

Gamétogenèse masculine et son contrôle endocrine

I. Rappel

A. Structure anatomique et histologique

Le testicule est un **organe pair**.

Vie foetale : intra-abdominal

Fin de grossesse : migre avec :

- **1^{ère} phase abdominale** sous dépendance de l'hormone **INSL3**
- **2^{ème} phase scrotale/inguinale** sous dépendance de la **testostérone** et de **phénomènes de tractions** qui permettent le passage du testicule foetale à travers l'orifice inguinal pour rejoindre sa **position définitive scrotale**.

Le testicule est entouré d'une **tunique séreuse** (repli du péritoine) appelée la **vaginale**.

La **pulpe testiculaire** correspond aux **tubes séminifères** (TS) et leur contenu, séparés par des **cloisons conjonctives** qui délimitent des lobules.

Ces TS sont totalement **pelotonnés** et vont **s'aboucher au rete testis** pour rejoindre le **canal épидидymaire** qui coiffe l'ensemble du testicule.

Autour on trouve un tissu de soutien appelé l'**albuginée**.

La membrane basale délimite les TS du tissu interstitiel qui l'entoure avec du TC vascularisé, une innervation et les cellules de Leydig.

Au sein des TS :

Les **cellules de Sertoli** ont un gros noyau ovalaire avec plusieurs nucléoles.

Ces cellules correspondent au **tissu de soutien** aux TS dans lequel vont progresser les cellules germinales en division.

Spermatogonies → se **divise** de **type A vers type B** → **entrée en méiose** : **spermatocytes** → **spermatides** → **spermatozoïdes** : éjectés dans la lumière du TS.

B. Les trois types cellulaires

Cellules de Leydig	Cellules germinales	Cellules de sertoli
Support principal de la stéroïdogénèse = Sécrétion d'androgènes	Futures gamètes Assurent la spermatogenèse	<ul style="list-style-type: none"> - Tissu de soutien : fait progresser les cellules germinales - Régule la spermatog - Nombre fixe depuis la vie post-natale
Fonction endocrine	Fonction exocrine	

La cellule de Sertoli

Aspect de **tronc d'arbre** dans lesquels vont être enchâssés les spermatogonies souches et celles qui vont rentrer en division. Plus on va vers les branches représentées par les spermatozoïdes, plus on avance dans la gamétogenèse masculine avec le spermatocyte primaire.

Démarrage méiose → passage de la **barrière hémato-testiculaire** = **côté basal / adluminal** : le gamète continue sa différenciation → passage de **spermatide ronde** à **spermatide allongée** puis **spermatozoïde mature** avec **résorption du corps résiduel** (résidus cytoplasmiques de la spermatide transformée en spermatozoïde).
Ce résidu de cytoplasme est phagocyté par la cellule de Sertoli.

Rôles de la cellule de Sertoli :

- En contact direct avec les cellules germinales
- Soutien
- Protecteur
- Nourricier : facteurs de croissance, nutritifs
- Régulation paracrine : sécrète certaines hormones et protéines

Ce système est **polaire** : pôle basal / apical.

C. La barrière hémato-testiculaire

- Mécanisme **dynamique**
- Sépare le TS en **compartiments basal et adluminal**.
L'entrée en méiose permet de distinguer ces compartiments (passage de spermatocyte primaire à secondaire = changement de compartiment).

Spermiogenèse : différenciation de la spermatide en spermatozoïde

Spermiation : relargage du spermatozoïde dans le TS, **dépendante de la testostérone**.

D. Les trois grandes étapes de la spermatogenèse

1. Première étape - Multiplication des gonies

Durée : quinzaine de jours

Constitution du **pool souche** avec **division hémoplastique** : à partir d'une spermatogonie Ad :

- 1 spermatogonie Ap \Rightarrow 1 spermatogonie B \Rightarrow 1 spermatocyte primaire
- 1 spermatogonie Ad \Rightarrow pool de réserve quasiment inépuisable

Ce phénomène permet **l'amplification et le maintien du pool de réserve**.

2. Deuxième étape - Méiose (croissance et maturation)

Phase de maturation **nucléaire PUIS cytoplasmique**.

2 divisions : réductionnelle puis équationnelle :

- **Méiose 1** : Quasiment 1 mois (**24J**) \Rightarrow **spermatocyte secondaire**
- **Méiose 2** : **Quelques heures**, mitose simple \Rightarrow **spermatides**

1 gonie B \rightarrow 1 spermatocyte primaire : méiose 1, passe la barrière hémato-testiculaire \rightarrow 1 spermatocyte secondaire : cellule haploïde à 23K \rightarrow méiose 2 : sépare les 2 chromatides résiduelles \rightarrow 1 spermatide

\Rightarrow Rendement +++ : 1 gonie Ad donne 16 spermatides donc 16 spermatozoïdes

3. Troisième étape - Différenciation (spermiogenèse)

Durée : quasiment 1 mois (24J)

Passage de **spermatide ronde à spermatozoïde** avec réarrangement cytoplasmique :

- **constitution de l'acrosome** par fusion du contenu lysosomal
- **translocation des centrioles au pôle opposé** avec **constitution du flagelle** : doublets de microtubules autour d'un doublet central ; les mitochondries positionnées de manière spiralee au niveau de la pièce intermédiaire du spermatozoïde ; les restes cytoplasmiques qui seront phagocytés par la cellule de Sertoli

=> On obtient un spermatozoïde avec :

- la **tête** recouverte de l'acrosome
- la **pièce intermédiaire** : les mitochondries vont apporter l'énergie nécessaire au déplacement futur du spermatozoïde
- le **col** : structure filamenteuse de microtubules.

En MEB : **noyau très condensé** (lié à un **remplacement des histones par les protamines** —> protège le contenu en ADN du noyau)

=> Pour aboutir à un spermatocyte mature à partir d'une spermatogonie : **AU MOINS 65 jours** et **le plus souvent environ 75 jours** soit **2 mois 1/2** de maturation.

Rendement très élevé :

- 1 éjaculat = **50-100 millions de spermatozoïdes par mL**.
- Volume ejaculatoire moyen : **2-6 mL = au moins 300 millions de spermatozoïdes par éjaculat**

4. Dernière étape - Maturation épидидymaire

C'est le transit du spermatozoïde depuis la tête jusqu'à la queue de l'épididyme.

Objectifs :

- acquérir la **mobilité** indispensable pour se déplacer dans le tractus génital interne féminin
- acquérir le **pouvoir de fécondance terminale**

Dépendants de **phénomènes moléculaires** tout au long du trajet dans l'épididyme :

- **Tête** : réabsorption d'eau + absorption de **testostérone** et de l'**ABP**.
- **Corps** : diminution des **phospholipides de membrane** + concentration en **carnitine** avec re-répartition de **glycolipides spécifiques de membrane**
- **Queue** : synthèse de **desmotérol** avec incorporation d'**acides gras poly-insaturés** dans la membrane (évite l'auto-activation du spermatozoïde : **décapacitation**, la **capacitation** aura lieu dans le tractus génital interne féminin après éjaculation)

In fine, **baisse du pH du liquide séminal** pour être compatible avec celui du tractus génital interne féminin.

II. Contrôle endocrine de la spermatogenèse

A. Notion de glande endocrine

Notion	Définition
Hormone	Substance quelque soit sa nature, produite par une cellule pour exercer un effet sur elle-même ou à distance sur une autre cellule du même organe ou d'un organe différent.
Exocrine	A l'extérieur de l'organisme : principalement sécrétions du tube digestif comme les enzymes digestives (amylase, lipase permettent de digérer les aliments) car le TD correspond au milieu extérieur par rapport à l'organisme humain
Endocrine	Vers l'intérieur de l'organisme : testostérone sécrétée par Leydig
Régulation autocrine	Sécrétion d'une cellule agissant directement sur la cellule qui l'a sécrétée
Régulation paracrine	Sécrétion d'une cellule qui régule l'action d'une cellule à proximité directe dans le même tissu : cellule de Sertoli sur les cellules germinales, cellule de Leydig sur les cellules de Sertoli
Régulation endocrine	Agit à l'intérieur de l'organisme. Passe par un canal, habituellement le sang, parfois la circulation lymphatique. Transport à distance de la production de cette protéine ou de ce stéroïde pour agir sur un autre tissu.

Hormones sécrétées → agissent avec une cellule cible à proximité ou à distance, en se liant à un **Rc spécifique** localisé :

- soit **sur la membrane cellulaire** : interagit avec des **hormones polypeptidiques** car elles ne sont pas capables de traverser librement la membrane cellulaire
- soit **dans le cytoplasme** car elles sont capables de rentrer directement dans la cellule : **hormones stéroïdes** extrêmement **lipophiles**.

On parle de **Rc nucléaire** (et non de Rc cytoplasmique) car une fois liés à leur hormone d'intérêt, ils vont se dimériser puis transloquer vers le noyau pour se lier à un élément de réponse sur la molécule d'ADN pour induire une activation ou inhibition génique

Relation hormone-Rc = clé (hormone)-serrure(Rc)

B. Fonction endocrine du testicule

La fonction endocrine du testicule est portée par la cellule de Leydig.

La **cellule de Sertoli** agit un peu mais de manière très accessoire, elle agit principalement de manière **autocrine** et **paracrine**.

La cellule de Leydig permet la **formation de testostérone** sous la dépendance de la **LH hypophysaire**.

Vie foetale/déficit LH hypophysaire : fonction endocrine assurée par l'**HCG placentaire**

La fonction endocrine testiculaire permet :

- la **différenciation du tractus génital interne masculin** : croissance des canaux de Wolf via la **testostérone**
- la **différenciation du sinus urogénital et du tubercule génital** via la **DHT** obtenue par la réduction de la testostérone par la 5-alpha-réductase.

La cellule de Leydig

Cellule **ronde**, matériel enzymatique riche :

- **REL**
- Appareil de **golgi** bien développé
- **Mitochondries** : support de la stéroïdogénèse, incorpore le cholestérol, fabrique des stéroïdes
- Les stéroïdes proviennent de **gouttelettes lipidiques**

Formation des stéroïdes :

Il peut y avoir de la synthèse de novo de cholestérol au niveau du REL mais cette synthèse reste anecdotique par rapport à l'apport exogène.

Entrée du **cholestérol** dans la cellule de Leydig via un transporteur (lipoprotéine) → **estérification** → entrée dans la **mitochondrie** via la **protéine StAr** → transformation du cholestérol en **prégnénolone** → sécrétion de **testostérone**

Cela se fait via des **intermédiaires Delta-5** en miroir de la voie Delta-4 observée dans le tissu surrénalien.

Entrée testostérone dans sa cellule cible → liaison au **Rc spécifique** stabilisé par un complexe de **protéines chaperons** → protéines chaperons se détachent → **changement de conformation** du Rc : dimérise sous forme d'**homo-dimère** (hétéro-dimère rare) → **transloque vers noyau** → **se fixe sur l'ADN**, sur un **motif HRE** → activation/inhibition de la machinerie transcriptionnelle en aval = stimule/bloque la formation d'ARNm → cascade protéique

Appliqué aux Rc aux androgènes :

La **DHT** se lie au Rc aux androgènes (pas testostérone), elle est plus active.

La conséquence est la même en terme de liaison à l'ADN et d'induction génique secondaire.

Rappel du cours de la différenciation sexuelle :

Gène du Rc aux androgènes :

- **Bras long du KX**
- **1 seule copie** dans le sexe masculin
- Si **défaut** : anomalies de différenciation sexuelle = **Syndrome de résistance aux androgènes** partiel ou complet
- Possède un **triplet CAG** qui s'auto-amplifie progressivement au fil des générations, donne parfois des maladies d'instabilité

Maladie de Kennedy : maladie neurologique due à l'expansion de triplet CAG : trouble de neuropathie périphérique associé à une fonte musculaire progressive

Boucle de rétrocontrôle négatif :

La cellule de Leydig sécrète la testostérone qui agit :

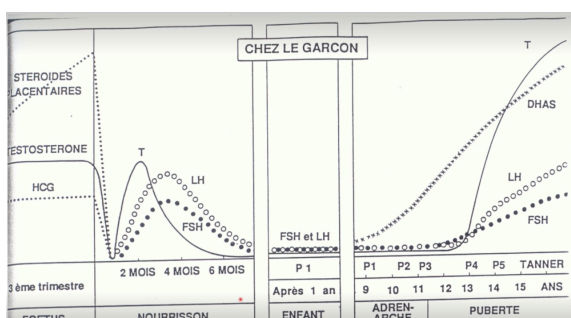
- De manière **paracrine** sur le testicule : principalement sur **Sertoli** mais aussi sur les **cellules myoïdes**
- Directement sur Leydig (anecdotique)
- **RCN** sur l'hypophyse : bloque la sécrétion de LH
- Sur la **sécrétion pulsatile de GnRH** hypothalamique

=> Double niveau du contrôle : GnRh et LH

Retour sur la fonction endocrine du testicule

Régulation endocrine par la **cellule de Sertoli** :

- La **FSH hypophysaire** régule la cellule de Sertoli
- L'**inhibine B** est sécrétée en fonction du volume de cellules de Sertoli et participe à la régulation de la spermatogenèse.



Cette **sécrétion de FSH et de LH** est physiologique et **continue à partir de la puberté**.

Initialement c'est la sécrétion de FSH qui débute puis celle de LH.

Le Tutorat est gratuit.

Toute reproduction ou vente est interdite

Nourrisson : **6 premiers mois de vie = mini-puberté** : LH et FSH sécrétées de manière quasi-similaire à la puberté et l'âge adulte → **multiplication des cellules de Sertoli** pendant la vie post-natale et atteinte d'un **nombre suffisant** pour avoir une spermatogenèse à l'âge adulte de bonne qualité.

On peut avoir dans cette phase des **pics de testostérone** → **petites érections** physiologiques chez le nouveau-né.

Tout ça **s'arrête après 6 mois** et **reprend vers 12-13 ans** chez les garçons. Ça se perd car le GnRH hypothalamique, n'est plus sécrété de manière pulsatile mais continue ce qui bloque la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse.

Testostérone permet :

- **Caractères sexuels secondaires**

- Fonction de **reproduction**
- Fonction **érectile**
- **Différenciation sexuelle**
- Augmenter la **masse musculaire**
- Augmente la **masse osseuse** chez le garçon
- Redistribue le **tissu adipeux**

Sa répartition chez l'homme est plutôt abdominale de part la testostérone alors que chez la fille les estrogènes favorisent l'accroissement du TA sous-cutané notamment au niveau des cuisses et du bassin

- Système qui joue sur **l'érythropoïétine** (EPO) car on a plus de synthèse de GR par la testostérone

La **DHT** participe à la différenciation sexuelle :

- **Pilosité**
- Régule la **croissance prostatique**
- Rappel : agit sur la différenciation sexuelle et les caractères sexuels secondaires

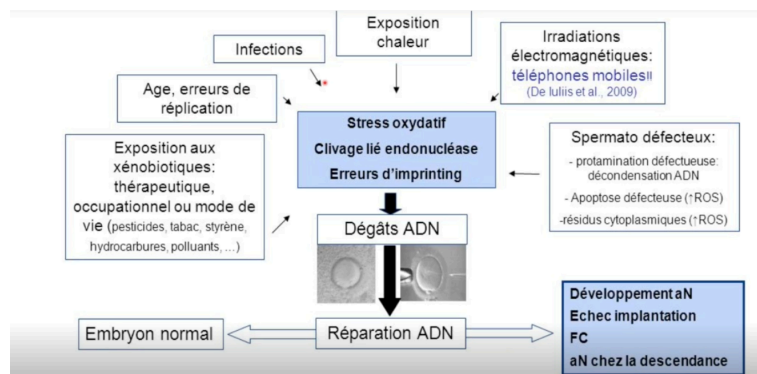
17- β -oestradiol : c'est la testostérone aromatisée. Il est important dans le sexe masculin :

- Régule la **masse osseuse** et **fige la croissance** en bloquant les cartilages de conjugaison
- Joue sur le **rétrocontrôle du système hypophysaire**
- Participe à la **croissance prostatique et du tissu mammaire**

C. Autres facteurs influençant la spermatogenèse

D'autres facteurs influent sur le développement de la spermatogenèse, principalement des facteurs environnementaux mais aussi :

- **Xénobiotiques**
- **Perturbateurs endocriniens** : pesticides, tabac, hydrocarbures.
- **Âge**
- Toute **infection**, augmentation de **chaleur** du scrotum
- **Irradiations électromagnétiques** (téléphones mobiles)
- **Stress oxydatif** : dégâts sur l'ADN soit réparés, soit persistent → développements anormaux, en particulier de l'embryon et le plus souvent aboutissent à des malformations graves, non compatibles avec la vie, donc des fausses couches précoces => 25% des produits de fécondation n'arriveront pas au terme de l'implantation car on aura un arrêt de développement précoce.



Finito !

J'ai quasiment ronéisé cette fiche donc elle est vraiment complète, j'ai juste enlevé tous les schémas et les coupes donc checkez les vidéos du prof pour avoir toutes les illustrations!

Evidemment ma fiche de la TTR inventée par moi-même, plus besoin de l'apprendre étant donné que ce cours est nouveau mais j'espère que ça vous aura quand même servi de rappel des bases du S1 🥺

Bon courage tout le monde, c'est dur mais c'est passer, après c'est les vacances (covid certes mais vacances)

Dédi à mon petit frère adoré ❤️

à ma co-tut du love

aux SF

à la BBB

à Alexis 💜