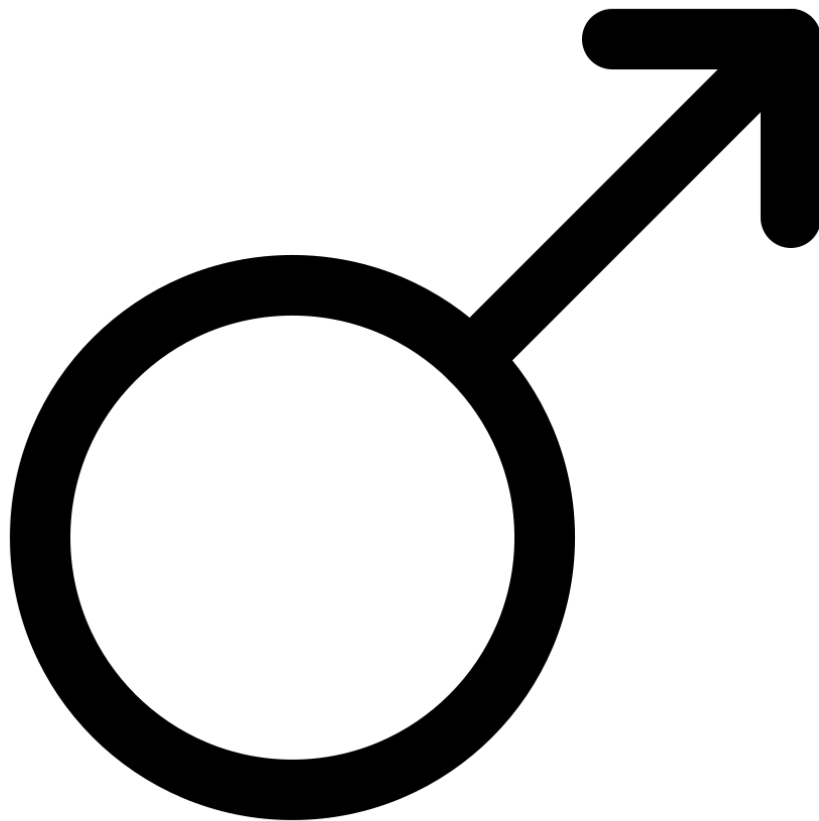


APPAREIL GENITAL MASCULIN



INTRODUCTION

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

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

DESCRIPTION ANATOMIQUE DU TRACTUS GÉNITAL MASCULIN

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

1. Les testicules (la gonade)

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

On peut voir ci-dessous l'ouverture du scrotum, le testicule et le canal déférent.



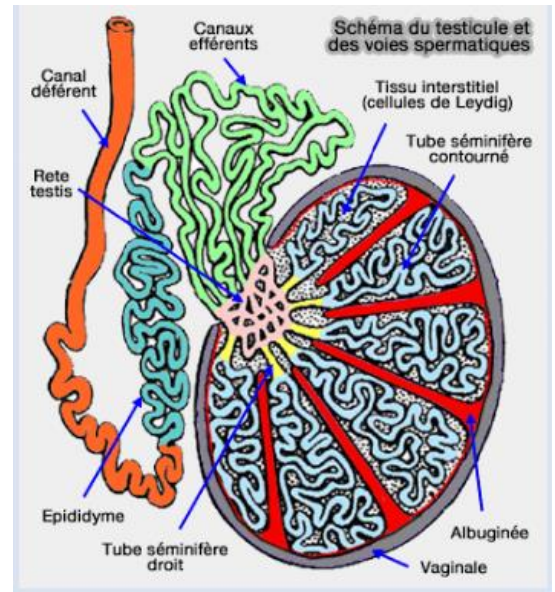
Le testicule est une glande amphicrine située en dehors de l'organisme

Les testicules ont un double rôle :

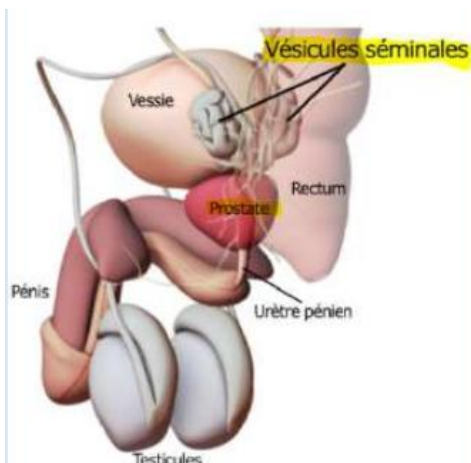
- La **production de gamètes** → fonction **exocrine**. On dit qu'elle est exocrine puisque les gamètes vont être excrétés dans le milieu extérieur (d'abord dans les tubes, puis à l'air libre au moment de l'éjaculation).++
- La **sécrétion d'hormones** (surtout la testostérone) → fonction **endocrine** (correspondant à la production d'hormones qui vont être déversées dans le compartiment sanguin. +++)

2. Système de canaux pairs

- Les **canaux efférents**
- L'épididyme
- Canal déférent
- Canal éjaculateur *qui rejoindra l'urètre pour permettre l'émission des spermatozoïdes au moment de l'éjaculation + Chacun de ces canaux va se retrouver à gauche et à droite. (D'où le fait qu'ils soient pairs)*



3. Glandes exocrines



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

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

4. Le pénis

Il se situe sous la verge et permet la copulation, donc l'accouplement. Au sein du pénis, il existe des **glandes bulbo urétrales** (ou **de Cowper**) qui permettent de sécréter un liquide lubrifiant. *Ce type de fluide lubrifiant correspond aux gouttelettes que les garçons peuvent avoir juste avant l'éjaculation.*

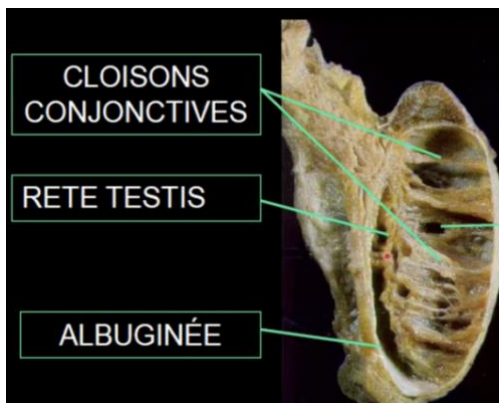
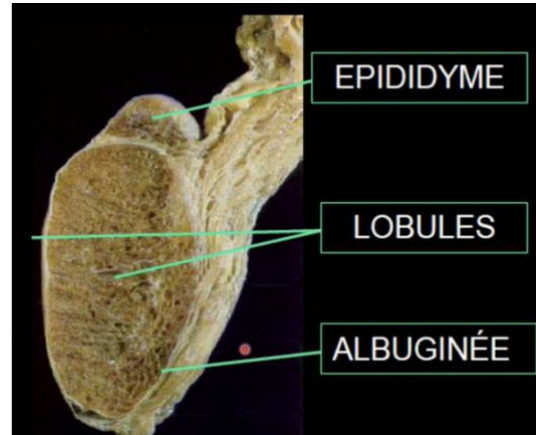
Le pénis est constitué **d'1 corps spongieux** et de **2 corps caverneux** qui vont permettre l'érection et donc l'accouplement.

ORGANISATION DU TESTICULE

Sur une coupe testiculaire, on retrouve :

- le testicule avec sa vaginale à l'extérieur,
- les attaches permettant de le raccrocher au niveau pelvien,
- l'épididyme (qui recouvre le testicule),
- à l'intérieur, une organisation en lobules délimitée par une capsule de tissu conjonctif dense extrêmement fibreux à la partie la plus externe du testicule.

De cette couche conjonctive appelée albuginée, partent des travées/cloisons qui délimitent le testicule en tous petits lobules, à l'intérieur desquels on retrouve 1 à 4 tubes séminifères (TS). ++



Les TS sont des tubes extrêmement contournés, pelotonnés sur eux-mêmes, et c'est l'intérieur de ces tubes qu'a lieu la spermatogenèse. ++

Sur l'image juste au-dessus, le testicule est plein. Il a sa pulpe testiculaire, c'est-à-dire tous les TS qui sont encore en place. Si on enlève cette pulpe testiculaire (image juste ici), on retrouve les cloisons conjonctives séparatrices qui partent de l'albuginée.

On s'aperçoit qu'au sommet de ces cloisons conjonctives se trouve

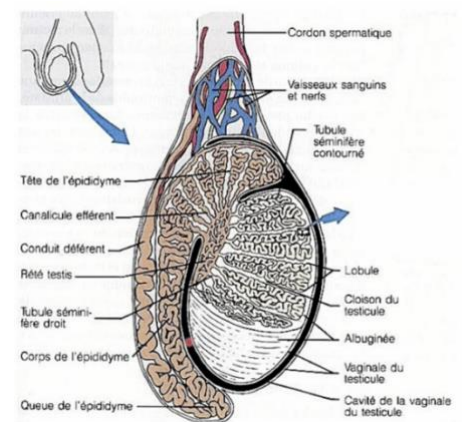
un réseau de canaux qu'on appelle le rete testis. Il donne in fine les canaux testiculaires, qui vont donner les canaux efférents, et ensuite le canal déférent.

C'est ce qui est illustré en fait sur ce schéma histologique. On voit le testicule, son albuginée, ses cloisons (qu'on devine), ses lobules testiculaires avec les tubes contournés (extrêmement enchevêtrés). Ils sont chapeautés par un petit canal qui va s'aboucher dans le rete testis.

Le rete testis donne naissance aux canaux efférents qui se jettent tous dans un seul canal : le canal déférent.

Ce dernier va ensuite remonter le long du cordon spermatique, donc le long du pédicule vasculaire et nerveux pour aller en position intra-abdominale.

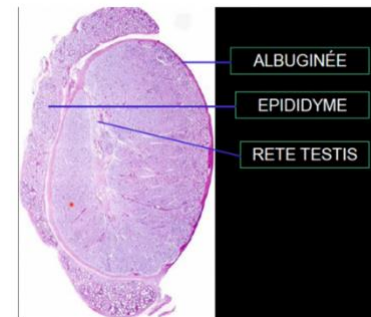
C'est dans ces canaux que vont circuler les spermatozoïdes.



A. Structure Histologique

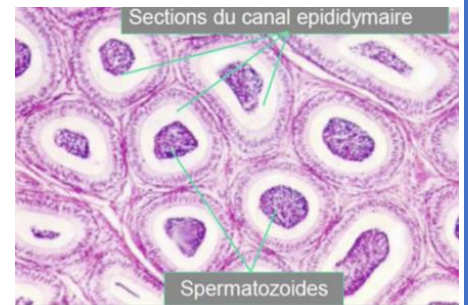
D'un point de vue histologique, c'est exactement superposable.

On retrouve l'albuginée à l'extérieur, la pulpe testiculaire, le rete testis qui va ensuite vers l'épididyme. On trouve tous les canaux efférents donnant ensuite le canal déférent.



À la sortie du testicule, les spermatozoïdes se retrouvent dans le canal épидидymaire.

D'un point de vue histologique, ce canal est un long canal contourné entouré d'une couche de **cellules musculaires lisses** permettant d'avoir des **contractions lentes et rythmées** qui font avancer progressivement le spermatozoïde à l'intérieur du canal. +++

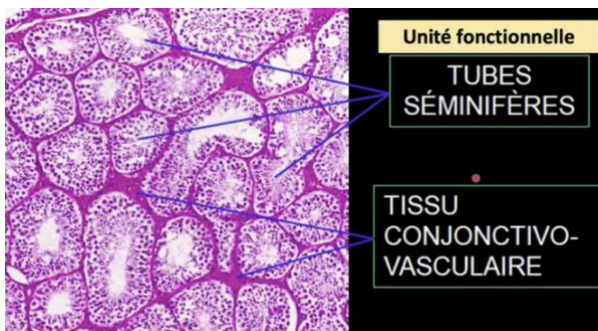


Ce **transfert est passif** car, à ce stade, le spermatozoïde n'est **absolument pas mobile**. C'est en traversant l'épididyme qu'il va murer et acquérir son pouvoir de mobilité.

+++++

Cette migration passive est facilitée par ces contractions musculaires, mais aussi par la présence de microvillosités au sommet de la couche cellulaire qui évitent que les spermatozoïdes y restent accrochés.

Le tube séminifère correspond à l'unité fonctionnelle du testicule.



Dans un lobule (délimité par les travées de tissu conjonctif), on retrouve **1 à 4 tubes séminifères**. Chaque TS a une lumière centrale dans laquelle on retrouve les spermatozoïdes qui sont totalement matures. En **périphérie**, on voit des **cellules germinales à différents stades de maturation**.

Elles sont toutes enchâssées sur des cellules de

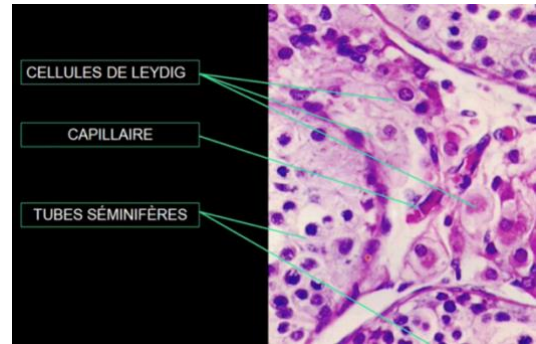
Sertoli qui constituent le soutien du TS.

Autour des TS, on retrouve du **tissu conjonctivo-vasculaire** qui contient les cellules de **Leydig**, support de la sécrétion d'androgène, donc de testostérone. +++

À un plus fort grossissement, on retrouve la lame basale du TS avec des cellules germinales. On voit aussi un réseau de capillaires (on aperçoit des hématies qui sont plus rouges).

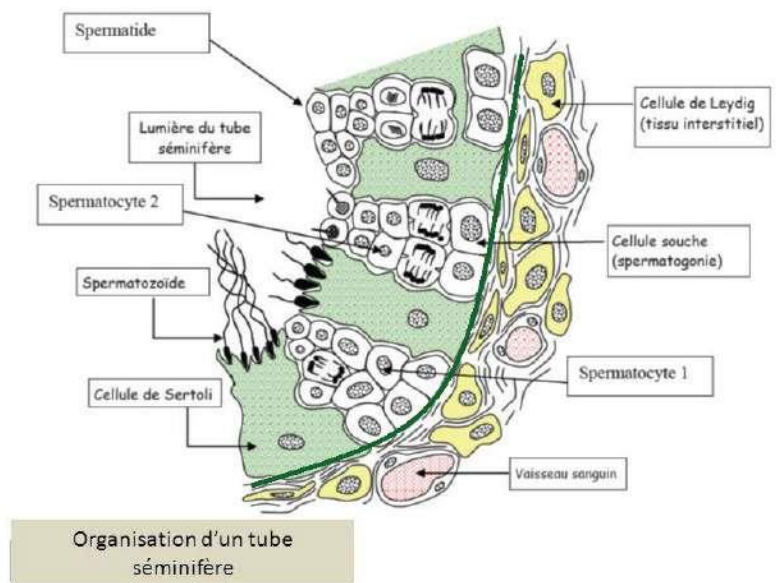
*Ces cellules germinales vont être articulées sur les **cellules de Sertoli**++ qui permettent :*

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



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

-On voit plusieurs tubes sectionnés et entre eux on observe un **tissu interstitiel** où l'on retrouve des **capillaires**, des cellules diverses et variées dont celles de **Leydig** qui secrètent la **testostérone**. Cette hormone va passer dans le tissu sanguin pour exprimer les **caractères sexuels secondaires masculins**, mais aussi à **nourrir les cellules germinales et de Sertoli** pour promouvoir la spermatogénèse.



Les cellules de Sertoli entourent plusieurs cellules germinales. Contre la membrane basale on observe les spermatogonies avec son pool souche, pour ensuite rentrer dans les différents stades de méiose et les cellules de Sertoli vont envoyer des prolongements tout autour des cellules germinales. Ces cellules sont comparables à un grand arbre avec plein de branches et chaque branche délimite un compartiment d'une cellule germinale. Si on prend l'image de l'arbre, celui-ci est recouvert de feuilles avec le branchage caché et un tronc visible.

→ Sur une coupe histologique, on ne voit que le tronc/bas de la cellule et non pas comme sur le schéma car le reste est caché par les cellules germinales autour.

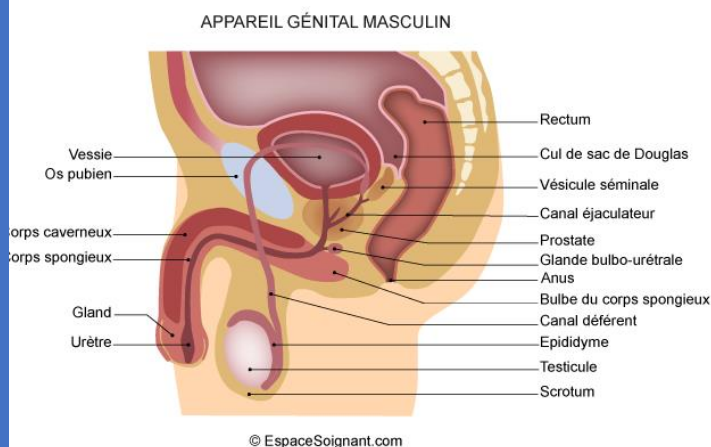
Les spermatozoïdes enchâssés sur le sommet de la cellule de Sertoli sont en contact avec la lumière du tube séminifère. Ils vont être **éjectés** secondairement grâce à la sécrétion de **testostérone**. +++

Les 3 types de cellulaires

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

C'est le nombre de cellules de Sertoli qui va déterminer le rendement de la spermatogénèse+++ (plus que le nombre de cellules germinales qu'on peut avoir dans les tubes). Les cellules de Sertoli ne se renouvelle pas, leur nombre est fixé depuis les premiers mois de naissance. Jusqu'à l'âge de 1 an, elles peuvent se diviser +++

LA SPERMATOGÉNÈSE



Sur une coupe anatomique sagittale, on retrouve l'ensemble de ces données : le testicule, l'épididyme, le canal déférent (qui va s'aboucher directement dans l'urètre après le passage en tant que canal éjaculateur), les vésicules séminales, la prostate et l'urètre (qui va s'aboucher au niveau du méat) entouré des corps caverneux et du corps spongieux.

Le corps spongieux entoure l'urètre et les corps caverneux, de part et d'autre permettent l'érection dans sa bonne tenue.

Cette structure est particulièrement conservée à travers les espèces.

On voit ici ce qu'on pourrait retrouver chez le taureau. Globalement, les corps spongieux et caverneux sont relativement peu modifiés



d'une espèce à l'autre. Ce qui va changer principalement, c'est le volume testiculaire et le volume de l'appareil reproducteur.

La migration du testicule ++

In-utero, le testicule est situé en intra-abdominal au niveau de la **gonade bipotente primitive** et a pour origine l'ébauche rénale. Progressivement, il va descendre **en premier lieu** au tout début de la grossesse sous le phénomène de **plicature**.

<u>Phase abdominale</u>	<u>Phase scrotale</u>
<p>-Dépend surtout de l'hormone Insl-3 « insuline like growth factor 3 », (<i>c'est un facteur de croissance ressemblant à l'insuline</i>) sécrétée par le testicule. Cette hormone est sécrétée principalement pendant la vie fœtale. C'est une migration qui a longtemps été considérée comme passive de l'étage abdominal jusqu'à l'orifice inguinal interne, au niveau duquel va venir se positionner le testicule sur les <u>2 derniers mois de la grossesse</u>. ++</p> <p>- Certaines molécules de l'environnement comme le bisphénol A (œstrogène de synthèse) peuvent freiner la sécrétion d'Insl-3 fœtal. Cela peut expliquer les troubles de la différenciation gonadique par exemple : les cryptorchidies (non-descente des testicules).</p> <p>Cette phase va le positionner au niveau du pubis</p>	<p>-phase la plus tardive : un peu avant la naissance (1 mois avant)</p> <p>- Va faire passer le testicule dans l'anneau inguinal pour arriver en position intra-scrotale. <i>Donc si un garçon se prend un coup dans les bourses, le testicule a juste fait le trajet en sens inverse.</i></p> <p>- Trajet in-utero pas douloureux car l'anneau inguinal est largement perméable, contrairement à l'âge adulte où la souffrance peut être atroce. Cette migration a lieu grâce à la testostérone ! qui va tirer sur le ligament appelé gubernaculum testis. Il va progressivement le rigidifier pour le tirer vers le bas et in fine le canal inguinal se fermera physiologiquement.</p> <p><i>Dans 10 à 15% de la population, ce canal inguinal va rester ouvert et des anses digestives peuvent rentrer et descendre en créant une hernie inguinale. Ceci forme un gros scrotum avec au milieu les testicules collés à des intestins, ce qui peut créer une occlusion intestinale. Certains garçons ont ce que l'on appelle un « scrotum ascenseur », qui peut donc remonter très haut et peuvent les faire redescendre.</i></p>

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

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

Structure anatomique/histologique



Ce testicule a été disséqué et sectionné en deux. Celui-ci est coiffé par son **épididyme** où va se faire **l'acquisition du transport actif des spermatozoïdes**.

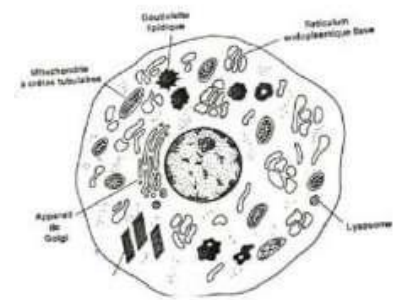
Il ne fait que **4cm de hauteur** car au-delà c'est pathologique. Le cordon spermatique qui est accroché à

l'albuginée va permettre le transit des canaux déférents et surtout les artères/veines/nerfs pour vasculariser le testicule. Celui-ci peut être abimé lors des cas d'hernies inguinales chez les petits enfants, lorsque le chirurgien a du mal à repérer les éléments et peut donc léser définitivement les testicules.

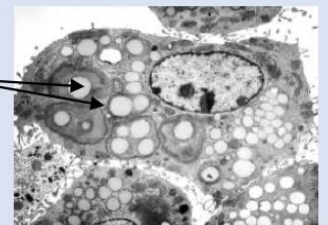
La cellule de Leydig

C'est une cellule relativement ronde

- Équipement cellulaire riche car elle va former beaucoup d'hormones. Il y a beaucoup de cristaux qui sont des supports stéroïdiens.
- **Au microscope électronique on voit :**
- Des vacuoles remplies d'hormones androgènes lipidiques stockées sous la forme de gouttelettes stéroïdiennes avant d'être éjectées secondairement dans la circulation sanguine.



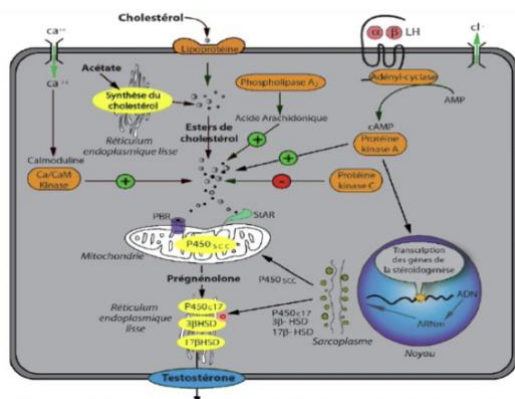
On peut voir des **gouttelettes lipidiques** qui permettent le stockage des androgènes au sein de la cellule +++



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

Comment la cellule Leydig va fabriquer ces androgènes ?

La sécrétion de la testostérone est très complexe et globalement va passer par plusieurs étapes. Le métabolite initial est le **cholestérol** +++ , donc c'est pour cela qu'il ne faut pas enlever tout le cholestérol de notre alimentation. Celui-ci va rentrer dans la cellule de **Leydig** et être transformé par divers mécanismes biochimiques pour aller rejoindre la mitochondrie. Il va rentrer dans cet organe grâce à l'enzyme StAR pour enchaîner avec une cascade de différenciation pour former in fine des **androgènes**.

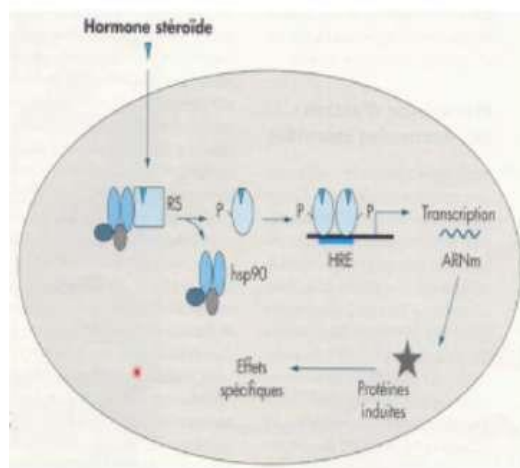


Il y a deux voies de formation des androgènes : on observe ici la voie produite dans les **testicules** appelée **Delta-5** car c'est le seul organe qui va l'utiliser. Pour les autres sources d'androgènes chez l'homme et chez la femme, la voie est utilisée en forme Delta-4. Quand on fait de la biochimie et qu'on dose les hormones, on est capable de séparer ces résidus Delta-4 et Delta-5 et de savoir à quel endroit sont sécrétés les androgènes et par quels tissus. Ceci est utile pour l'oncologie car il existe quelques **tumeurs** qui sécrètent

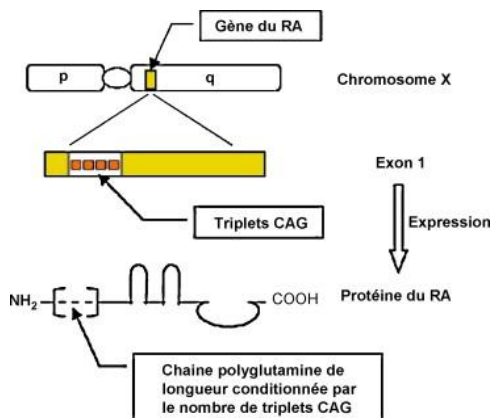
des androgènes dans les deux sexes. Pour les garçons, il existe une pathologie qui s'appelle la **testotoxicose** qui survient entre 6 et 8 ans et globalement ces enfants seront transformés en « Dragon Ball Z » . Ils seront recouverts de poils spontanément avec un aspect de singe lié à une **tumeur testiculaire** sécrétant de la **testostérone** à des **taux 30 ou 40 fois plus élevés**. Ceci explique que cette transformation cutanée qui est rarissime doit être prise en charge rapidement.

Ces androgènes seront sécrétés ensuite dans la circulation sanguine. Ce sont des stéroïdes, ils vont donc agir sur des « **récepteurs nucléaires** ». Ceux-ci ne sont pas exactement nucléaire car les **récepteurs sont situés dans le cytoplasme ou dans la mitochondrie de manière exceptionnelle**. ++ Il est stabilisé par des protéines de choc thermique pour éviter qu'il s'auto-active.

- Notre stéroïde va venir se fixer sur ce récepteur cytoplasmique.
- La protéine de choc thermique va s'enlever pour que le récepteur se dimérise
- Translocation dans le noyau



C'est alors pour cela qu'ils se nomment « nucléaires » car ils sont capables d'aller vers le noyau pour **se fixer sur des éléments spécifiques de l'ADN** appelés « **éléments spécifiques de réponse** ». Pour les **androgènes** ce sont les **ARE** et pour les **œstrogènes** ce sont les **ERE**. Ils vont ensuite induire la machinerie transcriptionnelle génique, soit en plus, soit en moins en fonction du gène où ils se seront fixés. C'est comme ça qu'on a nos caractères sexuels au quotidien.



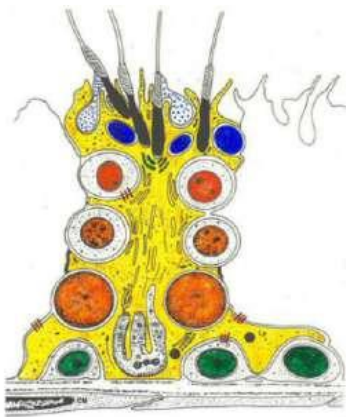
Le **récepteur aux androgènes** est codé par le **chromosome X** et dans les troubles de la différenciation sexuelle il est de majeure importance car cela altère ces récepteurs. Ils peuvent ne pas fonctionner du tout ou même être absents, ou bien, il peut y avoir des **amplifications** de certains triplets d'ADN comme les **CAG** dans le chromosome **X** qui vont s'expandre, cela va créer une mutation qui va conditionner des *troubles neurologiques extrêmement sévères*. L'exemple le plus connu est montré au téléthon avec la myopathie qui a pour origine cette anomalie des récepteurs aux androgènes. Ils ne seront plus du tout fonctionnels au niveau neurologique. Ces hommes auront une différenciation sexuelle normale avec ces problèmes

neurologiques et progressivement une impotence fonctionnelle très sévère. Parfois on les substitue en androgènes pour les aider mais cela ne suffit pas pour les remettre à un stade normal.

La cellule de Sertoli

→ Chef d'orchestre de la spermatogénèse +

La cellule de Sertoli ressemble à un arbre, n'étant pas rectangulaire comme dans le schéma. On voit bien les branches qui partent de chaque côté et vont vraiment compartimenter les tubes séminifères.



On a deux compartiments :

- Le compartiment **basal** qui est le **plus proche de la membrane basale**
- Le compartiment **adluminal** qui est le **plus proche de la lumière du tube séminifères**

On dit que ce système est **polarisé +** car les cellules germinales vont aller **de la membrane basale vers la lumière** des tubes séminifères. Il existe donc une limite qui se situe entre les deux compartiments appelée **Barrière Hémato-Testiculaire** ou **BHT**. Les cellules n'ont pas la même tête entre les deux compartiments.

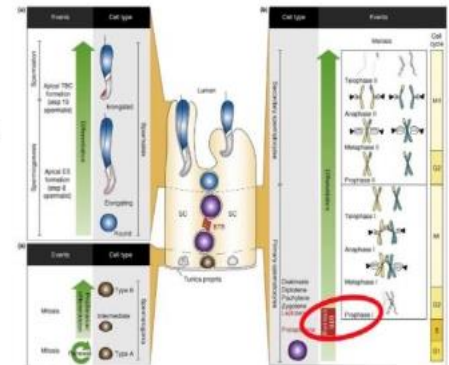
La barrière hémato-testiculaire

Même si toutes les cellules germinales sont en contact avec les cellules de Sertoli, au niveau **basal** on a que des **cellules diploïdes** et au niveau **adluminal**, des **cellules haploïdes**. Ceci veut dire que le changement de compartiment va être apporté par la Méiose. En fonction de l'avancement de celle-ci, ces cellules germinales ne se trouveront pas au même endroit. Il est important de séparer ces cellules car avec les brassages chromosomiques, si on n'avait pas cette barrière, les cellules haploïdes ne sont plus exactement pareilles et peuvent être reconnues comme étrangères par notre système immunitaire. On aurait donc des globules blancs qui créeraient des anticorps qui détruiraient ces cellules.

La barrière hémato-testiculaire

Barrière hémato-testiculaire

Apparaît dès l'entrée en méiose des cellules germinales



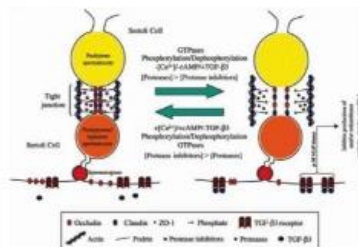
L'autre argument est qu'il y a un **contact étroit entre le milieu intérieur et le milieu extérieur** et on peut **avoir potentiellement une remontée de microbes qui pourraient créer des infections** en rentrant dans l'organisme. Une inflammation du testicule peut potentiellement léser les cellules de Sertoli et donc rendre le **prognostique reproducteur incertain**.

La barrière hémato-testiculaire

Réseau complexe de :

- Jonctions adhérentes
- Jonctions serrées (tight junctions)
- Jonctions communicantes (gap junctions)
- Desmosomes et hémidesmosomes

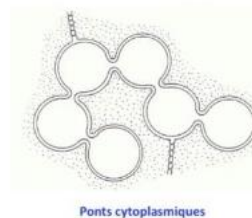
Système dynamique +++



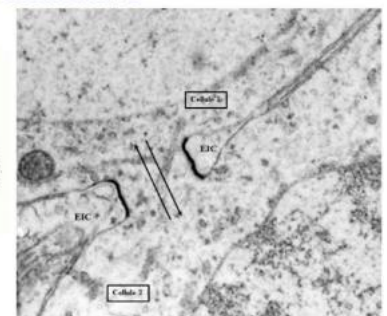
Si on fait une coupe du tube séminifère, on va retrouver nos **cellules de Sertoli au milieu des cellules germinales** et au milieu, la barrière hémato-testiculaire. C'est donc **un verrou immunitaire et immunologique**. On a pendant longtemps pensé que c'était une barrière figée, mais la réalité est qu'elle bouge avec un gros **dynamisme**. +++

On a donc une barrière qui n'a pas de position fixe avec plusieurs molécules qui permettent d'avancer en méiose des cellules germinales. On a des jonctions extrêmement complexes et **des ponts cytoplasmiques** avec un cytoplasme qui va entourer les cellules germinales issues de la même spermatogonie. Elles vont donc **toutes avancer ensemble dans le même couloir** pour éviter de se mélanger aux autres et ne pas avoir de problème immunitaire. On a donc des communications permanentes entre les cellules germinales et entre la cellule de Sertoli et les cellules germinales.

La barrière hémato-testiculaire

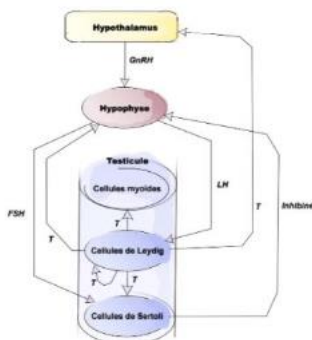


Ponts cytoplasmiques



Ces deux types cellulaires sont clefs dans la fonction endocrine des testicules. La régulation hormonale est donc simple chez le garçon :

Fonction endocrine du testicule



Boucle de rétrocontrôle négatif:

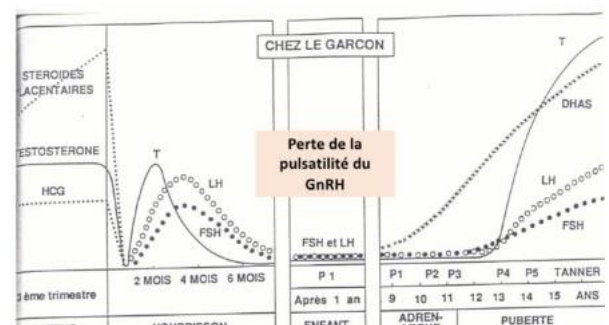
- de la testostérone sur la pulsativité du GnRH → diminution de la production hypophysaire de FSH/LH
- de l'inhibine sécrétée par la cellule de Sertoli sur la sécrétion hypophysaire de FSH

- - La cellule de **Leydig** sécrète la testostérone qui est **contrôlée** par l'**hypophyse** qui sécrète la **LH**
- - La cellule de **Sertoli** sécrète de l'**inhibine** qui est contrôlée par l'**hypophyse** qui sécrète la **FSH**

Il faut éviter que le système s'emballe : physiologiquement les sécrétions de **GnRH** de l'**Hypothalamus** vont stimuler l'**Hypophyse** qui elle va sécréter la **LH** et la

FSH. Si on ne met pas de **contre régulation**, les testicules sécrèteraient de la testostérone et des spermatozoïdes en permanence, donc quand il n'y en a pas besoin. On serait couvert de poils comme des singes avec des gros testicules fabriquant trop de spermatozoïdes.

In utero, il n'y a **pas de sécrétion hypophysaire**, mais au moment de la naissance, il y aura une phase de « **mini- puberté** » qui dure de **6 à 8 mois après la naissance** et elle est observée chez les deux sexes. Les bébés garçons peuvent même avoir une érection lorsqu'ils font pipi quand ils ont encore 3 ou 4 mois. Même les filles peuvent avoir des règles lors de cette mini- puberté. Cette sécrétion néo-natale hypophysaire chez la fille n'a pas d'explications pour l'instant, mais chez le garçon **elle sert à multiplier les cellules de Sertoli**. Sans cette mini puberté, un garçon ne pourra *pas de spermatogénèse*. Il n'y aura pas de sécrétion hypophysaire pendant l'enfance jusqu'à la puberté (plus tard chez le garçon que chez la fille).



On commence la **sécrétion de testostérone** et ses dérivés **avant le début de la puberté**, appelée la « **puberté surrénalienne** ». Celle-ci est coupable de l'apparition de nos poils au niveau de nos jambes/bras/aisselles à la fin de l'école primaire. Le reste sera pris en charge par les gonades vers les 13-14 ans chez le garçon. Ce retard masculin explique la différence du pronostique de tailles entre les deux sexes.

Chez le garçon cette sécrétion ne s'arrête jamais même si elle diminue avec le temps. Ceci est dû aux capacités de productions moins importantes au fil du temps avec le **tissu adipeux accumulé**. Celui-ci transforme les androgènes en œstrogènes qui est exacerbée avec le surpoids et l'obésité.

Les cellules de Sertoli jouent également un **rôle nourricier envers les cellules germinales** car elles apportent les facteurs de croissances nécessaires pour faire avancer la méiose. Elles jouent aussi un **rôle paracrine** car elles recupèrent des hormones sécrétées par les cellules de Leydig pour les transformer et elles même sécréter des hormones comme les inhibines et l'ABP. Cette cellule a aussi la capacité de **phagocytose**. La liste de **sécrétion** par la cellule de **Sertoli** est extrêmement importante : l'**AMH** qui dissout les tissus mullériens (trompes et utérus) ;

l’Inhibine B qui reflète le **pool de cellules de Sertoli** ; **l’ABP** qui joue sur le **transport actif des spermatozoïdes** ; **l’œstradiol** qui **aromatise la testostérone** pour **réguler la spermatogénèse**.

Tableau à apprendre +

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

Sertoli peut réaliser la **phagocytose** qui a un rôle déterminant dans la **maturation terminale du spz** +++ Cela va être responsable du **recyclage des résidus cellulaires** des spermatides et va donner le spz dans sa forme finale (**spermiogénèse**+) (non-dit mais je vous le laisse pour comprendre)

Description de la spermatogénèse

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

1er : La phase de **multiplication** sert à fabriquer un **pool souche** de spermatogonies (avec un risque carcinologique si celle-ci se multiplient sans arrêt)

2ème : La phase de **croissance et maturation** avec la méiose, dont une maturation nucléaire et une maturation cytoplasmique

3ème : La phase **différentiation** qui s’appelle la **spermiogénèse** qui correspond à la transformation en spermatozoïde de la cellule germinale

Il y a une dernière étape qui s’appelle la **spermiation** qui correspond à **l’expulsion du spermatozoïde dans le tube séminifère**. +++

Les **deux premières phases sont très longues**. Il faut environ 2 mois pour terminer la première division de méiose. La deuxième sera rapide aussi bien dans le sexe masculin que féminin. La **différenciation terminale/spermiogénèse** est également **longue**.

On obtient des spz au bout de **64-80 jours** (environ 3 mois après le début de la spermatogénèse).

Les trois grandes étapes

Phase de Multiplication	Phase de Croissance et Maturation	Phase de Différenciation
Mitose des spermatogonies	16j	Jusqu'au spermatocytes primaires
Méiose I	24j	pour la division des spermatocytes primaires en spermatocytes secondaires
Méiose II	Quelques heures	pour la formation des spermatides
Spermiogenèse	24j	Jusqu'au spermatozoïde mature
Total	~64j	

Il y a donc un **rendement extrêmement important** sur la spermatogénèse et sur la division cellulaire, ce qui explique que le spermatozoïde ne puisse pas avoir de matériel autre que le chromosomique. Il n'apporte donc presque rien au zygote autre que le matériel chromosomique car les testicules fabriquent tellement de cellules que ce n'est pas possible d'avoir de grands apports énergétiques pour cette cellule. On a donc une **gamétogénèse « à pertes »** car sinon à force on ne fabriquerait plus de spermatozoïdes.

Dans l'éjaculat, on est à peu près entre **20 et 200 millions de spermatozoïdes par millilitre**, en sachant qu'il y a en moyenne 3 mL de volume avec en moyenne **500 millions** de spermatozoïdes par éjaculat. Tous les spermatozoïdes ne sont pas éjaculés, donc une *bonne partie d'entre eux sera résorbée dans les canaux éjaculateurs* au niveau de la prostate.

A. Première étape : la multiplication des gonies

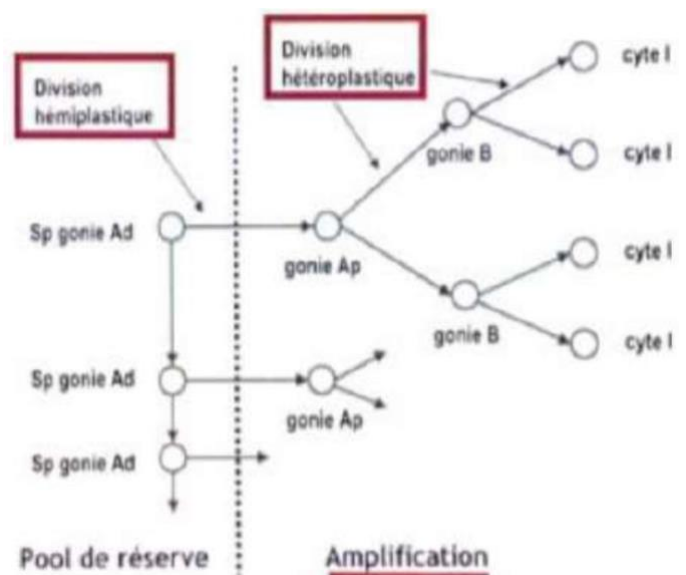
La phase de **multiplication** ne concerne **que les spermatogonies situées sur la membrane basale++**. Il s'agit d'une mitose simple car le but est **d'augmenter le pool souche des spermatogonies**. Ces **mitoses** vont avoir lieu **tout au long de la vie** depuis la vie in utero et vont continuer jusqu'à la mort sans s'arrêter (*fun fact du Pr : le plus vieux cas de paternité au monde est de 97 ans*). (La **méiose** n'aura finalement qu'un **court laps de temps en termes de rendement**, elle commence qu'au moment de la **puberté** même si elle va perdurer elle aussi tout au long de la vie. Non-dit cette année)

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

- 1) On garde des cellules constamment en réserve avec une partie d'entre elles qui vont sortir de la réserve pour rentrer en méiose (autres espèces)
- 2) On a deux types de divisions différentes

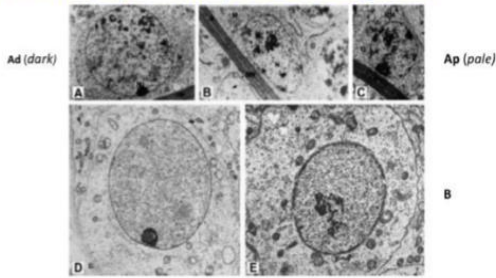
*Division hémiplastique ++

- Une spermatogonie **Ad** va donner **1 spermatogonie Ad** identique **et 1 Ap** différente au niveau cytologique. (*Lorsqu'elle se divise, la spermatogonie Ad produit au moins une Ad de réserve.*)
- Cette spermatogonie **Ap** va rentrer en méiose et subir une division **hétéroplastique**++
- Une Ap va donner **2 spermatogonies B**.



On aura donc : - un **pool de réserve** constitué par des **spermatogonies Ad** → par la **division hémiplastique**
 -un **pool d'amplification** basé sur ces **spermatogonies Ap** → par la **division hétéroplastique**

Première étape – Multiplication des gonies



On peut constater que cytologiquement, (photos au microscope électronique). On voit une Ad avec de la chromatine qui est condensée car elle va rentrer en mitose. Progressivement on obtiendra une spermatogonie qui va s'éclaircir pour arriver au stade B avec une apparition de chromosomes juste avant d'entrer en méiose. Cette phase est bien

*caractéristique de notre espèce. C'est aussi là qu'on peut retrouver des **séminomes**, des **cancers des testicules qui sont fréquents vers les 25 ans** se présentant sous la forme de boule à l'intérieur d'un testicule. Le professeur nous conseille de faire de l'autopalpation et de consulter si besoin. A ne pas confondre avec les **kystes des canaux déférents** qui sont **physiologiques**.*

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

B. Deuxième étape : la méiose (maturation)

Deuxième étape – Méiose (maturation)

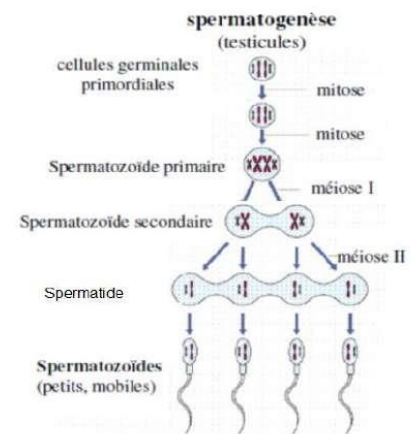


*Maturation nucléaire et cytoplasmique, on va s'intéresser aux spermatocytes primaires issus de la différenciation des spermatogonies. On a une méiose 1 et une méiose 2 Le **rendement** de cette spermatogenèse est **élevé** (contrairement au sexe féminin)*

▪ Une **spermatogonie B** va donner des **spermatocytes primaires**. Les spermatocytes primaires donneront des **spermatocytes secondaires** qui aboutiront à des **spermatides** qui finiront par se différencier en spermatozoïdes.

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

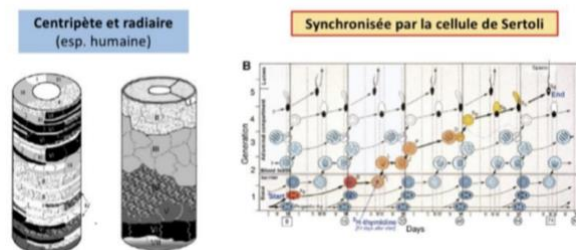
Contrairement à ça, 1 ovogonie donne 4 ovocytes. N'étant pas sur le même rendement, tout est cohérent en sachant que l'ovocyte apporte les réserves énergétiques.



! On rentre dans la barrière hémato-testiculaire dès qu'on commence la méiose et on sera totalement de l'autre côté lorsqu'on aura passé la première division de méiose. !

Dans notre espèce, les **tubes séminifères sur une seule coupe possèdent plusieurs stades de cellules germinales**. On est l'une des seules espèces à avoir cette caractéristique, mais dans la majorité des espèces les cellules germinales sur une coupe histologique d'un tube séminifère sont toutes au même stade. Les stades de différenciation des cellules germinales avancent donc avec le tube séminifère. Ce sont donc des **spermatogénèses linéaires**, comme chez le rongeur. Lorsqu'on voit une photo ou un schéma d'un tube séminifère, il faut toujours faire attention et bien vérifier qu'il s'agit d'un schéma/coupe histologique humaine.

Deuxième étape – Méiose (maturation)



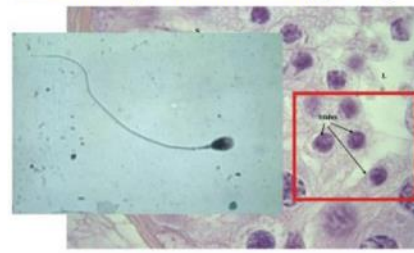
C. Troisième étape, la différenciation (spermiogénèse)

Transformation de la spermatide en spermatozoïde.

La spermiogénèse comprend **5 étapes** :

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

Troisième étape – Différenciation (spermiogénèse)



1. Formation de l'acrosome

L'acrosome est une sorte de capuchon qui vient se poser sur le noyau de la spermatide. Globalement, ce sont des **résidus qui sont issus des lysosomes** vont venir fusionner juste **sous l'appareil de Golgi**. Pendant cette migration des vésicules acrosomiales, en même temps les centrioles vont commencer à se déplacer. Le centriole proximal va se positionner exactement 180° au-delà de l'acrosome.

Si on va un peu plus loin, on voit le **centriole proximal à 180° par rapport à l'acrosome** et **perpendiculairement** + on aura le **deuxième centriole distal** qui va faire apparaître un **futur flagelle** car c'est là que vont apparaître les filaments de microtubules qui vont polymériser pour donner le futur flagelle. En microscopie on va retrouver tous ces éléments, dont les mitochondries qui vont se positionner sur la première portion du flagelle.

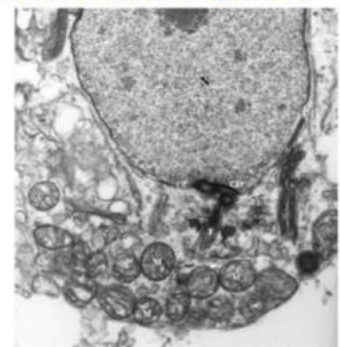
Troisième étape – Différenciation (spermiogénèse)

1. Formation de l'acrosome

Vésicules acrosomiques fusionnent en un capuchon acrosomal

Centriole distal se positionne perpendiculairement au centriole proximal

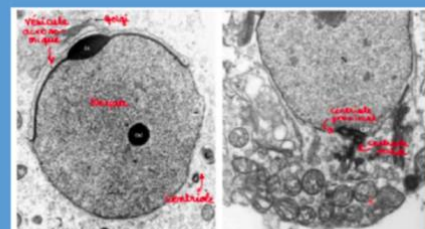
Naissance du flagelle par formation de microtubules



(Fiche de l'année dernière)

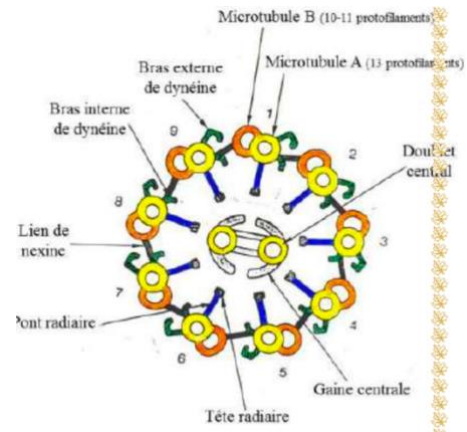
En ME, on voit :

- o la vésicule acrosomique qui a totalement fusionnée, au-dessus l'appareil de golgi à l'opposé, le centriole qui va venir migrer à son opposé.
- o le centriole proximal perpendiculaire au distal
- o le flagelle en train de se constituer avec des filaments tubulaires
- o autour du flagelle vont se positionner des mitochondries
- élément indispensable au mouvement du spz
- permettent d'apporter l'énergie nécessaire à l'organisation de ce mouvement.



2. Formation du flagelle

Le flagelle est une **structure très conservée** dans toutes les espèces. C'est une structure **ciliaire** avec une **structure axonémal** avec un **doulet central** et **les doublets périphérique** + qui sont accrochés entre eux par la **nexine** et les **bras de dynéine** +++ qui sont externes. On a donc un doublet central et 9 périphériques. Cette structure ciliaire va être retrouvée dans toutes les pathologies ciliaires à cause de la dynéine ou de la nexine.



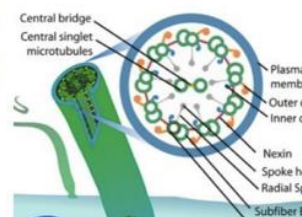
Troisième étape – Différenciation (spermiogénèse)

1. Formation de l'acrosome

2. Formation du flagelle

Centriole distal s'allonge

Formation du complexe axonémal à partir des microtubules:
- 9 doublets périphériques
(aloha, héral)



3. Condensation du noyau

On va passer d'un **noyau clair** à un autre extrêmement **foncé, condensé et allongé**. Le but est de condenser de manière hyper intense la chromatine vue que le seul but

Troisième étape – Différenciation (spermiogénèse)

1. Formation de l'acrosome

2. Formation du flagelle

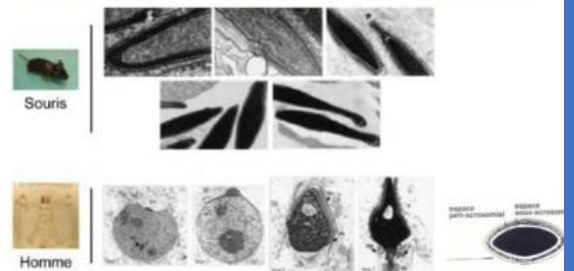
3. Condensation du noyau

Remplacement des histones par des protamines, riches en arginine et cystéine

→ Déphosphorylation et ponts disulfures avec l'ADN, d'où une compaction de la chromatine



Troisième étape – Différenciation (spermiogénèse)

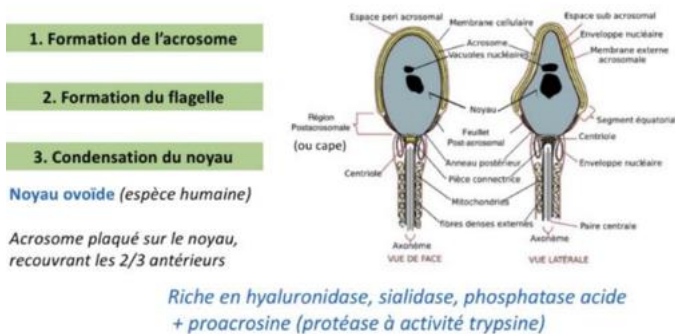


du spermatozoïde est d'apporter son contenu d'ADN. Il faut l'apporter dans un bon état, donc pour le protéger, « il faut bien l'emballer » et faire en sorte qu'il ne soit pas exposé aux agents extérieurs. Pour y arriver, on va **enlever les histones autour de l'ADN** et les remplacer par des **protamines**. Celles-ci sont très riches en **arginine** et en **cystéine**, elles vont **s'hypercompacter** avec des **ponts disulfures** extrêmement prévalents.

En termes d'images, chez l'Homme et chez la souris on observe ça. Chez l'Homme, on voit un losange avec une base plus épaisse que le bout de la tête. En fonction de la coupe on observe différentes formes. On constate bien que les formes varient entre les espèces et on arrive même à reconnaître les espèces au microscope comme ici avec un spermatozoïde « en bec » de souris. Ce sont les différentes protéines de l'acrosome qui donnent la forme et qui jouent un rôle dans la réaction acrosomique et le fait que la fécondation ne soit pas possible entre espèces différentes. Le seul moyen de contrarier cette règle est d'enlever la zone pellucide ou de faire une fécondation in-vitro.

4. Formation du manchon mitochondrial

Troisième étape – Différenciation (spermiogénèse)



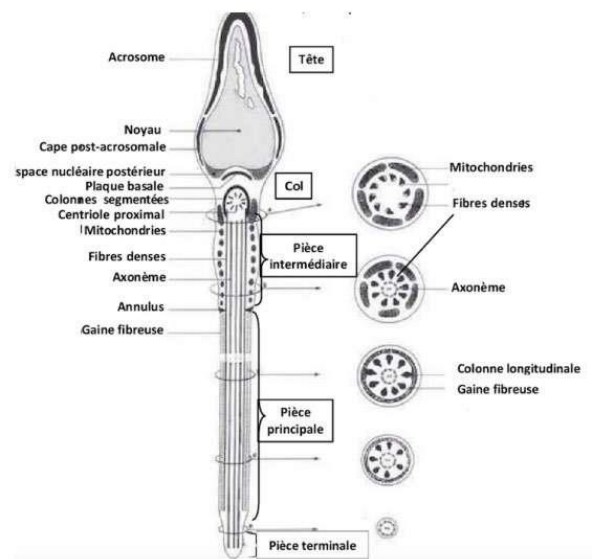
Notre **acrosome** va être **plaqué sur la quasi-totalité du noyau** +++. Il n'y a que ce **segment équatorial** et la **partie post-acrosomique** qui ne seront pas recouvertes par l'acrosome, juste au niveau du flagelle. C'est aussi le flagelle qui est censé apporter l'énergie nécessaire pour arriver jusqu'à l'ovocyte.

Si on veut faire bouger le cil, il faut de l'énergie provenant des **mitochondries** qui seront positionnées au niveau de la **pièce intermédiaire**, +++ la plus proximale du flagelle. Ces mitochondries vont venir s'insérer de manière **spiralée tout autour du flagelle**. Sur les schémas, on les verra coupées autour positionnées les unes sur les autres comme un colimaçon qui tourne autour du flagelle et vont être là pour pouvoir donner l'énergie nécessaire pour le fonctionnement du flagelle.

On retrouve systématiquement **dans le flagelle l'axonème et autour les fibres denses** jusqu'à la fin de la **pièce principale**. Autour de ces fibres denses se trouve une gaine fibreuse, donc sur la partie de la pièce principale. Cette gaine fibreuse au niveau de la **pièce intermédiaire** est remplacée par les **mitochondries**. Finalement, tout en bas, on retrouve plus que l'axonème. ++++++

Récap de la ronéo

(Ronéo de l'année dernière)



Après la formation du manchon mitochondrial le spz se compose :

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

5. Isolement des restes cytoplasmiques

Cette dernière étape consiste à **enlever tout ce qu'il reste sur la spermatide qui ne sera pas sur le spz**. L'isolement de ces restes cytoplasmiques/ bourrelets autour de la pièce intermédiaire vont être résorbés par **phagocytose de la cellule de Sertoli**.

Troisième étape – Différenciation (spermiogenèse)

1. Formation de l'acrosome

Élimination du cytoplasme en excès = corps résiduel

2. Formation du flagelle

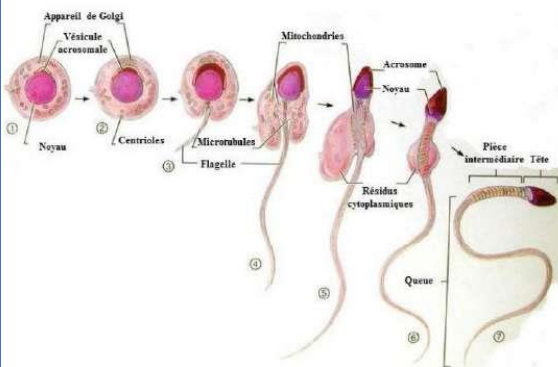
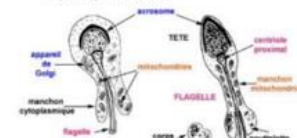
Par **phagocytose** par la cellule de Sertoli

3. Condensation du noyau

→ puis **spermiation**

4. Formation du manchon mitochondrial

5. Isolement des restes cytoplasmiques



Donc : - spermatogonie / spermatide = cellule ronde

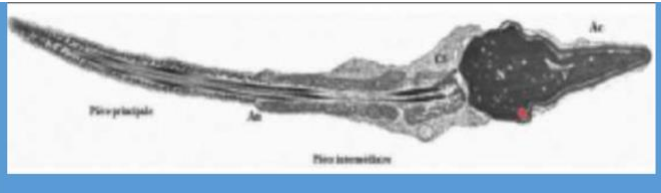
-spz = différenciation cellulaire extrême avec tête, col, flagelle

Anomalies du spermatozoïde

Vu qu'on produit énormément de spermatozoïdes, il a de fortes chances qu'il y ait des problèmes de conception. Avant on pensait qu'on produisait 20% de spermatozoïdes non fonctionnels, mais aujourd'hui on sait que c'est plus autour de **95%** qu'on possède des **spermatozoïdes dysfonctionnels** et uniquement 5% qui sont bien finis. Même si on est capables d'en produire beaucoup, leur qualité n'est pas forcément la meilleure.

On voit qu'il y en a avec des **vacuoles / trous dans le noyau = des défauts de compaction** avec de anomalies de changements des histones par les protamines. **L'ADN dedans est donc fragmenté.**

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

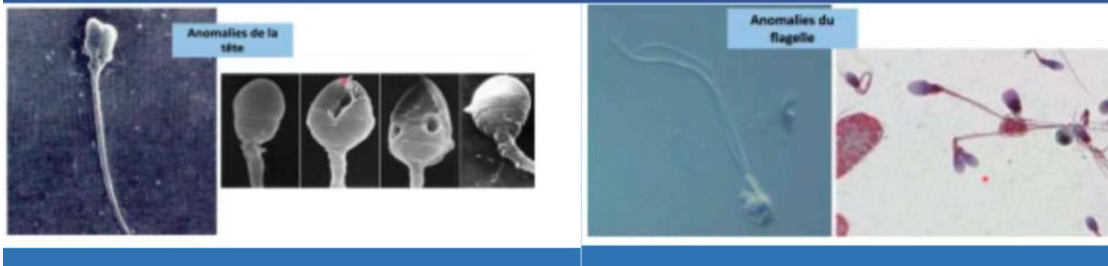


On a aussi les **anomalies de la tête** avec des spermatozoïdes globuleux ou même une **tête déchirée**. On a aussi des spermatozoïdes **enroulés ou même décapités** avec des problèmes de **positionnement de centrioles** (distal) et de microtubules. On peut avoir aussi des **flagelles multiples ou même multiples têtes**. Ces problèmes surviennent **lors de la méiose**. ++ Ce sont des cellules qui se sont arrêtés en stade de méiose 1 pour enchaîner la spermiogénèse

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

On a également des anomalies du flagelle :
- deux flagelles
- totalement enroulé, où la tête est coudée.

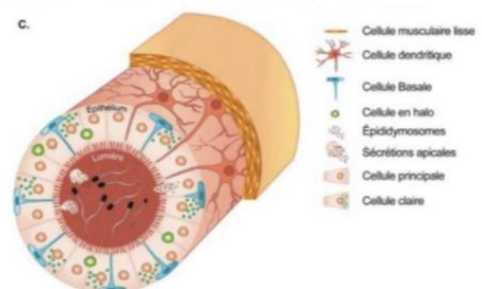
On les appelle des **teratospermies**



MATURATION ÉPIDIDYMAIRE

Une fois qu'il a été formé, le spermatozoïde ne reste pas dans le testicule et va être détaché de la cellule de Sertoli, ce qui s'appelle la **Spermiation**. Il va rentrer dans l'épididyme, le canal au-dessus du testicule en aspect de béret basque, après avoir traversé le rete testis. L'épididyme mesure 7 mètres de longueur avec plusieurs boucles et au fur et à mesure on a au niveau de la tête un épithélium épais

Dernière étape – Maturation épидидymaire

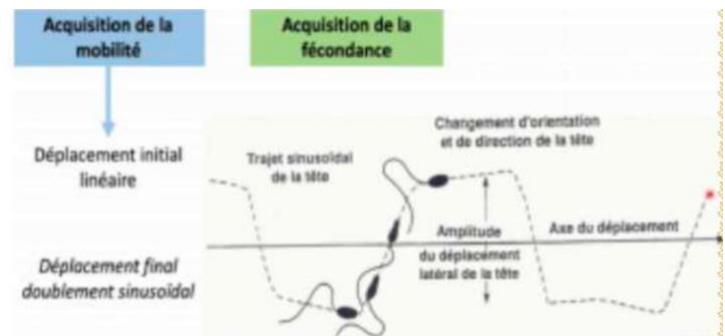


pour progressivement s'amincir et avoir plus de spermatozoïdes. Le **transport est passif et dure 15 jours** grâce à l'épithélium et ses microvillosités pour que le spermatozoïde ne s'accroche pas à la paroi. Il y a tout un tas de **cellules musculaires lisses** autour de ce canal qui vont se contracter pour faire avancer les spermatozoïdes.

A. Acquisition de la mobilité

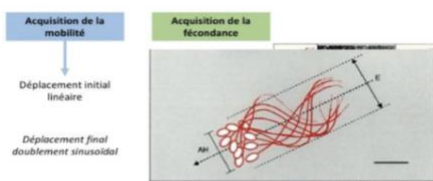
L'avancée des spz est un **transport** qualifié de **passif++**

Les **contractions sont amplifiées lorsqu'il y a des tractions sur l'albuginée** comme un coup sur les testicules en les faisant remonter. Ces contractions saccadées sont aussi présentes au moment de **l'éjaculation avec une contraction de l'albuginée** qui va faire avancer rapidement les spermatozoïdes pour programmer le prochain éjaculat.

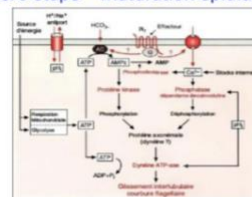


Le spermatozoïde va être **mobile au niveau de l'épididyme** pour pouvoir in fine bouger dans le tractus génital féminin. Il va initialement avoir une **mobilité linéaire** qui va rapidement se transformer avec un **mouvement sinusoïdal +++**. Celui-ci aura une amplitude extrêmement grande et c'est grâce au mécanisme de **doublement sinusoïdal** que le spermatozoïde va faire des **mouvements de 180° à chaque battement de flagelle ++++++**

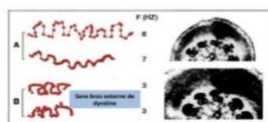
Dernière étape – Maturation épididymaire



Dernière étape – Maturation épididymaire

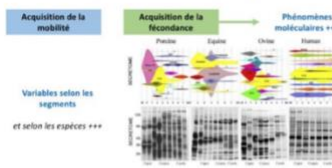


Dernière étape – Maturation épididymaire



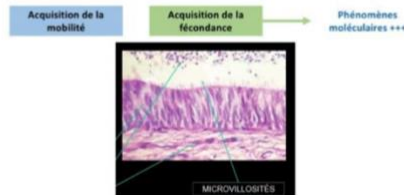
Tout cela va être possible avec une activation de **l'ATP**. Si on n'a pas un axonème qui est correcte, les spermatozoïdes ne pourront pas avancer et n'iront pas très loin dans le tractus génital féminin.

Dernière étape – Maturation épididymaire



Dans l'épididyme on aura aussi le phénomène de **fécondance** qui aura lieu car initialement le spermatozoïde n'est pas complètement capable de féconder un ovocyte sans passer par là. On a donc en fonction de l'espèce des phénomènes moléculaires spécifiques. On peut donc retrouver l'espèce grâce à ces électrophorèses en 3D vu que les trajets épididymaires moléculaires sont tous différents. Ceci s'appelle une **biochimie séminale** pour retrouver chaque marqueur impliqué et faire des diagnostics avec.

Dernière étape – Maturation épididymaire

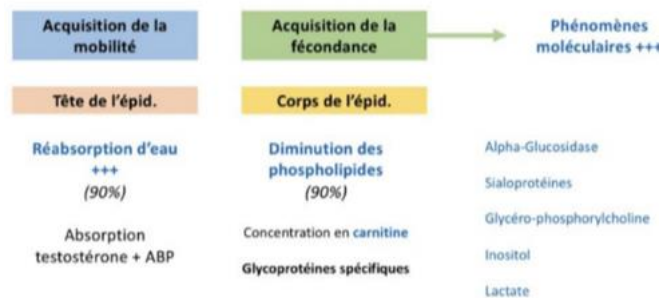


Phénomène moléculaire

Selon les segments, on connaît à un peu près les mécanismes moléculaires impliquées dans l'espèce humaine : ++++ *partie super importante*

- Dans la **tête de l'épididyme**, il y aura principalement une **réabsorption d'eau à 90% et réabsorber la testostérone et l'ABP** de manière à pouvoir les recycler très facilement vu la quantité produite.

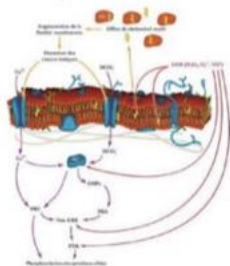
Dernière étape – Maturation épididymaire



- Au niveau du **corps de l'épididyme**, la membrane va complètement changer avec une **perte de ses phospholipides à plus de 90%**. Le spermatozoïde va être enrichie en **carnitine et tout un tas de glycoprotéines** vont réapparaître (liste ci-contre).

Le but est donc d'arriver à faire de la **membrane du spermatozoïde la plus inerte possible**. De base, celle-ci est sensée être fluide et pouvoir bouger en permanence. On n'aura donc jamais un récepteur immobile dans la membrane car il devra éventuellement être internalisé et recyclé. Cette membrane devient complètement **opaque**, comme s'il y avait une couche protectrice dessus et c'est ce qu'on appelle la **décapacitation** afin d'éviter qu'à ce stade-là spermatozoïde s'auto-active.

Dernière étape – Maturation épididymaire

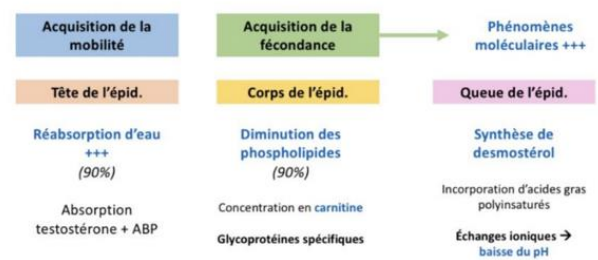


Ce sont principalement des lipides qui viennent se rajouter et la **desmostérol qui va se positionner sur la membrane**. Il y aura donc une **baisse du pH membranaire** pour pouvoir **stabiliser totalement le spermatozoïde et éviter qu'il s'auto-active**. +++

Il sera jusque-là contenu dans le canal déférent qui en stock une quantité importante. Ils vont continuer leur trajet vers les vésicules séminales qui sont responsables de la sécrétion du liquide séminal. Celui-ci va être le **constituant majoritaire du liquide séminal à un taux de 70%**. Les autres **30% correspondent aux sécrétions prostatiques**. Les spermatozoïdes baignent dans ces liquides et sortent en même temps en cas d'éjaculation, sinon ils seront résorbés par phagocytose dans les vésicules séminales / prostate.

En pratique, on peut avoir un spermogramme fait à midi un jour avec un mauvais résultat et un autre quelques heures après avec un très bon résultat. Donc il va dépendre du stock qui sera au niveau des canaux déférents et de la façon dont il va être apporté au niveau de la prostate lors de l'éjaculation, mais surtout du nombre de rapports sexuels au quotidien. Le nombre de spermatozoïdes est donc tributaire de la production testiculaire et le volume de l'éjaculat est lié aux vésicules séminales et à la prostate. Ce sont lors des prostatites chroniques que l'on aura un volume élevé d'éjaculat.

Dernière étape – Maturation épидидymaire



Je vais faire un truc que je déteste mais je vais me faire harceler si je ne le fais pas donc place aux dédis :

Déjà dédicaces aux PI force à vous c'est bientôt la fin du semestre, on y croit !

Dédi à Lou et Mathilde qui font vivre mon compte snap

Dédi à Constance qui va retourner le concours (je t'avais promis que t'en aurais une, j'espère t'es contente)

Dédi à Carla et Yasmine je vous aime fort

Dédi à Yoann tuteur d'une matière qui n'existe pas

Dédi à Félix (invite moi à manger des pâtes ça fait longtemps)

Dédi à Bellala et mes tables de chevet

Dédi à Loris et sa chimie organique (berk)

Dédi à Greg qui mange aussi proprement qu'un enfant de cinq ans et qui fait des dédicaces nulles

Dédi aux tuteurs comme ça je n'oublie personne

Dédi à Matis qui ne verra jamais ça parce qu'il est en droit msk

Dédi à Pradou et ses sbires vous me manquez

Dédi à Sacha et sa prépa de l'enfer

Dédi à Lula et Aurel, quand est-ce qu'on sort svp

Dédi au F, tu sais déjà tout

Pas dédi à toutes vos mascottes jpp

FIN DES DEDICACES ET FIN DE LA FICHE