

Appareil Génital Masculin

Partie 2

Et voici la deuxième partie de l'AGM !! Prenez votre temps pour tout comprendre, c'est un cours assez dense et difficile.

Comme ce cours est vraiment hyper long, j'en ai fait une 3^{ème} partie, ça fait moins peur 😂

Si vous avez des questions n'hésitez pas !!

Dans cette fiche on va voir :

- *L'organisation du testicule*
- *Les 3 types de cellules (Leydig, Sertoli, Germinales)*

Organisation du testicule

1. Différenciation gonadique

Pendant longtemps, on disait que les garçons étaient garçons seulement parce qu'ils avaient un **chromosome Y**. Or, on sait maintenant qu'il faut absolument certains gènes pour avoir une bonne différenciation, que ce soit pour les testicules ou les ovaires.

Mais effectivement le **KY** joue beaucoup dans la **différenciation testiculaire** pour le garçon.

Point tut' : C'est sûr que sans le KY on aurait un ovaire mais celui-ci ne sera pas forcément fonctionnel !! Il faut des gènes précis pour rendre un organe fonctionnel.

Tout va se passer à partir de la **différenciation** des **crêtes génitales**. La différenciation sera d'abord soumise à l'empreinte de **DAX1**, puis en fonction de la présence ou non de **SRY**, on aura soit un ovaire, soit un testicule.

Point tut' : Au début de l'organogenèse, on observe la formation d'une crête génitale qui est ensuite colonisée par les cellules germinales.

Et pour info, DAX est une protéine située sur le KX.

A partir du moment où **SRY** va **s'exprimer**, la différenciation se fera extrêmement **vite**.

Nous avons une illustration (*page d'après*) de différenciation génitale chez le **rongeur** puisqu'on n'arrive pas à faire ça sur le testicule humain :

Vous allez avoir une expression de **DAX1** puis de **SRY** qui va se poursuivre par celle de **SOX9**. Puis, très rapidement, des cloisons se forment. En l'espace d'à peu près 30h chez le rongeur, on est capable d'avoir quasiment une ébauche de **testicule** formée. Ces 30h correspondent à peu près à **1 semaine chez l'humain** in utero.

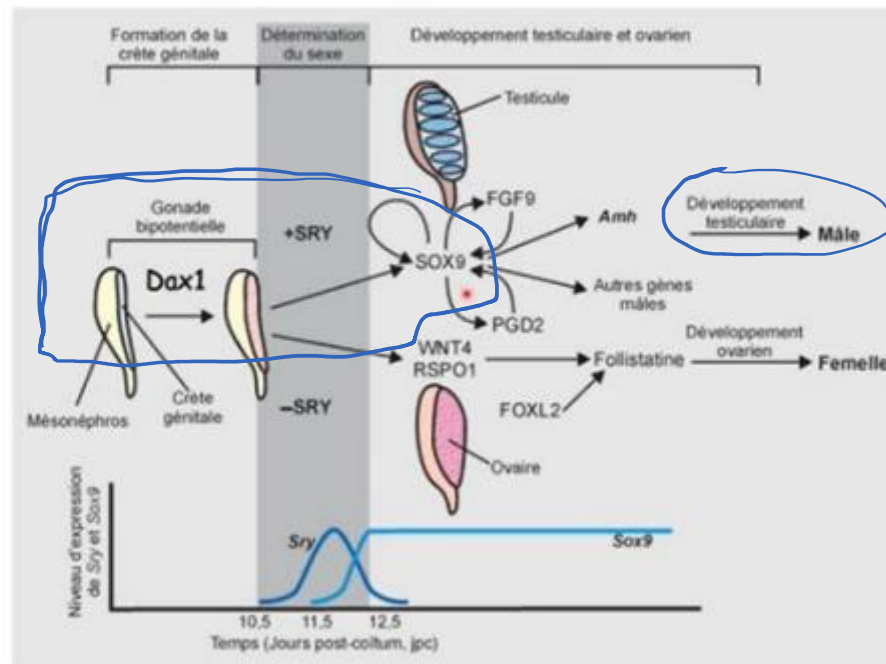
Ainsi, tout va **très vite**, et sur certaines anomalies, il suffit « d'allumer ou d'éteindre » un gène pour avoir des troubles extrêmement compliqués.

*Tut' rappel : On a bien dans l'ordre **DAX1 > SRY > SOX9** chez le garçon*

Tout ce qui parle d'organogenèse ou d'embryo, ce sera dans mon cours ontogenèse que je vous sortirai bientôt.

Voici l'illustration de la différenciation gonadique du rongeur.

Différenciation gonadique



Pas besoin de tout retenir, c'est juste pour visualiser que c'est d'abord DAX1 puis SRY s'il y a et enfin SOX9 puisque là on parle de la différenciation chez un garçon. En gros c'est ce que je vous ai entouré en bleu.

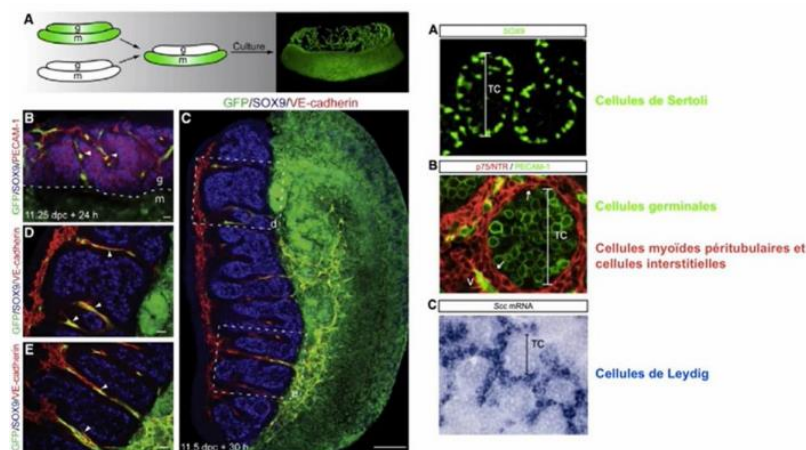
2 Structure anatomique/histologique

Il faut savoir que la cellule de Sertoli est comme un **arbre** planté dans un jardin, avec tout **autour** plein de **haies** qui ont poussé et qui représentent les cellules germinales. Si les haies se trouvent autour de notre arbre, on ne pourra **plus apercevoir l'arbre**, ni ses feuillages et c'est la même chose pour les cellules de Sertoli : on ne les aperçoit plus.

Comme vous le voyez le professeur est vraiment un adepte des métaphores autour des cellules de Sertoli ...

A vraiment retenir : Il est très difficile de voir les cellules de Sertoli !!!! (En tout cas sans marquage)

En effet, elles sont complètement statufiées = immobiles et cachées par les cellules germinales (*si maintenant vous avez pas retenu je sais pas quoi faire*)



Voilà toutes les cellules du testicule avec un marquage pour qu'on les voit mieux.

Au niveau anatomique, on aperçoit les segments du testicule, facilement palpables dans l'organisme.

Le testicule est entouré de la **vaginale** (couche de péritoine) qui va se coller au niveau du canal inguinal après la migration testiculaire. Ce canal est normalement totalement fibrosé et ainsi **imperméable**, sauf chez certains garçons où le canal inguinal ne se fibrose pas et reste ouvert.

☹️ Tut' maladie : Si ce cas se présente, il est possible que l'intestin grêle entre dans le canal inguinal et finisse dans le scrotum : il s'agit d'**hernies inguinales**

Chez les personnes qui ne sont pas opérées, les anses de l'intestin grêle peuvent migrer très longtemps, avec des matières fécales qui restent là, une tuméfaction testiculaire importante, du liquide qui apparaît en cas de péritoine inflammé et des occlusions.

Cette situation constitue une **indication chirurgicale aiguë** (*en gros il faut opérer d'urgence*).

☹️ Tut' maladie : Il est possible que le canal se fibrose un peu mais pas totalement : on parlera de **testicule ascenseur**

Le **testicule** va **remonter** et se cacher dans l'orifice du **canal inguinal** qu'il ne peut pas traverser sinon ce serait douloureux (*et oui il y a du péritoine à cet endroit qui forme comme une barrière*). Le testicule se cache juste sous le pubis, et il suffit **d'appuyer** sur le testicule pour qu'il redescende tout seul dans le scrotum, ce qui ne fait pas mal. Le traitement chirurgical se nomme **l'orchidopexie**, certains garçons ont été opéré dans l'enfance afin d'éviter que le testicule bouge.

« C'est la même chose quand vous vous prenez un coup dans les testicules, ces derniers remontent et c'est douloureux mais il suffit d'appuyer pour les faire redescendre ».

Répétition avec ce beau schéma :



Si on coupe le testicule, on peut remarquer la pulpe du testicule qui correspond aux **tubes séminifères** inclus dans les lobules avec la fameuse albuginée tout autour.

L'albuginée est la tunique extrêmement **épaisse** qui va permettre de protéger le testicule.

Puis au-dessus, la coiffe testiculaire : **l'épididyme** qui va servir de vase de recueil de tous les tubes séminifères. Les spz vont donc arriver là, continuer leur maturation et remonter progressivement dans les **canaux déférents** pour rejoindre les **vésicules séminales** où certains vont être détruits.

Et puisque la production est **continue +++** chez les garçons, tous les spz ne seront pas excrétés par éjaculation, ainsi quand ils vont faire pipi, ils éliminent les spz qui n'ont pas été excrété.

Les 3 types de cellules

Ça c'est la partie qu'on avait commencé à voir dans le premier cours et qui est vraiment très très importante. Donc okk c'est long mais ça tombe en QCMs +++

Comme on l'a vu, il existe **3 grands groupes cellulaires** dans le **testicule +++** :

- Les cellules de **Leydig** : situées dans le **compartiment interstitiel**, elles vont sécréter l'androgène majoritaire : la **testostérone** → elles jouent un rôle dans la fonction **endocrine**.
- Les cellules de **Sertoli** : dans les **tubes séminifères** enchâssés entre les cellules germinales, elles assurent une fonction de soutien et de nutrition des spermatozoïdes
- Les cellules **Germinales** : dans les tubes **séminifères** avec les cellules de Sertoli, elles sécrètent les gamètes.

Ces deux derniers types cellulaires vont participer à la spermatogenèse → ils jouent un rôle dans la fonction **exocrine**.

Le fait d'avoir ces 3 types de cellules et ces deux compartiments séparés (le compartiment séminifère et le compartiment interstitiel) explique qu'il n'y a **pas d'arrêt de la spermatogénèse** tout au **long de la vie** et donc **pas** de phénomène **d'andropause**. La production de spermatozoïdes est bien **continue +++**.

Dans les magazines santé qui évoque l'andropause, on parle en fait de déficit androgénique lié à l'âge. Ce déficit correspond à la **diminution** de la production de **testostérone** avec le temps, ce qui est principalement liée aux **modifications morphologiques** des garçons : plus ils vieillissent, plus ils se transforment en Homer Simpson avec une certaine bedaine constituée de tissus adipeux (*c'est pas moi, c'est le prof qui dit ça mdr*).

Dans les tissus adipeux, il existe une transformation par aromatisation **d'androgènes** en **œstrogènes**, qui sont le meilleur moyen de freiner l'axe hypothalamique et ainsi de ne plus sécréter de FSH et de LH. Ce **déficit** en **FSH et LH** diminue la stimulation du testicule et ainsi la **production de testostérone**.

Ce qui explique qu'avec le temps le taux de testostérone des garçons diminue, ce qui peut être plus ou moins symptomatique au niveau clinique.

A savoir que le **déficit androgénique** est uniquement porté par les cellules de **Leydig**. Les cellules de Sertoli et les cellules germinales à côté continuent de faire la spermatogénèse quoi qu'il arrive.

→ Le plus vieux cas de paternité authentifié à travers le monde est un indien de l'âge de 97 ans. Il avait donc une fonction gonadique bien compétente...

Point tut' : Ce qu'il faut retenir c'est que la production de **spermatozoïdes** a lieu **toute la vie** grâce aux cellules germinales et aux cellules de Sertoli et même s'il y a un **déficit androgénique** des cellules de Leydig, c'est pas grave, parce que les 2 fonctions ne sont **pas liées ++** (contrairement aux femmes).

1. La cellule de Leydig

Le tissu interstitiel, où se trouvent les cellules de **Leydig** est à proximité des **vaisseaux sanguins** afin de pouvoir envoyer la **testostérone** dans la **circulation sanguine**.

Elles sont aussi à proximité du tube séminifère afin d'envoyer de la testostérone pour la différenciation des cellules germinales.

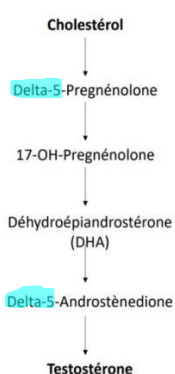
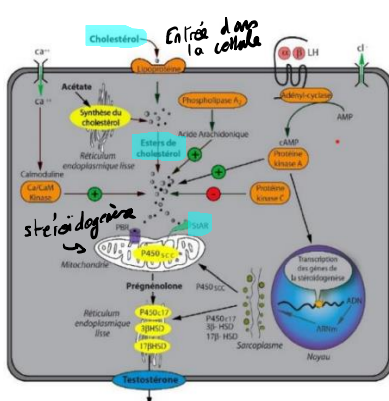
La cellule se compose globalement de **réticulum endoplasmique** et d'un **appareil de Golgi**, qui sécrètent des **stéroïdes**, mais surtout des **lipides**. En microscopie électronique on retrouve des vacuoles dans lesquelles sont stockées les stéroïdes sous la forme de **gouttelettes** lipidiques blanches.

La cellule de Leydig



Avec les stéroïdes, la **cascade de signalisation intra-cytoplasmique** pour produire de la **testostérone** est la même chez les hommes et chez les femmes (qui en produisent aussi).

Il n'existe qu'une seule façon de le faire : à partir du **cholestérol ++**. C'est pour ça qu'il faut du cholestérol dans votre alimentation via les triglycérides.



Ce **cholestérol** va entrer dans la **cellule** puis être **estérifié**. Il va ensuite passer dans la **mitochondrie** pour faire la **stéroïdogénèse** via une protéine **STAR**. Sans mitochondrie ou si le patient a un déficit en protéine STAR, il ne va pas pouvoir avoir de production d'hormones stéroïdiennes.

→ Le patient aura ainsi des pathologies de la différenciation sexuelle extrêmement graves à la naissance puisqu'il ne pourra pas produire de testostérone.

Une fois cette cascade initiée, le produit part très rapidement de la mitochondrie pour pouvoir créer les autres hormones.

➤ Chez le garçon, dans le testicule, il existe la voie **delta-5** qui va **produire** la **testostérone +++**.

Le nom vient d'un positionnement d'un groupe hydroxyle sur une chaîne qui va produire la testostérone.

Ces stéroïdes sont **lipophiles** et ne peuvent pas se déplacer seuls dans la circulation plasmatique. Ils sont donc accrochés à des **protéines de transport**, notamment le **SHBG** qui véhiculent les **œstrogènes** et **androgènes** dans la circulation **plasmatique**.

Cependant, quand ces derniers arrivent au niveau de la **cellule**, ils vont traverser **librement** la membrane plasmique sans récepteur. Les récepteurs nucléaires des stéroïdes (qui attention ne sont pas dans le noyau mais dans le **cytoplasme**) sont sous forme inactivée dans le cytoplasme, et lorsque le stéroïde va venir en contact, ils vont perdre les protéines de choc thermique (protéines HSP).

Cela va permettre d'activer le récepteur ++.

Le plus souvent, le récepteur **s'homo-dimérise** (il va s'allier avec un dimère similaire), pour créer un dimère miroir. Ce dimère se rend ensuite dans le noyau et va se coupler à l'ADN sur ce qu'on appelle un élément de réponse spécifique :

→ Lorsque c'est un **androgène** cet élément va s'appeler **ARE**.

→ Lorsque c'est un **œstrogène** cet élément va s'appeler **ERE**.

Dans de **rares** cas, il va s'hétéro-dimériser.

En fonction de là où le dimère s'est collé sur l'ADN, cela va entraîner soit une **production** de gènes, soit un **blocage** de la transcription de gènes, ainsi l'effet cellulaire sera retardé.

Point récapitulatif : La cascade de signalisation intra-cytoplasmique

- On retient que si **pas de mitochondrie** ou **pas de protéine STAR** = **pas de testostérone**
- Les stéroïdes ne se déplacent pas seuls dans la circulation sanguine (avec **SHBG**) + leurs récepteurs se trouvent dans le **CYTOPLASME** de la cellule + pour activer un récepteur il faut que celui-ci **perde** ses protéines de choc thermique

Chez les garçons, les **androgènes** permettent la **virilisation** ; d'abord la masse musculaire, la voix qui devient plus grave et puis ils permettent la trophicité (croissance) des organes génitaux. Pour le cas de la **pilosité**, ce n'est pas la testostérone qui vous la donne mais bien la **dihydrotestostérone (DHT)**. Cette dernière est obtenue par **réduction** (et non par aromatisation) de la 5-alpha-réductase.

→ Si mon pote à côté de moi a plus de poils, est-ce parce qu'il a plus de DHT ? Non, ce n'est pas lié uniquement au niveau élevé d'imprégnation hormonale mais aussi au niveau de l'**équipement enzymatique**. Le DHT est obtenu par une conversion principalement au niveau de la peau et en fonction de votre expression de **5-alpha-réductase** au niveau de la peau, vous aurez plus ou moins une pilosité forte.

→ Dans le bassin méditerranéen, il y a une activité de 5-alpha-réductase relativement importante au niveau cutané, contrairement aux populations du nord, ce qui explique ces différences de pilosité. Ainsi, même avec un niveau faible d'androgènes circulant, si un patient a une activité 5-alpha-réductase au niveau cutané très importante, il aura une pilosité extrêmement développée.

Quant au **dopage** à la **testostérone** pour le bodybuilding (par exemple), l'humain n'est pas fait pour avoir des taux de testostérone extrêmement élevés. En effet, le dopage permet d'**augmenter la masse musculaire** plus facilement, d'avoir une meilleure **résistance** à l'entraînement, une perte de tissu adipeux rapide, mais cela ne dure qu'un temps.

De plus, lorsqu'un patient **dépasse** les **taux physiologiques** de testostérone, les effets **indésirables** apparaissent rapidement, notamment l'**acné**, ou une **pilosité** qui va se fournir.

Comme le dopage fournit de la testostérone, remplaçant le travail des testicules, l'**hypophyse** (organe situé dans le cerveau, qui contrôle la production des hormones) se met en repos et arrête de fonctionner = **plus** de production de **LH** et de **FSH**. Or, sans FSH et LH, la spermatogénèse **s'arrête** au bout d'un certain temps.

Des fois, elle peut s'arrêter totalement, c'est ce qu'on appelle le **Syndrome de Sertoli Cell-Only** : les cellules germinales disparaissent et on peut avoir des **stérilités** irréversibles.

Sans compter bien-sûr tous les **risques cardio-vasculaires**, puisque le dopage à la testostérone est habituellement 30 à 40 fois la dose physiologique dans le sang.

On récapitul :

	Symptomatologie associée
Testostérone	<ul style="list-style-type: none"> - Masse masculine - Voix plus grave - Trophicité des organes génitaux
DHT	<ul style="list-style-type: none"> - Pilosité
Dopage (franchement tous ces symptômes ça donne pas envie doooonc non au dopage !)	<ul style="list-style-type: none"> - Acné - Pilosité très fournie - Stérilité - Plus de productions de LH et FSH - Risques cardio-vasculaires

2 La cellule de Sertoli

Donc là, partie hyper hyper importante qui tombe presque tous les ans à l'exam.

Au microscope électronique à balayage, on peut observer les spz par leur flagelle.

Ces cellules de Sertoli ont toutes un aspect très différent en histologie ; on va de temps en temps repérer un noyau totalement différent, car ce sont des cellules qui ressemblent aux cellules de la lignée blanche macrophagiques.

Elles sont hyper importantes et vont servir à plusieurs choses, notamment la nutrition des spz comme on l'a déjà vu, mais elles vont aussi assurer un rôle important dans la **maturation**. Comme elles dérivent du macrophage, elles vont donc pouvoir **phagocyter**.

Cette phagocytose sera extrêmement importante au moment de la spermiation (détachement du spz), car les cellules de Sertoli vont **manger** une partie des **restes cytoplasmiques** du spz, et cela va permettre un certain **recyclage** pour éviter de perdre du matériel et de faire des cellules par épuisement.

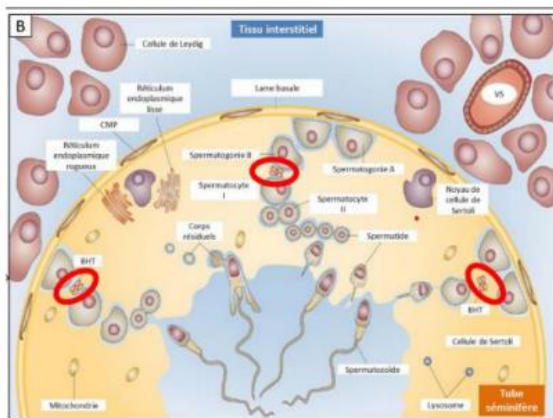
Il faut penser que ce renouvellement est extrêmement **considérable et dépensier en énergie**.

Elles vont également servir à l'existence de la **barrière hémato-testiculaire ++++**, une barrière dans les tubes séminifères qui séparent deux compartiments :

- Le compartiment **basal**
- Le compartiment **adluminal/apical**

Cette barrière est purement **virtuelle** (càd qu'elle n'existe pas physiquement).

La cellule de Sertoli



Barrière hémato-testiculaire

Véritable verrou entre le compartiment basal et le compartiment adluminal

→ **sécurité immunitaire et immunologique**

Elle constitue uniquement une fonction d'ouverture et de fermeture entre les cellules de Sertoli, de telle sorte à séparer deux types de cellules complètement différentes :

- Les cellules germinales qui ont 46K
- Les **gamètes** qui ont 23K

En effet, nous avons un capital chromosomique dit **intègre**, mais aussi un capital chromosomique dit **dégradé**. Ce capital chromosomique dégradé se trouve surtout au niveau des gamètes = spermatozoïdes qui font face à l'extérieur du monde : la **lumière du tube séminifère** donc le compartiment **adluminal**. Ainsi, on a potentiellement des bactéries et des virus qui peuvent venir d'ailleurs et être en contact avec le compartiment adluminal.

Il faut donc protéger à tout prix les cellules **germinales** de ces agressions extérieures, d'où l'existence de cette barrière infranchissable.

Si cette dernière est franchie pour une raison x ou y, il y aura l'intervention d'anticorps anti-spermatozoïdes qui vont apparaître et ces derniers vont attaquer des pathogènes, ou encore des

spermatozoïdes qui ne pourront plus bouger correctement, et ils se retrouveront ainsi bloqués dans la glaire cervicale.

Cette barrière, qui a tout son intérêt, se constitue au fur et à mesure et elle s'ouvrira/se fermera en **fonction** de la **phase** de la **spermatogénèse**.

→ Elle se ferme derrière la cellule, et s'ouvre devant la cellule. C'est comme un péage où on a deux barrières et où notre voiture se situe entre les deux barrières, de telle sorte à ne plus être en contact avec les autres voitures. *En gros c'est un sas de sécurité.*

Nous allons maintenant nous pencher sur les **ponts cytoplasmiques +++** entre les cellules. Globalement, pour faire avancer les cellules, il y a un système **dynamique ++++** de molécules qui vont venir tout autour de ces cellules.

Habituellement dans ces ponts se trouvent des cellules issues d'une même cellule germinale, afin qu'elles soient toutes au même endroit et dans le même compartiment. Quand la germinale commence à se diviser, il y aura deux cellules, puis huit etc... liées par ces ponts cytoplasmiques qui vont avancer au fur et à mesure. En microscopie, on va retrouver ces petites travées entre les bras de cellules de Sertoli.

La cellule de Sertoli va aussi sécréter des hormones et des protéines dont :

- a) L'hormone anti-müllérienne
- b) L'ABP
- c) L'estradiol
- d) D'autres protéines pour la nutrition

a) L'hormone anti-müllérienne ou AMH

Vous avez vu dans le cours sur le tractus génital, il existe les canaux de Wolff et de Muller.

→ Les canaux de **Wolff** régressent chez la fille et persistent chez le **garçon** grâce à la **testostérone**

→ Les canaux de **Muller** persistent chez la **fille** pour donner l'utérus, les trompes, et la partie haute du vagin, tandis que chez le garçon ils disparaissent grâce à l'**hormone anti-müllérienne**.

Sans sécrétion de la principale hormone anti-müllérienne et son récepteur, le garçon aura un utérus physiologiquement, qui pourra potentiellement grossir, sécréter des choses et développer des pathologies rares.

En gros : l'AMH permet de faire disparaître les canaux de Muller chez le garçon

b) L'ABP

La cellule de Sertoli produit également la **protéine porteuse des androgènes : l'ABP**. On la retrouve dans la voie **plasmatique** car elle peut pas passer dans le liquide séminal. Cette protéine ne fait donc pas d'échanges entre le tube séminifère et le compartiment plasmatique.

c) L'œstradiol

Elle sécrète aussi de l'estradiol, qui correspond à l'aromatisation de la testostérone, extrêmement importante pour le **contrôle** des **cellules germinales**.

d) Protéines pour la nutrition

Enfin, la cellule de Sertoli produit également des protéines présentes pour nourrir les cellules germinales et le compartiment séminifère en général : la **transferrine**, la **protéine transporteuse de**

cuivre, la transcobalamine, les facteurs de croissance et les lactates.

3 Le contrôle cellulaire

Une glande ou hormone est dite **endocrine** lorsqu'elle est sécrétée par une cellule et va passer obligatoirement par le **tissu sanguin** pour aller agir sur un tissu cible, le plus souvent bien au-delà de l'endroit de sécrétion. Typiquement, la cellule de **Leydig** qui sécrète la **testostérone**, va agir de façon endocrine par exemple sur le système pilositaire.

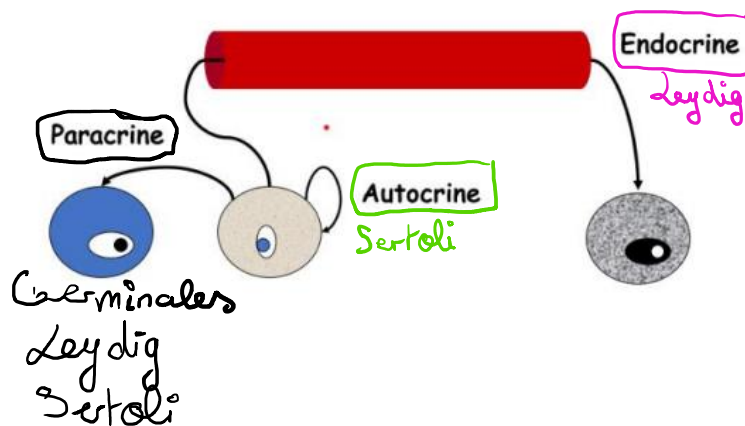
Il existe aussi la régulation **paracrine** +++ (cellule contre cellule) : typiquement ce que fait la cellule de **Leydig** sur la cellule de **Sertoli**, ou alors la cellule de **Sertoli** sur les cellules **germinales**.

Puis la régulation **autocrine** (la cellule sur elle-même), principalement la cellule de **Sertoli** qui s'auto-régule sur sa croissance et son renouvellement.

On récapitul :

Paracrine -> Leydig sur Sertoli et Sertoli sur Germinales

Autocrine -> Sertoli sur elle-même



Pour la régulation de la spermatogenèse, l'hypothalamus sécrète la **GNRH** (gonadotropin-releasing hormone) de manière pulsatile.

Cette **pulsatilité** extrêmement importante, permet de sécréter la **FSH** et la **LH**, deux hormones très importantes. Ainsi, durant l'enfance, la sécrétion de GNRH est **continue** et vous ne pouvez pas sécréter de FSH et LH.

Quand vous allez approcher de la **puberté**, vous allez avoir la **pulsatilité de GNRH qui apparaît** et progressivement, la **sécrétion des hormones** dans un ordre d'apparition précis selon le sexe, ce qui va donner des signes cliniques particuliers +++.

L'hypophyse sécrète la FSH et la LH :

→ Chez le garçon, la **LH** agit sur la cellule de **Leydig** et cela va permettre de réguler la **testostérone**.

→ Chez le garçon, la **FSH** agit sur la cellule de **Sertoli**.

*Mnémono : LH = Leydig
FSH = Sertoli*

Il vous faut ces deux hormones pour avoir une spermatogenèse **efficace**, c'est pour cela qu'on dit que la régulation de la spermatogenèse est **binaire**.

Lorsque le patient possède un taux trop élevé de testostérone, il faut faire en sorte que le système ne s'emballe pas. On va alors bloquer la sécrétion hypothalamique et hypophysaire (FSH, LH et GNRH). Le système sera tamponné et parfois il y aura des gens incapables de produire de la FSH, LH et GNRH et qui auront ainsi des retards pubertaires qu'on peut prendre en charge.

🤪 Tut' maladie : Chez les garçons, il existe une pathologie qui s'appelle la **testotoxicose**, assez **grave** qui survient entre 6 et 8 ans et globalement ces enfants seront transformés en « Dragon Ball Z ». Ils seront recouverts de **poils** spontanément en 2 à 3 mois avec un aspect de singe, une virilisation. Tout cela est lié à une **tumeur** testiculaire sécrétant de la testostérone.
Le seul problème c'est qu'une fois virilisé, toute la différenciation des os et des cartilages est bloquée et ainsi la **croissance** est **arrêtée**.

Et voilà c'est la fin de la partie 2 !!!

Dédi à vous d'avoir eu la force de lire jusqu'ici et on se retrouve à la fin de la partie 3 pour les vraies dédis ❤️