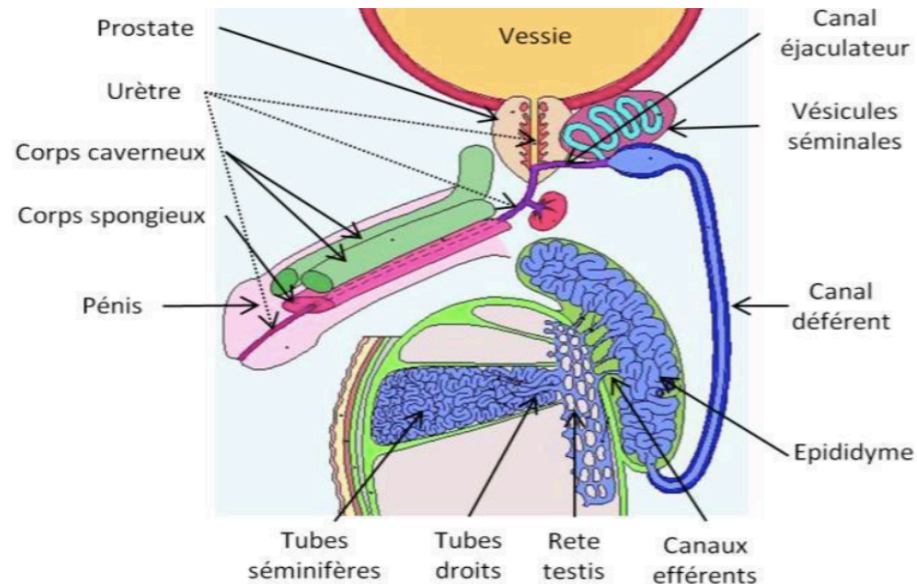


L'appareil génital masculin

I. Description

A. La composition de l'appareil génital masculin



- ✓ Les **gonades** = les testicules
- ✓ Les **voies génitales excrétrices**
Dans l'ordre : Epididyme -> canal déférent -> recueil des sécrétions de la vésicule séminale et de la prostate -> urètre
- ✓ Les **glandes sexuelles** = épididyme ; vésicule séminale ; prostate
- ✓ Les **organes génitaux externes (OGE)** : Le **pénis** composé de 2 **corps caverneux** et d'un **corps spongieux** = appareil érectile
- ✓ Le **système nerveux central** : se différencie lui aussi sexuellement

B. Les deux fonctions du testicule

1. Une fonction **exocrine** : **production des gamètes mâles = spz**
2. Une fonction **endocrine** : **production d'hormones sexuelles (mâles ET femelle) et non-stéroïdiennes**

C. Les 3 acteurs principaux

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

II. Ontogénèse de l'AGM

Définition : développement d'un tissu ou d'un organe, à travers le temps, depuis l'œuf fécondé jusqu'à la mort

5 stades :

- Stade **indifférencié** : même aspect de la gonade dans les 2 sexes
- Stade de **différenciation sexuelle** : transformation en testicule ou en ovaire de la gonade
- Stade de **maturation** avec 2 périodes :
 - Lors de l'enfance maturation du **système nerveux central**
 - Lors de l'adolescence : développement des **caractères sexuels secondaires** avec la puberté
- Stade **fonctionnel** = **adulte** → âge adulte, fonctionnement
- Stade de **vieillissement** = **andropause** chez l'H

A. Le stade indifférencié

Ce stade intervient pendant la période **embryonnaire**

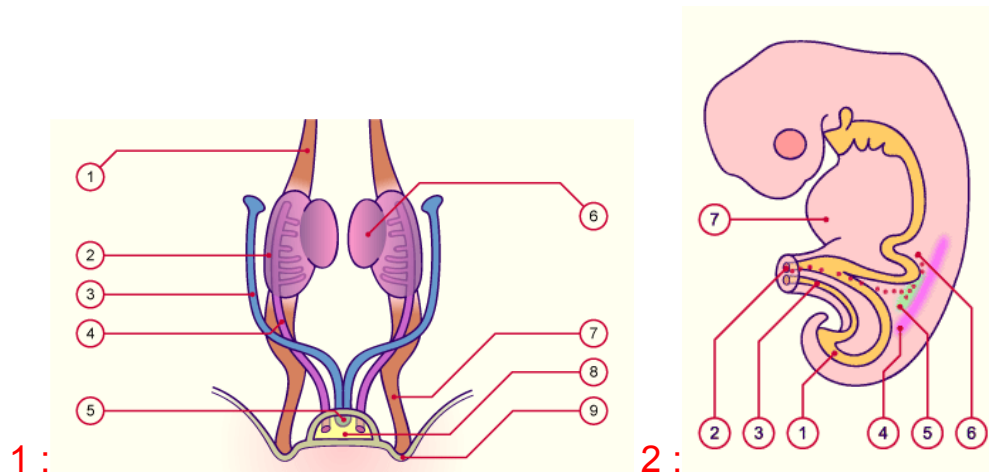
3^e semaine : il y a apparition des **cellules germinales primordiales** ou **gonocytes primordiaux** qui subiront à l'avenir la **méiose**

⇒ Elles apparaissent près de l'**allantoïde**

!! C'est l'étape de différenciation entre le soma et le germen !!

⇒ Elles migreront ensuite le long du tube digestif **postérieur** afin de rejoindre le **corps de Wolff**

Détails en schémas :



Sur le schéma 1 :

- ✓ En 2 : le canal de **Wolff**
- ✓ En 3 : le canal de **Muller**

Sur le schéma 2 :

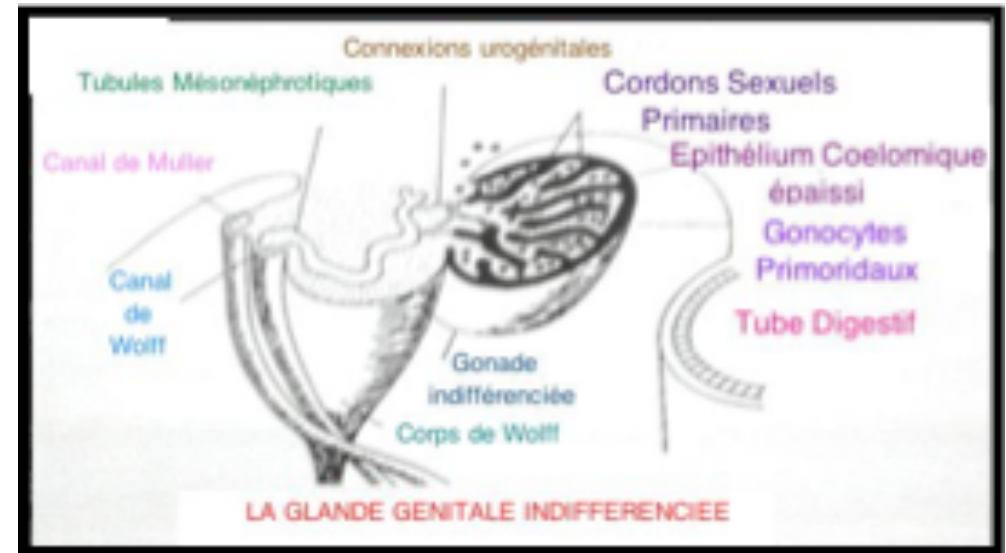
- ✓ En 2 : l'**allantoïde**
- ✓ En 6 : le **tube digestif post**

4^e semaine : apparition du **corps de Wolff** → appareil urogénital

5^e semaine : formation de la **crête génitale**

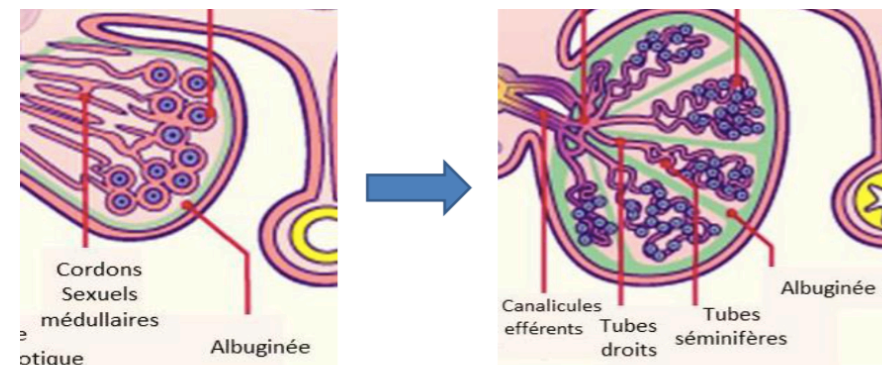
6^e semaine : la **crête génitale** est envahie par les gonocytes primordiaux

⇒ **Formation des cordons sexuels primaires**



B. Le stade de différenciation testiculaire

La détermination testiculaire (=masculine) se fait à environ **6 semaines et demie**. Elle se fait donc **AVANT** la détermination féminine (**10 semaines**)



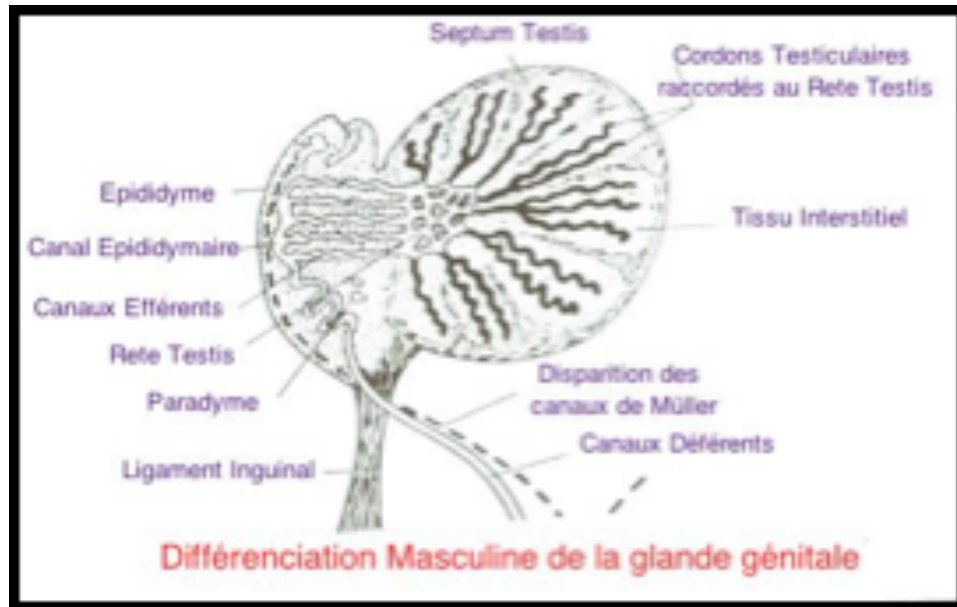
Les **cordons sexuels primaires** deviennent les **tubes séminifères**

La cellule mésenchymateuse se différencie en cellule de **Sertoli**

!! Ceci constitue le premier événement de la différenciation testiculaire = Différenciation Sertolienne !!

Les cordons sexuels perdent leur contact avec l'**épithélium coelomique** et l'**albuginée** qui s'invagine pour former des cloisons = lobules testiculaires

A l'intérieur de chaque lobule, les cordons sexuels s'organisent et s'enchevêtrent en **tubes séminifères** au centre de la gonade (**2 à 4 tubes séminifères entre chaque cloison**)



Les **tubes séminifères (TS)** se poursuivent par les **tubes droits** qui se réunissent au niveau du **rete testis**, à partir duquel partent les **canaux efférents** qui rejoignent l'**epididyme**. Les voies excrétrices se poursuivent ensuite par le **canal déférent** et le **canal éjaculateur**.

III. Le tube séminifère et son contenu

Le tube séminifère est l'**unité de base du testicule**

Les 3 acteurs du TS :

- ✓ Le **chef d'orchestre** : la **cellule de Sertoli**
- ✓ La **cellule germinale** = future gamète
- ✓ La **cellule de Leydig** au sein du tissu conjonctif entre les TS
 - Cellules **endocriniennes** regroupées autour de **vaisseaux**

A. La cellule de Sertoli

Définition : Cellule de soutien qui, **contrôle, régule et est indispensable à la spermatogénèse**.

Stock et localisation : Se multiplie jusqu'à la fin de la **puberté dans les TS**

Aspects Physiologiques	Rôles / Fonctions
- Ces cellules ont l'aspect de « fantômes qui se tiennent par la main » - Cellules Polarisées (≠ cellules de Leydig) : Elle présente un pôle basal, apical et latéral → Fonctions ≠ selon le pôle. → Récepteurs et molécules ≠ à la surface de la membrane plasmique selon le pôle considéré - Présence de la barrière hémato-testiculaire - Contact étroit avec les cellules germinales	- Rôle de soutien : \varnothing de Sertoli = rôle capital dans la spermatogénèse - Rôle de Chef d'orchestre : Rythme / Contrôle / Régule / Synchronise la spermatogénèse d'un groupe de cellules germinales qui seront à son contact = spermatogénèse de façon synchrone . - Rôle Nourricier : elle apporte les substrats énergétiques sous forme de lactate + vitamines + minéraux (zinc par ex) aux cellules germinales (par des gaps junctions) Elle apporte ce qui est nécessaire à la spermatogénèse. - Rôle Protecteur : Organisation qui permet la protection des cellules souches germinales → Les prolongements des cellules de Sertoli forment une barrière hémato/ hémotesticulaire (par des jonctions serrées entre les \varnothing de Sertoli) - Rôle de nettoyage : Phagocytose = destruction des substances inertes (\varnothing germinales anormales), des microorganismes, des virus & bactéries. Rôle important +++ car le rendement de la spermatogénèse n'est que de 50% 50% des cellules germinales = apoptose → elles vont être alors phagocytées par Sertoli. - Transport = Possède la capacité de transporter certaines substances du pôle basal au pôle adluminal
Aspects Morphologiques	
- Cellules de Sertoli caractérisées par des noyaux en « chapeau de gendarme » 	
Schéma 3 : Représentation plus réaliste du tube séminifère - Appareil de Golgi très développé - Des gouttelettes lipidiques indiquent la présence de cholestérol = stéroïdogénèse dans la cellule (essentiellement des oestrogènes) - Un réticulum granuleux Tout cela indique que la cellule de Sertoli = stéroïdogénèse +++ (fabrication substance stéroïdienne + polypeptidique) + synthèse de protéines +++	Les différentes fonctions des pôles : Pôle basal = repose sur la membrane basale du tube séminifère Pôles latéraux : → Possèdent des prolongements qui permettent de se lier aux prolongements de la \varnothing de Sertoli voisine = constitution de jonctions serrées = constitution de la barrière hémato-testiculaire + constitution d'un compartiment basal (ou périphérique) + adluminal (au centre) → Egalement gaps junctions entre les cellules de Sertoli = Communication+++ La barrière hémato-testiculaire permet de former un compartiment adluminal (central) complètement hermétique = les C germinales de ce compartiment sont protégées des ≠ éléments du sang comme les virus et les bactéries. Pôle apical : dirigé vers le centre

La cellule de Sertoli sécrète des protéines qui lui sont **spécifiques** (= elle est la seule à les synthétiser) mais aussi des protéines plus courantes et **non-spécifiques** (d'autres cellules sont capables de les synthétiser)

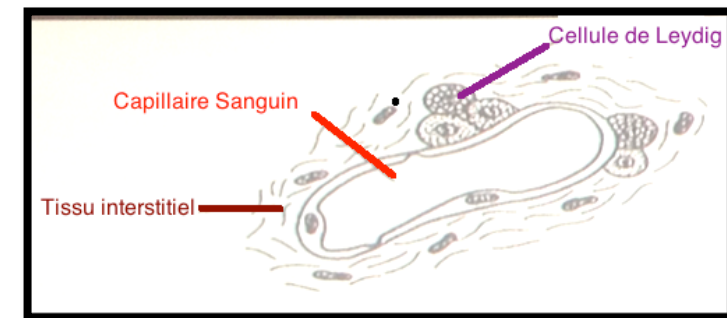
Protéines spécifiques	Fonctions
AMH = Hormone Anti-Müllerienne Hormone polypeptidique faisant parti de la famille des TGF- β	Double fonction 1) Fonction d'hormone = fonction endocrine : permet la régression des canaux de Müller au stade embryo . 2) Fonction paracrine : permet la communication entre : - Sertoli / Leydig - Sertoli / Cellule germinale
Inhibine B	Elle effectue un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de FSH (endocrinie) et permet la communication entre : (paracrinie) - Sertoli / Leydig - Sertoli / cellule germinale
ABP = Androgen-Binding-Protein	Protéine porteuse Cette protéine se lie aux stéroïdes (testostérone, oestrogènes...) qui sont lipophiles pour les amener à l'intérieur du TS
Glycoprotéines Sertoliennes	

Protéines non spécifiques	Fonctions
Transferrine	Transport du fer (essentiel)
Cerruloplasmine	Transport du cuivre (essentiel)
Transcobalamine	Transport de vitamines essentielles (B12 +++)
Facteurs de croissance	Déversés au contact des cellules germinales, permettant de les faire proliférer . Ex. : IGF1 (insuline growth factor 1) → ubiquitaire +++
Activateur du plasminogène	Protéases (dégradent les protéines) digérant les jonctions serrées de la BHT +++

Elle sécrète également des substances qui ne sont pas de nature polypeptidique (=protéique) :

Substances non protéiques	Fonctions
Lactate	Substrat énergétique
Oestradiol	C'est l'hormone dite « féminine », obtenue par aromatisation (\approx transformation) de la testostérone Elle est permise par une enzyme particulière : l' aromatase +++

B. La cellule de Leydig (= cellule interstitielle)



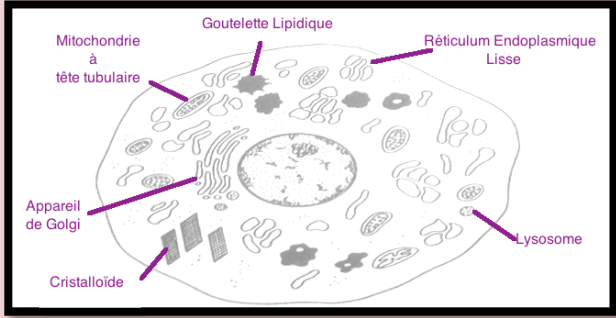
Définition : Elle permet le développement et le maintien des **caractères sexuels primaires ET secondaires**, ainsi que leur bon fonctionnement grâce à sa **steroidogenèse importante** → **Fabrication de testostérone +++**

Localisation : A l'intérieur du testicule.

Elles se situent dans le tissu interstitiel qui se trouve entre les tubes séminifères

Elles sont très à proximité des **vaisseaux sanguins**, **en amas** autour de ces derniers

⇒ **Relargage de la testostérone produite dans la circulation générale**

Fonction	Aspect Morphologique
<p>Double fonction de la cellule de Leydig :</p> <p>Fonction Endocrine : Les hormones mâles qu'elle sécrète passent par la circulation pour agir sur les différents récepteurs spécifiques.</p> <p>Fonction Paracrine : Les hormones mâles qu'elle produit agissent spécifiquement sur les cellules voisines du même organe qui sont les <u>cellules de Sertoli</u>.</p>	 <p><i>La C de Leydig possède toutes les caractéristiques d'une cellule capable d'assurer la stéroïdogénèse :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un réticulum endoplasmique lisse développé - Des mitochondries à crêtes tubulaires - Des gouttelettes lipidiques qui permettent d'accumuler le cholestérol capté au niveau sanguin. <p><i>La C de Leydig permet grâce à plusieurs enzymes / réactions de transformer le cholestérol en testostérone.</i></p>

Important à retenir

Le premier évènement de la **différenciation gonadique** est la **différenciation des cellules mésenchymateuses en cellule de Sertoli**.

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

IV. La spermatogénèse

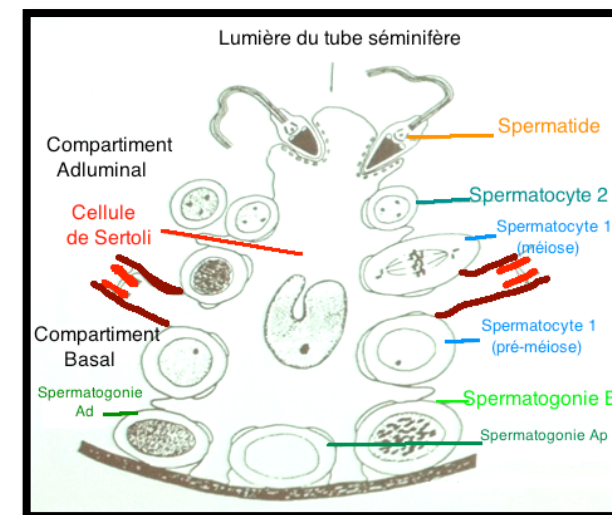
Définition : Formation de **plusieurs gamètes haploïdes mâles (= spz)** à partir d'une **cellule germinale souche diploïde (=spermatogonie)**

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

Important : Elle s'effectue de manière **centripète**

- ⇒ Les **spermatogonies** sont à la base du TS
- ⇒ Les **spermatozoïdes** au centre du TS, prêts à être éjectés

A. Les différentes cellules de la spermatogénèse



Spermatogonie → Spermatocyte 1 (**la + grosse**) puis 2 → Spermatide → Spz

Important : Jusqu'au stade **spermatocyte 1 pré-leptotène**, les cellules germinales restent dans le compartiment **basal**.

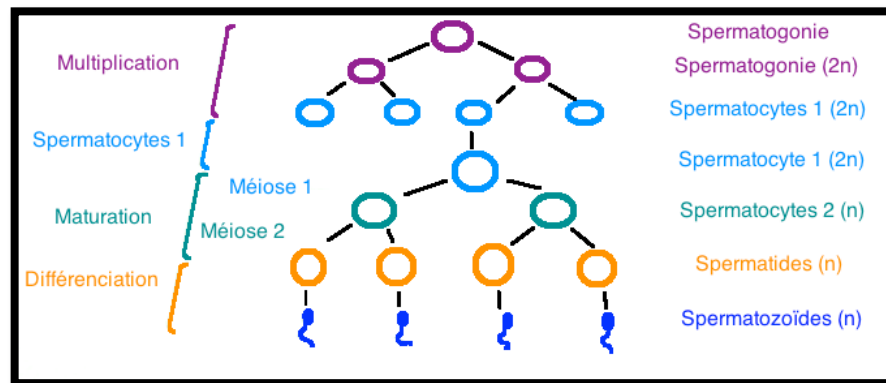
Une fois au cours de la méiose : **ouverture** de la barrière hémato-testiculaire. De l'autre côté de la BHT = compartiment **adluminal** → spermatocyte 1 **post-leptotène**.

Des **gaps junctions** s'établissent entre :

-Sertoli / Sertoli -Sertoli / Spermatocyte 1 -Sertoli / Spermatogonies

Etapes de la spermatogénèse :

- ☛ **Multiplication** importante des spermatogonies avec une prolifération maintenue presque toute la vie de l'individu
- ☛ **Croissance FAIBLE** : ne dépasse jamais 1 micron, le spermatocyte I est la plus grosse cellule du processus
- ☛ **Maturation méiotique (= nucléaire) : COMPLÈTE, RAPIDE, CONTINUE**
 - ⇒ Passage du **spermatocyte 1** au **spermatocyte 2** (méiose 1) puis à la **spermatide** (méiose 2)
- ☛ **Différenciation ou spermiogénèse +++** : passage d'une cellule ronde à la cellule la plus spécialisée/différenciée de l'organisme



!! A partir d'une cellule germinale souche on devrait en théorie obtenir 16 spermatozoïdes MAIS le rendement est de **50%** soit seulement 8 Spz !!

Les 50% n'arrivant pas à terme sont **phagocytés** par la cellule de **Sertoli**

B. Cinétique

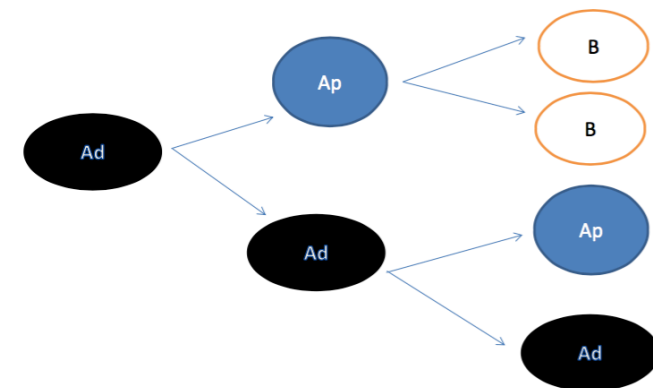
Durée :

- ⇒ Multiplication = 27 jours
- ⇒ Croissance + méiose 1 = 23 jours
Lenteur car **très longue prophase 1**
- ⇒ Méiose 2 = 24h
- ⇒ Différenciation (Spermiogénèse) = 23 jours

= CYCLE DE 74 JOURS

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

Une phase de multiplication particulière :



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

A leur tour les spermatogonies **Ap** subissent des **divisions hétéroplastiques** : elles donnent 2 cellules **différentes** : 2 spermatogonies **B**

La spermatogénèse est un **processus synchronisé** par deux facteurs :

- ✓ Des **ponts inter-cytoplasmiques** sont mis en place entre les cellules issues d'une même spermatogonie jusqu'au stade de **spermatide**
- ✓ Le contact avec la cellule de **Sertoli**

C. La spermiogénèse = différenciation cytoplasmique

Définition : Transformation d'une cellule ronde (le spermatide) en une cellule très **spécialisée** → le spermatozoïde

1) Formation de l'acrosome	<p>C'est la confluence des vésicules de l'appareil de Golgi qui forme l'acrosome. → Polarisation de la cellule C'est un sac bourré d'enzymes sur les 2/3 antérieurs de la tête du spz. Ces enzymes (<i>hydrolases, protéases</i>) sont libérées au contact de l'ovocyte. Elles vont digérer la ZP et ainsi permettre au spermatozoïde de pénétrer jusqu'à l'ovule.</p>
2) Formation du flagelle	<p>Extension de cytoplasme au niveau du pôle postérieur de la cellule, depuis le centriole distal.</p>
3) Condensation du noyau	<p>Etat particulier des nucléoprotéines → La chromatine du noyau se condense pour que l'ADN ne soit pas altéré au cours du trajet dans les voies génitales masculines puis féminines. Le matériel génétique est protégé par des nucléoprotéines, principalement par les histones et les protamines. <i>NB : Le spz a le noyau le + condensé de l'organisme.</i></p>
4) Formation du manchon mitochondrial	<p>Rassemblement des mitochondries autour de la partie moyenne du flagelle. Celles-ci auront pour fonction de produire de l'énergie nécessaire à la motilité du flagelle à partir d'ATP = molécule pourvoyeuse d'énergie</p>

5) Isolement des restes cytoplasmiques

La **majorité du cytoplasme** de la cellule est évacuée sous forme de **corps résiduels / gouttelettes cytoplasmiques**.

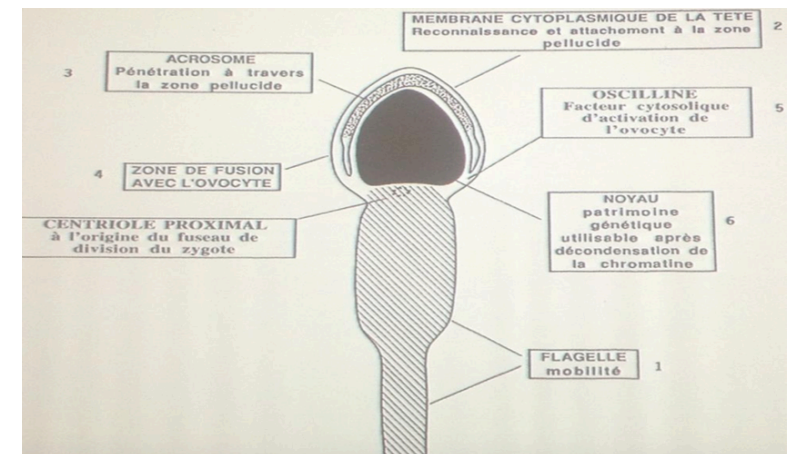
Importance des corps résiduels :

→ Une fois évacués, ils sont **phagocytés** par la cellule de Sertoli, cela représente le **signal** de la fin d'une vague de spermatogénèse.

→ A ce moment, la cellule de Sertoli envoie des signaux aux spermatogonies A pour stimuler le cycle cellulaire et faire ainsi débuter une nouvelle vague de spermatogénèse.

Rappel : La cellule de Sertoli est reliée aux spermatogonies par des gap-jonctions.

C. Aspects fonctionnels du spermatozoïde



1. **La mobilité** : assurée par flagelle + mitochondries
2. **La membrane cytoplasmique de la tête** : contient des glycoprotéines qui formeront un complexe ligand/récepteur spécifique avec des protéines situées sur la zone pellucide de l'ovocyte
3. **L'acrosome** : contient les enzymes nécessaires pour lyser la ZP
4. **La cape post-acrosomale = zone de fusion** : zone contenant des protéines fusiogènes

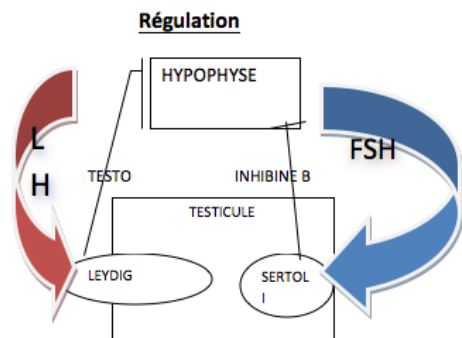
5. **L'oscilline** : Protéine se situant dans le cytoplasme du spermatozoïde et qui permettra de déclencher la reprise du cycle cellulaire par l'intermédiaire de vagues calciques
6. **Noyau** : Se décondensera après fécondation pour permettre au patrimoine génétique d'être utilisé

D. La régulation de la spermatogénèse

★ La régulation endocrine ★

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

La cellule de **Leydig** est stimulée par les sécrétions de LH hypophysaires et exerce un rétrocontrôle négatif par l'intermédiaire de la **testostérone**



★ La régulation paracrine ★

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

★ La régulation par gap junctions ★

La cellule de **Sertoli** communique par l'intermédiaire de structures canalaire avec les cellules germinales.

De petites **molécules de signalisation** (DAG, IP3 +++) sont échangées et permettent de réguler la spermatogénèse.

D. Facteurs influençant la spermatogénèse

Facteurs Nutritionnels	Le Fer , le Cuivre , La Vitamine D , l' acide folique sont indispensables à la spermatogénèse
Facteurs Vasculaires	Problème de vascularisation des testicules = pb de vascularisation des tubes séminifères → hypofertilité .
La température	Les testicules sont extériorisées par rapport aux autres organes (dans les bourses) et sont à une température + basse (34°C) , une hausse de cette température peut altérer la spermatogénèse.
Les radiations	Les cellules en prolifération sont + sensibles aux radiations → Possibilité d'altération voire de destruction des cellules souches germinales.
Facteurs Pharmacologiques	Médicaments qui peuvent altérer la spermatogénèse → drogues chimiothérapeutiques
Toxiques	Facteurs chimiques environnementaux → ex. : DDT → peuvent altérer la spermatogénèse jusqu'à la stérilité
Facteurs infectieux	Fièvre / Bactérie/ Virus → altération au niveau testiculaire possible. Soit par la bactérie/virus directement, soit par la fièvre provoquée
Obstruction des voies spermatiques	Si le canal déférent est bouché → cause d' hypofertilité .

IV. L'Appareil Génital Masculin au plan hormonal

Définitions

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

Deux catégories d'hormones abordées :

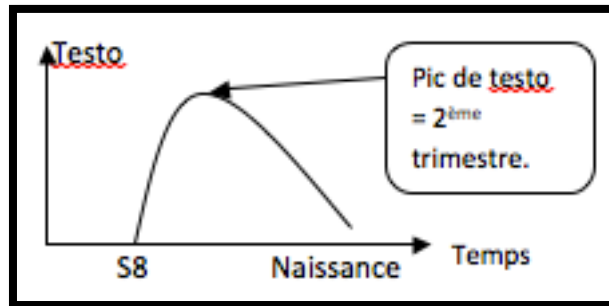
- ✓ **Hormone polypeptidique** : Agit par récepteur membranaire car ne peut pas traverser la membrane plasmique
 - ⇒ C'est le cas de la **LH** et de la **FSH**
- ✓ **Hormone stéroïdienne** : traverse la membrane plasmique grâce à sa structure lipophile et agit par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire
 - ⇒ C'est le cas de la **testostérone** et de l'**oestradiol**

A. Rôle de la testostérone au cours du dvp embryonnaire

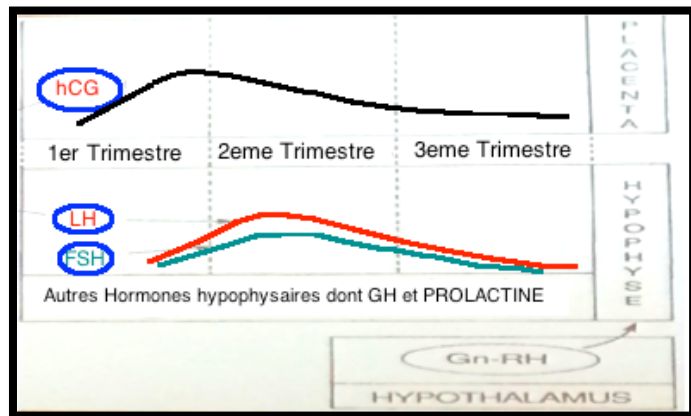
La cellule de **Leydig** exprime une enzyme (sous stimulation de la **LH**) qui permet, à partir du **cholestérol**, de produire de la **testostérone**.

Avec l'apparition des premières cellules de Leydig vers la 8^e semaine viennent les premières sécrétions de testostérone.

Ces sécrétions permettront le développement des canaux de Wolff (et donc des futures voies génitales masculines).

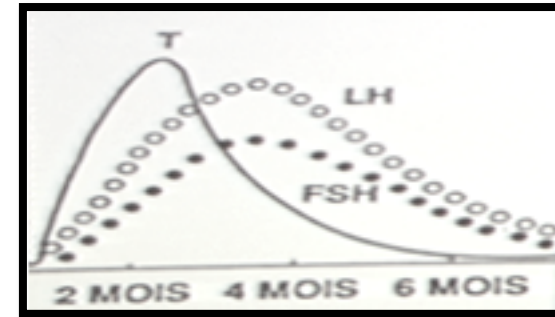


La cellule de Leydig sécrète un maximum de testostérone au 2^e trimestre



Remarque : Au cours de la grossesse, le placenta sécrète l'**hCG** qui a pour fonction de stimuler Leydig et donc les sécrétions de testostérone. Ces sécrétions ont surtout lieu au 1^{er} trimestre car l'hypophyse n'est pas encore en fonctionnement et sécrète très peu de LH et FSH. La hCG permet d'obtenir des concentrations en testostérone suffisantes avant l'intervention de la LH.

B. La mini Puberté



À la naissance le taux de testostérone est très bas.

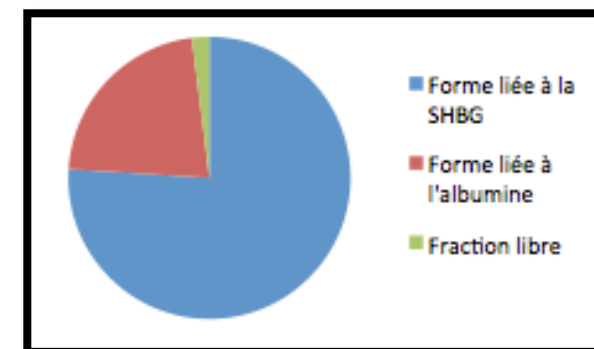
Entre 2 et 6 mois, on observe une cloche de testostérone accompagnant une augmentation des sécrétions de LH et FSH. Ceci entraîne une stimulation transitoire des testicules.

Par la suite l'hypophyse est mise au repos grâce à des neuromédiateurs inhibiteurs. Les taux de LH, FSH et donc de testostérone s'effondrent donc avant de ré-augmenter à la puberté.

C. Les formes de circulation de la testostérone

On retrouve 3 formes de circulation de la testostérone dans le sang :

- ⇒ Liée à **SHBG (Sex Hormone Binding Globuline)** = forme **majoritaire**
- ⇒ Liée à **l'Albumine**
- ⇒ Sous forme **libre**



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

- ✓ La forme **liée à l'albumine**
- ✓ La **fraction libre**

La fraction liée à la **SHBG** n'est pas utilisable car la liaison est **très spécifique** et **très forte**. En revanche la liaison à l'**albumine** est beaucoup moins spécifique (l'albumine est capable de fixer beaucoup de substances différentes) et beaucoup **moins forte**, la testostérone s'en dissociera donc facilement pour rejoindre les tissus cibles.

D. Rôles des androgènes

- ✓ **Différenciation sexuelle**
- ✓ **Développement des caractères sexuels primaires**
- ✓ **Maturation pubertaire** = Développement des caractères sexuels secondaires
- ✓ **Maintien des caractères sexuels secondaires à l'âge adulte**
- ✓ **Régulation de l'épididyme et des glandes annexes**

E. Les dérivés de la testostérone

A partir de la testostérone et par le biais de différentes réactions chimiques on obtient **2 autres hormones** qui ont une structure très proche :

- ⇒ La **Dihydrotestostérone (DHT)** grâce à la **5- α -réductase**
- ⇒ **L'Oestradiol** grâce à l'**aromatase**

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

Récepteur à la testostérone

- Canaux de Wolff
- Muscles striés squelettiques
- Cerveau, cellules gonadotropes
- Muscles lisses de l'intestin
- Glandes annexes masculines (épididyme, vésicule séminale)
- Cellule de Sertoli

Récepteur à la DHT

- Peau
- Follicule pilo-sébacée (= poil + glande sébacée associée)
- Organes génitaux externes
- Cerveau
- Prostate

Récepteur à l'oestradiol

- Tissu osseux (l'oestradiol permettra la **soudure des cartilages de croissance**)
- Tissu adipeux
- Peau
- Glande mammaire
- Foie
- Ovaires
- Cerveau, cellules gonadotropes
- Cellules de la granulosa
- Cellules de Sertoli

F. Comparaison Homme/Femme

- ⇒ La **testostérone** : elle est **10 à 15 fois** plus élevée chez l'homme
- ⇒ **L'oestradiol** : en début de phase folliculaire (= début de cycle ovarien) elle est quasiment à la même concentration chez la femme et chez l'homme

G. Différenciation sexuelle du cerveau

Elle se réalise en deux périodes distinctes : **organisatrice** et **activatrice**

La période organisatrice	La période activatrice
Elle intervient au cours de la période foetale et périnatale . Elle permet de forger l' identité sexuelle (= le fait de se sentir fille ou garçon). Plusieurs hormones rentrent en jeu (testo, DHT, oestrogènes et progestérone) Cette période est IRREVERSIBLE	Elle intervient au cours de la puberté . Elle permet de déterminer l' orientation sexuelle (le fait d'être attiré par un sexe ou un autre, ou les deux). Elle joue sur la libido, les fantasmes, l'érection etc... La testostérone a un rôle clé Cette période est RÉVERSIBLE