyme qui est la 5-alpha-réductase:

- Présence de testostérone: on est capable de différencier le sinus urogénital en appareil génital masculin
- Pas de testostérone: on ne donnera pas de sinus urogénital masculin et on va différencier vers tractus génital externe féminin



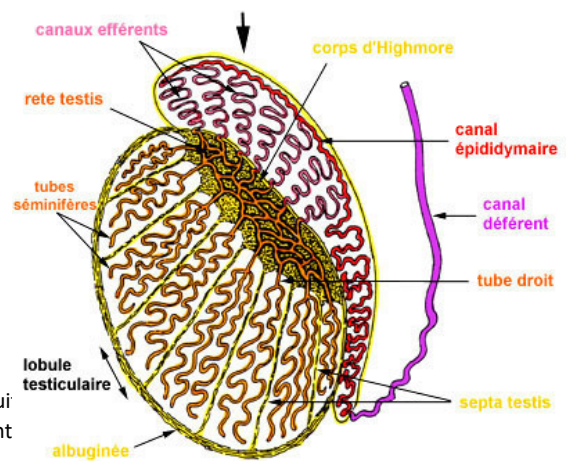
Anomalies de la différenciation sexuelle:

- **Patiente virilisée pendant la vie fœtale avec présence de testostérone:** absence de différenciation du tractus génital externe vers le sexe femme et on a une ébauche de bourse avec une ligne fusionnée médiane et un clitoris qui a commencé à se développer dans le sens masculin.
- **Hypogonadisme masculin:** manque de testostérone ou de différenciation, les garçons peuvent avoir une pilosité pubienne triangulaire plutôt féminine, un micro-pénis, un testicule qui est non descendu.
- **Syndrome de Klinefelter (XXY):** Gynécomastie

La **distance ano-génitale** est un marqueur utilisé pour évaluer le degré de différenciation sexuelle. Elle est modulée par la testostérone: et sera donc élevée chez le garçon et réduite chez la fille

Description du testicule:

Si on coupe anatomiquement le testicule: on retrouve: le testicule, l'épididyme et autour on a une espèce de sac, que l'on appelle la **vaginale**. Cette vaginale est un repli péritonéal, qui est le réceptacle lié à la migration du testicule.



On retrouve une structure qui est d'aspect relativement plein. On a une enveloppe autour de ce testicule qui s'appelle l'albuginée qui est un tissu conjonctif dense et fibreux, qui est un résidu de la gonade primitive. À partir de cette albuginée partent des cloisons fines qui vont diviser le testicule en lobules, dans chaque lobule il y a environ 1 à 4 tubes séminifères très contournés. Ça va créer une espèce de pelote qui va s'aboucher à travers des petits canaux, dans une espèce de réseau, qu'on appelle le rete testis qui est une zone d'anastomose au sommet du testicule. Une douzaine de canaux efférents partent du rete testis et conduisent les spermatozoïdes vers l'épididyme.

L'épididyme est un seul long canal, ce canal va être coupé histologiquement, et on a l'impression qu'il y a plusieurs canaux mais il y en a bien un seul, contourné et entouré d'une couche circulaire de cellules musculaires lisses. La contraction de ces derniers est lente et rythmée ce qui permet le transport des spermatozoïdes, qui acquiert leur mobilité seulement à la fin de l'épididyme. Ces contractions sont amplifiées par le système sympathique au moment de l'éjaculation. On a une lame basale, des cellules épидидymaires qui à leur pôle apical, on a des micro-villosités ce qui permet de réabsorber les fluides en excès.

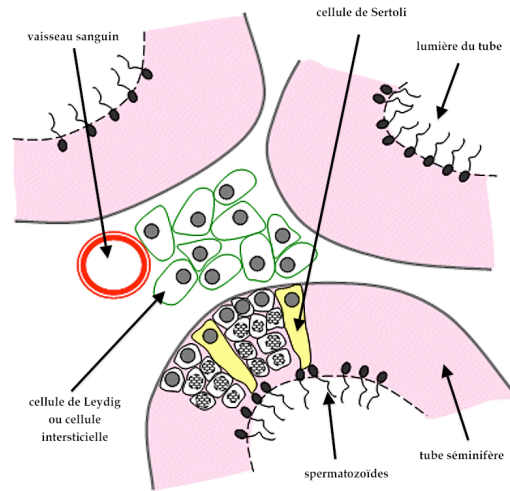
L'unité fonctionnelle du testicule est c'est le **tube séminifère**: la lumière du tube est artificielle car physiologiquement elle est pleine de spermatozoïdes et de fluide. Autour des TS on trouve un tissu conjonctivo-vasculaire (apporte les nutriments nécessaires à la spermatogenèse) qui renferme les cellules de Leydig. Il existe deux types de cellules dans le TS:

- **Les cellules germinales**: forment les gamètes lors de la spermatogenèse: fonction **exocrine**. Ces cellules sont présentes à différents stades de maturation.
- **Les cellules de Sertoli**: soutien et régule la spermatogenèse: participe à la fonction **exocrine**. Le nombre de cellules de Sertoli est fixe depuis la vie post-natale.

Sur une coupe histologique d'un TS on retrouve: les cellules de Sertoli (habituellement, on en trouve rarement plus de 2) qui sont contre la lame basale, les cellules souches donc les spermatogonies et plus on va au centre plus on va aller vers les cellules différenciées : les spermatozoïdes.

III. Description de la spermatogenèse

Dans les testicules on retrouve trois types de cellules, chacune ayant un rôle important



A/ La cellule de Leydig

La fonction endocrine est portée uniquement par les cellules de Leydig. Schématiquement, la cellule de Leydig, c'est une cellule endocrine cubique ou ronde, qui a : un noyau, un appareil de Golgi, beaucoup de réserves lipidiques, un gros contenu lysosomal qui va permettre la formation des hormones et des mitochondries plutôt sous une forme allongée.

La cellule de Leydig va fabriquer des hormones qui sont des **stéroïdes** par exemple les **androgènes**. L'hormone majoritaire chez l'homme est la **testostérone** bien qu'il y ait également des œstrogènes qui ont un rôle dans la multiplication des gonies. Les stéroïdes dérivent tous d'un composant qui est le **cholestérol**. Celui ci rentre dans la cellule grâce à des lipoprotéines, puis est transformé en ester de cholestérol qui va rentrer dans les mitochondries grâce à la **protéine StAR**, lieu de la stéroïdogénèse. Si on n'a pas de mitochondries fonctionnelles, on n'aura pas de stéroïdogénèse, de même sans StAR on ne pourra pas démarrer la stéroïdogénèse.

On va transformer le cholestérol en différents dérivés stéroïdiens. On va passer du **cholestérol** à la prégnénolone en passant par d'autres dérivés, pour finalement arriver à la **testostérone**. L'étape clé qui est la transformation du cholestérol en prégnénolone se fait dans la mitochondrie et ensuite, le reste des transformations vont se faire à l'extérieur de la mitochondrie au niveau du REL, puisqu'il faut des enzymes pour convertir à chaque fois les stéroïdes.

La testostérone est une hormone stéroïde donc spontanément elle est lipophile elle peut traverser les membranes cellulaires sans transporteurs mais ne peut pas rester dans un compartiment

hydrophile comme la circulation sanguine sans être lié à une protéine porteuse. Dans l'espèce humaine, la protéine porteuse c'est la **SHBG** qui va lier tous les stéroïdes sexuels dans la circulation sanguine.

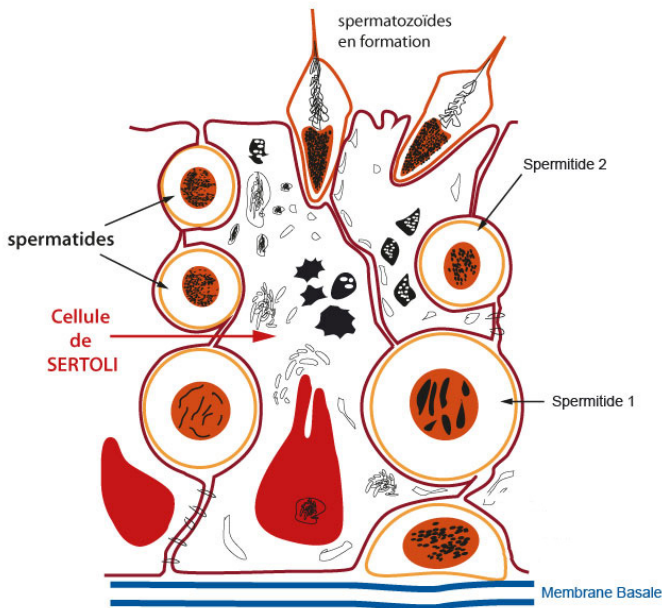
Les récepteurs des hormones stéroïdiennes sont dits **récepteur nucléaire**, alors qu'ils sont intracytoplasmique. Ces récepteurs sont stabilisés par des protéines chaperonnes, la principale étant HSP90. La liaison de l'hormone à son récepteur permet d'enlever la protéine chaperonne et le récepteur va se dimériser. L'homodimérisation et l'absence de protéines chaperonnes vont permettre la translocation nucléaire et donc l'activation génique.

Petite parenthèse sur les androgènes:

- Lieu de Formation:
 - Chez le garçon, la formation majoritaire d'androgènes se fait par le testicule, la surrénale chez le garçon reste anecdotique
 - Chez la fille, le site principal d'androgènes va être l'ovaire et la surrénale pour moitié.
- Le **récepteur** aux androgènes est porté par le bras long du **chromosome X**, ce qui veut dire que les jeunes filles ont également un récepteur aux androgènes. Chez la femme les androgènes sont importants pour la **folliculogenèse** et sont aussi les principaux facteurs pour la **croissance des follicules pileux** via la **DHT**.
- La particularité du gène du récepteur aux androgènes c'est qu'il a des **triplets CAG répétés** dans sa séquence, cela peut former des mutations instable à l'origine d'une expressivité androgénique différente. Une répétition trop importante de triplés CAG est à l'origine de maladies le plus souvent des anomalies neurologiques avec des troubles musculo-squelettiques associés à un défaut de réceptivité aux androgènes.

B/ La cellule de Sertoli

La particularité des cellules de Sertoli, c'est que leur nombre est fixe depuis la ligne postnatal. On a une multiplication accrue jusqu'aux quelques premiers jours de vie et ensuite leur multiplication s'arrête : ce qui veut dire que **le nombre de cellules de Sertoli va être déterminé à la naissance** et va être aussi déterminant pour la spermatogenèse ultérieure. Si on n'a pas suffisamment de cellules de Sertoli, on ne va pas pouvoir faire une spermatogénèse correcte. **La cellule de Sertoli va vraiment être le support de la spermatogénèse.**



La fonction **exocrine** va être portée par les cellules de **Sertoli** et les **cellules germinales**. Pour autant, les cellules de Sertoli sont capables de sécréter des hormones comme l'AMH. La seule différence c'est que l'AMH chez le garçon est sécrétée pendant la vie *in utero* et donc ces sécrétions ensuite restent artéfactuelles. On considère que les sécrétions hormonales de la cellule de Sertoli ne sont pas endocrines pour autant et que principalement sa fonction reste exocrine.

Schématiquement dans les livres, elle est comparée à un arbre (ou un tronc d'arbre) avec ses branches au sommet qui sont représentés par les spermatozoïdes. Il faut savoir que les cellules de Sertoli reposent sur la lame basale, elles vont enchâsser les cellules germinales souches qui sont les spermatogonies.

Les cellules de Sertoli ont plusieurs caractéristiques:

- Elles sont en contact permanent avec les cellules germinales envers qui elles ont trois rôles: **nourricier**: en apportant des facteurs de croissance aux cellules germinales, **protecteur** des cellules germinales, **régulation paracrine**: sécrétion des signaux moléculaires qui vont aller diriger la spermatogenèse.
- Les cellules de Sertoli sont capable de **phagocytose**: ceci a un rôle important dans la maturation terminale, ou spermiogénèse
- Elles sont responsables de la **polarité du système**: il y a un pôle basal contre la lame basale, un pôle apical étant le lieu d'enchâssement des spermatozoïdes au niveau de la lumière du tube séminifère, un compartiment basale et un compartiment apical. Cette compartimentation est directement liée à la spermatogenèse et elle contribue à la méiose et à la séparation des chromosomes.
- Elles **sécrètent** des substances variées:
 - AMH: cette sécrétion ne fait pas de Sertoli une cellule endocrine
 - Inhibine B: régule la fonction sertolienne au niveau hypothalamique
 - ABP: protéine porteuse d'androgènes, elle permet leur transport aux cellules germinales
 - Estradiol: par aromatisation de la testostérone

- Protéines de transport: Transferrine (fer), Céruloplasmine (cuivre) , Transcobalamine (B12)
 - Facteurs de croissance: IGF1, Interleukines, EGF9
 - Activateur du plasminogène: lyse les jonctions serrées pour avancer dans la cellule de Sertoli
 - Glycoprotéines Sertoliennes
 - Lactate
- Elles forment la **BHT (barrière hémato-testiculaire)**: c'est une barrière physique qui sépare les 2 compartiments, tout en sachant que la barrière n'a pas de position géographique dans le tube séminifère, elle bouge en fonction de la position des cellules germinales. Elle est extrêmement dynamique et fluide. Ce verrou est extrêmement important puisqu'il va **garantir la sécurité immunitaire et immunologique** du tube séminifère.
- **Immunitaire** parce qu'il y a un compartiment qui est ouvert vers l'extérieur et des bactéries pourraient coloniser les TS et donner des infections.
 - **Immunologique** puisque le spermatozoïde ne porte plus de marqueurs de reconnaissance immunitaire au soi et si elle venait à être en contact avec le pôle basal du tube séminifère, il y aurait une réaction immunologique et on formerait des anticorps contre nos propres spermatozoïdes.

Ce phénomène de BHT est extrêmement fluide et mobile. Il commence **dès l'entrée en méiose des cellules germinales**, du moment où la spermatogonie va rentrer en prophase I la cellule est considérée par le corps comme une cellule potentiellement différente du soi et donc il va falloir l'isoler du reste du corps. La **BHT** va se former juste à ce niveau, la barrière va se renforcer et va **s'ouvrir par moment pour laisser passer des cellules**. L'ouverture est régulée par la cellule de Sertoli qui reconnaît le stade de la cellule germinale et envoie des signaux pour créer des jonctions qui permettent le passage d'un compartiment à un autre.

Les cellules germinales issues de la même spermatogonie sont enchâssées et reliées entre elles par des replis de la membrane de la cellule de Sertoli c'est ce qu'on appelle les **ponts cytoplasmiques**. Cela permet: à la cellule de Sertoli de reconnaître les cellules germinales et leur stade de méiose, mais aussi la communication entre ces cellules germinales.

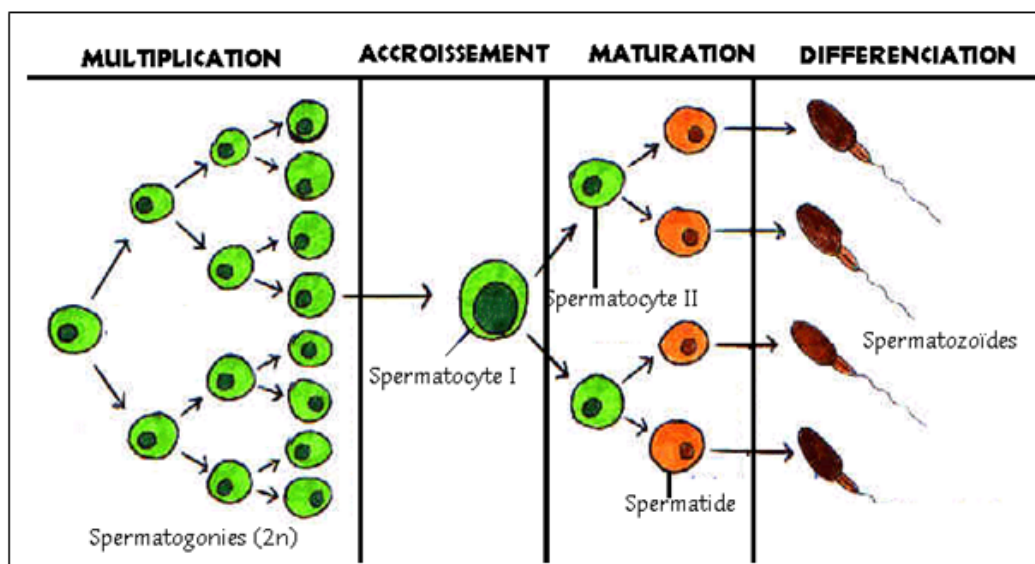
Il existe des protéines qui permettent l'occlusion: occludine, ZO-1, elles s'ouvrent en fonction de l'avancée de la méiose.

Il va y avoir une régulation endogène, la cellule de Sertoli fait de **l'endocytose** pour ramener un peu plus bas le matériel qui était présent initialement pour reconstituer une nouvelle barrière.

Cette BHT est un réseau complexe de jonctions:

- Jonction adhérente
- Jonctions serrée
- Jonction communicante: formées principalement d'une protéine: la **connexine43**, elle permet la communication ente cellules de Sertoli, mais aussi entre Sertoli et les cellules germinales
- Desmosomes
- Hémi-desmosomes

III/ Les différentes étapes de la spermatogenèse et la régulation endocrine au sein du testicule



A/ Trois grandes étapes de la spermatogenèse (64 à 72 jours)

1- Phase de Multiplication

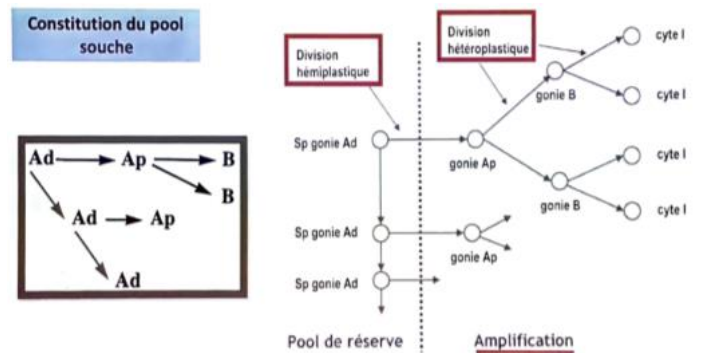
Cette phase correspond à la constitution du pool souche par de nombreuses **mitoses** coexistantes et dure **16 jours**. Cette amplification du pool de réserve permet de ne pas épuiser le capital de cellules, et n'est pas terminales dans le sexe masculin.

Cette phase concerne les **spermatogonies**, on en a de plusieurs types

- Ad: à chromatine foncée, ce sont les moins différenciées
- Ap: à chromatine claire
- B: le matériel chromosomique commence à apparaître

Il existe deux types de divisions:

- **Hémiplastique**: une Ad produit une Ad (pour préserver le pool) et une Ap
- **Hétéroplastique**: permet l'amplification du nombre de spermatogonies (ex une Ap donne deux B)



Dans le sexe **féminin**, on n'a pas cette phase d'amplification avec une division hémiplastique.

Toutes les ovogonies vont entrer en méiose pendant la vie fœtale et donc de ce fait, on n'aura plus de capital souche. Ce qui explique aussi qu'à un moment de la vie d'une femme, on ne peut plus avoir de fertilité puisqu'on a plus de capital, c'est la **ménopause**.

2- Phase de Croissance et Maturation par Méiose

Cette phase concerne les **spermatocytes**, ces cellules proviennent de la division de 1 gonie B en 2 spermatocytes I. On retrouve initialement une maturation nucléaire puis une maturation cytoplasmique. Cette méiose a un particularité chez l'homme: elle est **centripète et radiaire**, mais on s'aperçoit également que sur une même coupe du tube séminifère on retrouve des cellules qui coexistent à toutes les étapes de leur différenciation.

Toutes les autres espèces, chez les mammifères, vont avoir ce qu'on appelle une spermatogenèse dite **longitudinale**. Si on coupe, on ne verra que des cellules qui seront au stade de méiose par exemple et pas toutes les cellules possibles, ce qui veut dire que chez l'homme on va avoir une capacité de renouvellement plus importante des spermatozoïdes de ce qui est vu dans les espèces animales.

Cette méiose est divisé en deux étapes:

- **La méiose I**: dure 24 jours, c'est une division réductionnelle en terme de chromosomes. Elle permet la formation de 2 spermatocytes II à partir de 1 spermatocytes I
- **La méiose II**: dure quelques heures et permet la formation de spermatozoïdes, c'est une division équationnelle en terme de chromosomes.

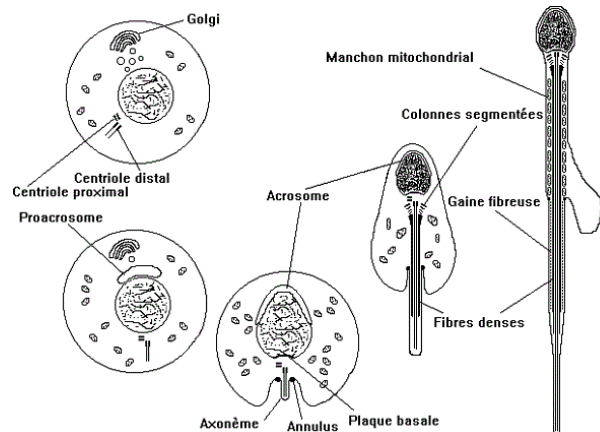
En terme de rendement chez l'homme 1 gonie Ad donnera 16 spermatozoïdes

3- Phase de différenciation ou spermiogénèse

Elle permet la différenciation terminale du spermatide en spermatozoïde, et donc l'acquisition des compétences de mobilité et de fertilité. Tout cela se fait en à peu près 24 jours.

5 étapes sont nécessaires pour former un spermatozoïde:

- La formation de l'acrosome
- La formation du flagelle
- La condensation du noyau
- La formation du manchon mitochondrial
- Isolement des restes cytoplasmiques

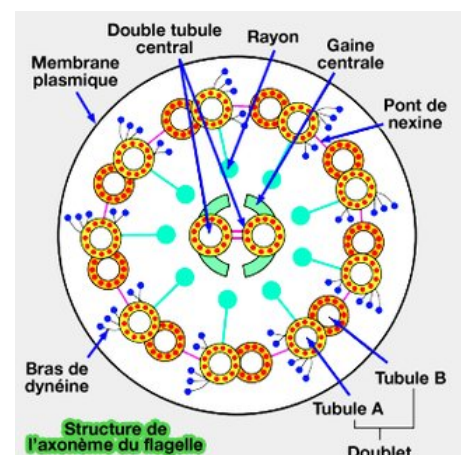


◆ Formation de l'acrosome : la 1ère étape

qui est la plus importante. L'acrosome va correspondre au regroupement à une des pôles de la cellule des vésicules acrosomiques, ce sont des vésicules **lysosomales** qui vont venir se regrouper juste sous l'appareil de golgi. On va avoir la migration du centriole proximal au niveau du centrosome, ce qui forme le complexe centriolaire. Donc on retrouvera l'acrosome dans un pôle de la cellule, et le centriole proximale/ centrosome dans le pôle opposé. L'acrosome est riche en **enzymes** capables de **détruire la zone pellucide**, il est donc plaqué sur le noyau dont il recouvre les 2/3 antérieur. Le tiers postérieur du noyau est appelé la **cape**, cette **région post-acrosomale** est la zone de fusion sur l'ovocyte.

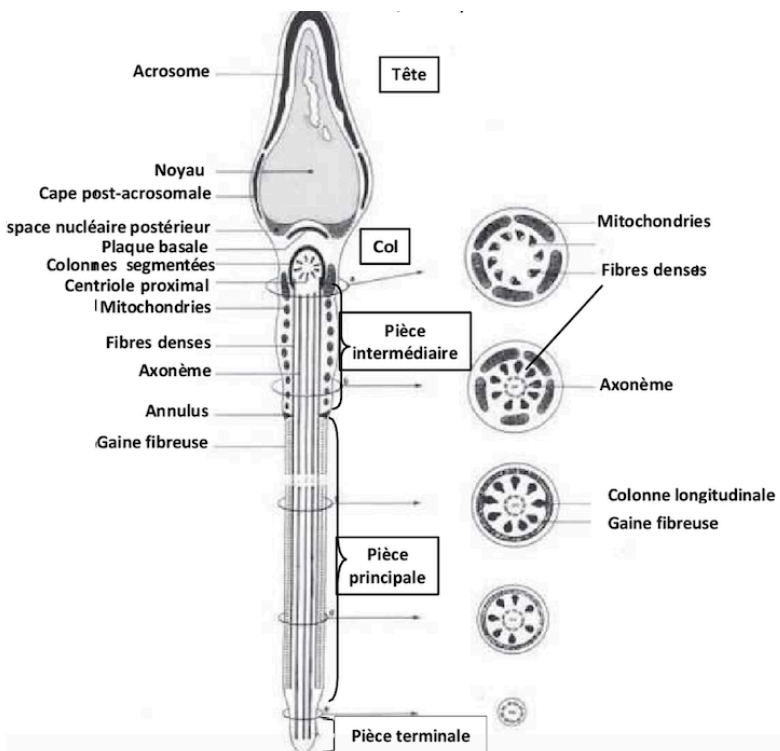
◆ Formation du flagelle : Le centriole distale se positionne perpendiculairement au proximal, cette disposition est indispensable. Autour des centrioles se regroupent toutes les mitochondries qui vont intervenir dans la constitution du flagelle. Le flagelle est l'organe moteur du spermatozoïde, c'est la queue. Le centriole distale va s'allonger par la formation du complexe axonémal à partir de microtubules.

- On a 9 doublets périphériques circulaires de microtubules **alpha et béta**, accrochés l'un à l'autre par la **nexine** qui lie le bras interne de **dynéine**.
- Sans le bras de dynéine: le spermatozoïde ne peut bouger car les filaments ne sont pas coordonnés (c'est le cas dans le syndrome de Kartagener).
- On a 1 doublet central qui est constitué de microtubules **gamma**



- ◆ **Condensation du noyau** : par remplacement des histones liant l'ADN par des **protamines**, qui sont riches en arginines et cystéines. Ce remplacement induit une déphosphorylation et la formation de ponts disulfures avec l'ADN, d'où la **compaction extrême de la chromatine**. Cette condensation se fait en suivant une phase de transition par des protéines de transition qui progressivement remplacent les histones. Le but de la compaction de l'ADN c'est de **protéger la structure moléculaire de l'ADN** et éviter qu'elle soit mise à l'exposition lors du parcours du tractus génital masculin et du tractus interne génital féminin. La compaction de l'ADN est spécifique d'espèce, on n'aura pas les mêmes protamines selon les espèces considérées. À l'issue de cette condensation le noyau est **ovoïde**, la tête du spermatozoïde est dense.
- ◆ **Formation du manchon mitochondrial**: Il faut qu'au niveau de la **pièce connective** (la base du flagelle à proximité du noyau) il y ait la formation d'une **plaque basale**. Cette plaque basale relie les microfilaments au capitulum = surface articulaire. A ce niveau vont apparaître 9 colonnes segmentées autour du centriole distale qui vont donner des **fibres denses** support de la formation de la **pièce intermédiaire**. Progressivement, les mitochondries vont migrer depuis le cytoplasme autour de l'axonème, le but de ces mitochondries est d'apporter l'énergie nécessaire aux mouvements du spermatozoïde. Les microtubules et fibres denses vont prendre un positionnement totalement **spiralé** autour de l'axonème. Cette formation spiralée autour de l'axonème s'appelle la **pièce intermédiaire**.

On sépare le flagelle en plusieurs pièces :



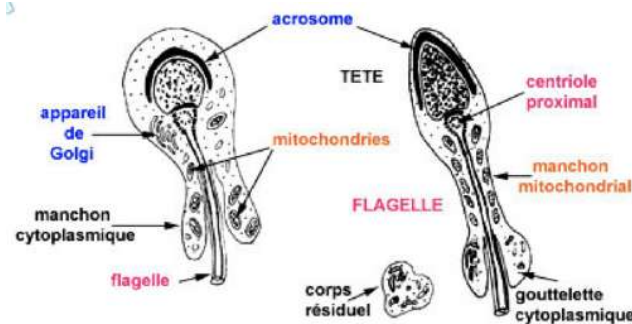
-Le **col** est la partie la plus proximale, juste au dessous du noyau

-La **pièce intermédiaire** est composée de mitochondries sectionnées dans leur forme spiralée, de fibres denses, et au centre l'axonème avec ses microtubules. C'est la seule pièce avec des mitochondries.

-La **pièce principale** du flagelle est la pièce la plus longue, elle comporte l'axonème, les microtubules et les fibres denses.

-La **pièce terminale = la queue**: n'est composée que de l'axonème. Plus on va vers l'extrémité distale du flagelle, plus on perd les structures.

- ◆ **Isolement des restes cytoplasmiques:** Initialement le spermatide est une cellule très ronde. Puis le flagelle apparaît, les mitochondries se mettent en place de façon spiralée et on observe des restes de cytoplasme à la base du spermatozoïde. Ce cytoplasme va être **phagocyté par la cellule de Sertoli** et on parle de **corps résiduels**. On est passé d'une structure totalement ronde (spermatogonie/spermatide) vers une cellule extrêmement différenciée (spermatozoïde).



Une fois la phagocytose du corps résiduel terminée, le spermatozoïde est prêt à être libéré dans la lumière du tube séminifère, on parle de **spermiation**. Le relargage du spermatozoïde dans la lumière du TS est **hormono-dépendant**. La testostérone est l'hormone nécessaire à ce phénomène, sans elle on ne pourra pas libérer nos spermatozoïdes dans le TS. (*rappel : il n'y aura pas non plus de différenciation du tractus génital masculin*)

Bilan:

- La durée de la spermatogénèse est de **64 à 72 jours**.
- Globalement, chaque éjaculat comprend **2 à 6ml**. Au delà, c'est pathologique, infectieux, chronique. Il y a **50 à 100 millions de spermatozoïdes par ml** ce qui fait quasiment un demi milliard de spermatozoïdes par éjaculat.
- En terme de production de gamètes, le rendement de la spermatogénèse est extrêmement important. Pourtant, très peu de spermatozoïdes sont utilisés pour la fécondation : il y a **énormément de perte**. En effet, le spermatozoïde rencontre de nombreuses agressions durant son parcours dans le tractus génital féminin et il faudra sélectionner le plus résistant.

4- Anomalies des spermatozoïdes

Il y a beaucoup d'anomalies de fabrication du spermatozoïde. Elles peuvent être multiples et sont essentiellement dues au processus de différenciation. Toutes ces anomalies sont incompatibles avec la fécondation ou la poursuite du développement embryonnaire. Les garçons sont capables de faire pleins de gamètes, mais la majorité d'entre elles ne sont pas de bonne qualité. En général la moitié des spermatozoïdes ne sont pas propres à une fécondation.

- **Fragmentation de l'ADN:** se traduit par des vacuoles ou trous dans le noyau du spermatozoïde.
 - Correspond à une cassure de l'ADN double brin au moment de la modification des histones par exemple, ce n'est pas une mutation. La réparation est complexe, car le moment où le noyau du spermatozoïde est décondensé pendant la fécondation est trop court (le rapprochement des chromosomes et quasiment instantané) pour réparer le spermatozoïde. Le plus souvent on a des aneuploïdies -> fausses couches.
- **Défauts de fabrication de la tête:** double tête, tête ronde au lieu d'ovoïde, à nouveau présence de vacuoles, trous...
- **Anomalies du flagelle :** on peut avoir un flagelle double, un flagelle qui ne s'est pas différencié dans le bon sens (normalement les centrioles doivent être perpendiculaire l'un à l'autre)

B/ Maturation épидидymaire

Après avoir été formés, les spermatozoïdes doivent aller au bout du tractus génital masculin. Cependant, ils ne sont pas encore matures. **Afin d'arriver à maturation terminale, les spermatozoïdes doivent avoir été éjaculé.** Ce qui n'est pas éjaculé n'est notamment pas conservé et sera détruit progressivement. L'augmentation du volume testiculaire n'est pas possible

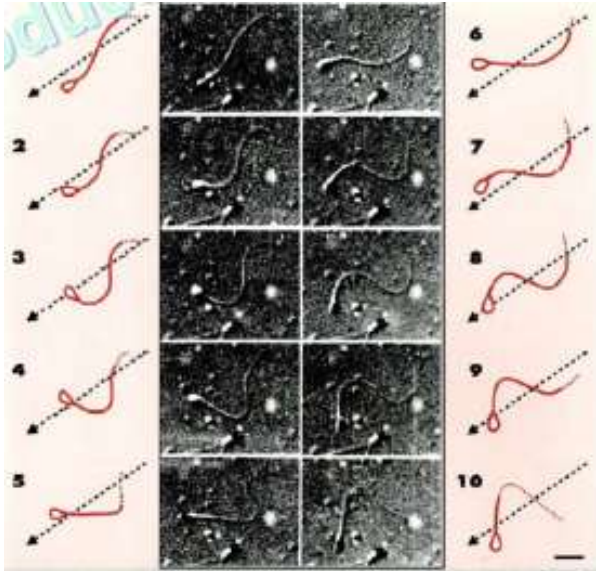
1. Qu'est-ce que l'épididyme ?

L'épididyme a une **structure globulaire** : c'est un tube extrêmement long de quasiment 7 m, qui coiffe le testicule. Il faut **15 jours au spermatozoïde pour traverser l'épididyme**. *Les divergences retrouvées dans les livres concernant la durée de la spermatogénèse proviennent de cette maturation épидидymaire qui est parfois comptée et parfois non.* Au niveau histologique, on retrouve des **cellules musculaires lisses** et une **innervation très importante** favorisant les contractions musculaires provenant système nerveux sympathique, notamment amplifiée lors de l'orgasme.

Le transport du spermatozoïde au sein de l'épididyme est **passif**, car il n'est pas encore capable d'avancer seul dans l'épididyme : c'est encore une cellule immobile. Ce sont les **contractions des cellules musculaires lisses** de l'épididyme qui vont être responsable de la traversée des 7m de tube. **Le flagelle sera seulement capable de bouger spontanément à la fin du transport épидидymaire.**

2- Acquisitions de la mobilité du spermatozoïde

Avant son passage dans l'épididyme, le trajet du spermatozoïde était **linéaire**. Grâce à la maturation épидидymaire, le gamète va pouvoir adopter un **trajet sinusoïdal**.



Pour se déplacer de façon optimale, le flagelle doit subir des ondulations et la tête du spermatozoïde doit tourner autour d'un axe. Afin de réaliser un mouvement spiralé en continue, la tête se retourne de 90° à chaque fois en donnant l'amplitude du mouvement. Au niveau sémantique, le déplacement est **doublement sinusoïdal** (une sinusoïde sur le flagelle et une sur la tête). En terme de rythme, à chaque fois que le flagelle bat il y a 2 rotation de la tête : **rotation de 180° de la tête à chaque battement de flagelle** (2 mouvement de 90). Ce mouvement est **extrêmement consommateur d'énergie** ce qui explique l'importance du manchon mitochondrial.

Rappel : Le mouvement du flagelle est lié à la structure de l'axonème donc au mouvement des microtubules. Les microtubules bougent l'un par rapport à l'autre. La mobilité des doublets est assurée par **les bras de dynéine** (bras interne et bras externe). Si on enlève un bras (ex : externe) on va avoir des sinusoïdes car la tête est quand même capable de tourner, mais en terme de progression linéaire le mouvement est extrêmement raccourci donc on n'arrivera pas à destination. Il y aura une destruction du spermatozoïde au niveau du vagin.

3- Acquisition de la fécondance du spermatozoïde

Acquisition de la fécondance = rencontrer le gamète féminin et pouvoir réaliser la fécondation.

Normalement, dès la sortie du tube séminifère le spermatozoïde est fécondant. Cependant, il y a un risque d'activation du spermatozoïde à n'importe quel moment dans le tractus génital masculin. Pour contrer ce risque, **le spermatozoïde est rendu impropre à la fécondation dans l'épididyme**.

D'un point de vue histologique, l'épididyme possède un épithélium composé de **microvillosités**. Ces microvillosités vont permettre non seulement de faire avancer les spermatozoïdes en battant, mais également de permettre des échanges moléculaires participant à cette **perte de fécondance**.

Ces phénomènes moléculaires vont être extrêmement **variables** selon les **segments de l'épididyme** et surtout et selon **les espèces**:

- **Dans la tête:** on a essentiellement une réabsorption d'eau (90%) du spermatozoïde + une réabsorption des hormones du tube séminifère qui permettaient la spermiation: (testostérone + ABP)
- **Dans le corps:** on a une modification membranaire du spermatozoïde avec une diminution des phospholipides (90%) + une concentration en carnitine + apparition de glycoprotéines spécifiques dans le tube séminifère : *Alpha Glucosidase, Sialoprotéines, Glycéro-phosphorylcholine, Inositol, Lactate* (ce sont des supports nutritifs pour le spermatozoïde)
 - C'est la **décapacitation = perte du pouvoir fécondant du spermatozoïde**. Cette modification de phospholipides (qui permettaient les échanges à travers la membrane) entraîne une **diminution de la fluidité membranaire du spermatozoïde**. La membrane devient **STABLE, NON FLUIDE, NON PERMEABLE**.
 - L'entrée dans le tractus féminin pourra rendre le gamète de nouveau fécondant. (Capacitation)
- **Au niveau de la queue:** on a une synthèse de desmostérol (lipide de membrane) + une incorporation d'acide gras polyinsaturés dans la membrane cellulaire ce qui baisse le PH du liquide épидидymaire: **augmentation de l'acidité**

À la fin du transit dans l'épididyme, le spermatozoïde est **totalelement mature**. Il est capable de se déplacer seul et circule dans un liquide qui n'est pas encore appelé liquide séminal car celui-ci n'apparaît qu'au niveau des vésicules séminales.

INTERVENTION DE CHILI

*Dans la diapo c'est écrit "**acquisition de la fécondance**" mais ce qui est décrit c'est bien des phénomènes moléculaires sur la perte de la fécondance. L'an dernier à cette partie je comprenais R. Je vais donc demander au professeur si il faut bien retenir que dans **l'épididyme le spermatozoïde acquiert son pouvoir fécondant** (C'est du moins la version d'internet). Si c'est le cas je lui demanderai of course d'expliquer un peu tout ce bazar.*

***INTERVENTION TERMINÉE ***

C/ Contrôle endocrine de la spermatogénèse

1- Généralités sur les hormones

Hormone: substance quel que soit sa nature (protéine, glycoprotéine, stéroïde...) qui va être produite par une cellule pour exercer un effet, soit sur elle même, soit à distance sur une autre cellule.

Exocrine : substance rejetée à l'extérieur de l'organisme (ex : dans le tube digestif)

Endocrine : substance rejetée à l'intérieur de l'organisme (passe par un compartiment sanguin)

Le testicule est un très bon modèle pour retrouver tous les modes de régulations :

- Endocrine : cellule de Leydig avec testostérone
- Autocrine : cellule de Sertoli avec les facteurs de croissance pour s'autoréguler
- Paracrine : communication Leydig - Sertoli grâce à la testostérone / communication Sertoli – cellules germinales pour réguler la spermatogénèse

Toutes les hormones interagissent avec la cellule cible en se liant à un récepteur spécifique localisé

- Soit sur la membrane plasmique → hormone polypeptidiques ou glycoprotéine (le plus souvent)
- Soit sans le cytoplasme (RC nucléaire) → hormones stéroïdiennes

Serrure = Récepteur / Clé = Hormone

2- Régulation hormonale sur le fonctionnement testiculaire

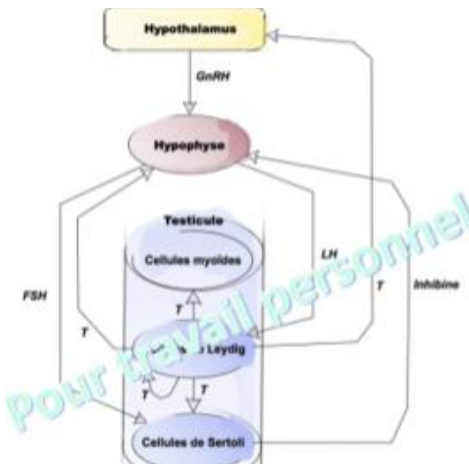
La fonction endocrine du testicule est portée par la cellule de Leydig. La formation de **testostérone par Leydig** est sous la dépendance :

- De la **LH hypophysaire**
- De l'**HCG pendant la vie placentaire** car il n'y a pas encore de sécrétion de LH pendant les 20-24 premières semaines de grossesse (permet la différenciation du tractus génital via la testostérone / du sinus urogénital et du tubercule via la DHT)

La testostérone agit sur Leydig de façon **autocrine** (pour la croissance), sur Sertoli de façon **paracrine**, dans l'organisme de façon **endocrine** mais est également responsable d'un **retrocontrôle négatif**.

Lorsque le niveau de testostérone augmente, l'hypophyse arrête de sécréter la LH pour éviter une production excessive de testostérone. L'hormone agit en fait sur l'hypothalamus et régule ses sécrétions de GnRH de façon à les diminuer:

Trop de testostérone -> inhibition des sécrétions de GnRH sur l'hypothalamus -> **diminution des sécrétions de LH par l'hypophyse** -> pas de surproduction de testostérone par Leydig



La **FSH** stimule la cellule de Sertoli. Dans les sécrétions de Sertoli on retrouve **l'Inhibine**. Cette hormone est capable de **bloquer**, la sécrétions hypothalamo-hypophysaire de GnRH et de FSH. Le but est de **réguler la spermatogénèse** pour ne pas avoir une production exagérée de cellules germinales (permet d'éviter le cancer du testicule principalement du à la spermatogonie souche mal différenciée, mutée).

La FSH, tout comme la LH, commence à être sécrétée durant la vie fœtale une fois seulement que l'hypophyse s'est différenciée (**20-24** semaines de grossesse). La sécrétion de **FSH** est importante car elle permet la **multiplication des cellules de Sertoli**. Sans cette multiplication il n'y aurait pas suffisamment de spermatozoïdes à l'âge adulte.

La cellule de Sertoli elle se différencie plus précocement, puisqu'elle permet la sécrétion d'AMH qui est nécessaire à la différenciation du tractus masculin. Pour autant, Sertoli ne rentre pas en multiplication tout de suite car elle ne reçoit pas encore de stimulus de la FSH. **Ce n'est qu'à partir du 3ème trimestre de grossesse que Sertoli sera stimulée**. On a alors un **pic d'hormone** qui continue jusqu'à environ **6 mois après la naissance** : c'est la **mini puberté**. La mini puberté n'a pas d'intérêt particulier chez la fille mais est extrêmement importante chez le garçon car elle **détermine le rendement de la spermatogénèse** à l'âge adulte.

Après ces 6 premiers mois, il n'y a plus du tout de sécrétion de LH et FSH car **l'hypothalamus s'est mis au repos: perte de pulsativité de la GnRH**. Il faudra attendre la **puberté** avant d'observer une reprise du fonctionnement Sertolien et ainsi une entrée en méiose des cellules germinales. Le fonctionnement ne s'arrêtera plus jamais (contrairement à chez la femme).

3- Le rôle de la testostérone et ses dérivés

La testostérone sert :

- À la différenciation sexuelle,
- Au développement des caractères sexuels primaires et secondaires,
- Au contrôle de la spermatogénèse,
- Au contrôle de la trophicité des organes génitaux via la réduction en **DHT**

La **DHT** est obtenue par **réduction** de la testostérone par la **5-alpha-réductase**. Le **système pileaire** est lié à la **DHT** et non pas à la testostérone. Ce qui varie en fonction des individus, ce n'est pas la quantité de DHT mais la **réceptivité à la DHT**. En fonction du capital génétique, les récepteurs sont

plus ou moins sensibles à la DHT. Plus le récepteur est sensible plus l'individu aura de poils. C'est le cas aussi chez la fille de part la sécrétion d'androgènes au niveau de l'ovaire et de la surrénale.

La testostérone est également capable de **s'aromatiser en œstradiol**. L'intérêt est dans la détermination et le maintien de la masse osseuse. Les œstrogènes :

- Soudent les cartilages de conjugaison
- Ont un effet important sur le système cardio-vasculaire
- Ont un effet sur la croissance de la prostate
- Si on en a un peu trop on peut avoir une **gynécomastie** = bougon mammaire qui se développe par excès de testostérone transformée en œstradiol.

4- Autres modes de régulation pour la spermatogénèse

La fonction testiculaire est extrêmement fragile et est principalement liée au rendement important de la spermatogénèse.

- ❖ **Une hausse de la température corporelle** : Le scrotum est à l'extérieur du corps pour que les cellules de Sertoli et germinales soient 3° à 4°C en dessous de la température corporelle. Si on augmente la température on observera un arrêt de la spermatogénèse.
- ❖ **Infection** : Le sang délivré au niveau testiculaire sera plus chaud: arrêt de la spermatogénèse
- ❖ **Age** : Plus on avance en âge plus on a de chance de faire des dégâts sur l'ADN
- ❖ **Toxiques** : Tous les produits qui dérivent des aromatiques polycycliques / des hydrocarbures sont toxiques sur la lignée germinale, ainsi que des perturbateurs endocriniens
- ❖ **Irradiations** : Si on délivre une quantité de rayonnements ionisants trop importante au niveau des testicules on peut détruire le testicule. Le téléphone délivre des radiations et augmente notamment la température.

En cas de dégâts de l'ADN la réparation sera déficiente ou non. Si la réparation est déficiente : pas de fécondation, pas de développement embryonnaire, échec d'implantation, transmission d'anomalies à la descendance etc...

Instant dédicaces

- À mes fillots: Alessandro, Chloé, Clara, Léa, Nicolas et Victor. J'ai grave confiance en vous, cette année c'est la votre.
- Leo, LEOLULU, un jour peut-être je reviendrai au co travailler avec toi hihi. Montre à tous les jeunes p1 que même en étant aussi vieux que toi (bientôt Alzheimer askip) on peut retenir deux trois trucs. Ji tim <3
- À la relève du CO: Solène, Lilly, Angèle (qui liras pas ça sniff) et Cassandra: Je pense à vous les filles <3
- À Carla-Marie (pol) ET Cléopée: les plus fraîches de Valrose, ne lâchez rien !!!!
- À la fille dont je connais pas le nom qui m'a dit que mes fiches étaient belles à Valrose <3 sur toi
- Et of course ma co-tut <3 ji tim néné
- **MAMAN JE T'AIME <3 te amo**