

## 2. PHYSIOLOGIE SEXUELLE CHEZ L'HOMME

La physiologie sexuelle correspond aux adaptations de l'organisme permettant : la production mais également la rencontre des gamètes c'est à dire l'accouplement. Chez l'homme, la production de spermatozoïdes et l'activité sexuelle sont continues de la puberté à la mort (éventuel ralentissement de la production de spermatozoïdes en fin de vie = andropause).

### 2.1. Rappels de la méiose

C'est une division cellulaire particulière permettant la production du gamète dont le contenu chromosomique diffère de la cellule mère. La cellule mère est diploïde (chez l'homme 2x23 chromosomes) et donne naissance à un gamète haploïde (1x23 chromosomes). Ce processus diffère des divisions cellulaires mitotiques dans lesquelles les cellules mères (2x23 chromosomes) donnent naissance à des cellules filles identiques sur le plan chromosomique (2x23 chromosomes).

La rencontre de deux gamètes haploïdes de sexe différents ( $\text{♀}+\text{♂}$ ) donnera naissance à une cellule œuf diploïde (2x23 chromosomes). La méiose se déroule en plusieurs étapes à partir de la cellule mère (2x23 chromosomes à 1 chromatide) :

- Réplication du matériel génétique : obtention d'une cellule à 2x23 chromosomes à 2 chromatides.

- 1<sup>ère</sup> division de méiose : séparation des chromosomes homologues : obtention de 2 cellules à 1x23 chromosomes à 2 chromatides. Cette division est dite « réductionnelle » car elle réduit le nombre de chromosomes total et est responsable du brassage génétique (répartition des chromosomes paternels et maternels aléatoirement dans la descendance = brassage inter-chromosomique ; échanges entre chromosomes homologues : crossing-over = brassage intrachromosomique).

- 2<sup>ème</sup> division de méiose : séparation des chromatides sœurs : obtention de 4 cellules à 1x23 chromosomes à 1 chromatide. Cette division est dite « équationnelle ». A l'issue de la méiose, les 4 cellules filles produites ne possèdent pas le même matériel génétique. Le coût de la perte de matériel génétique lors de la méiose est compensé par le gain de diversité génétique dû au brassage inter et intra-chromosomique.

### 2.2. Fonction spermatogénétique du testicule

Le développement des cellules germinales dans les tubes séminifères est organisé selon un ordre spatial et temporel rigoureux. Elle débute à la puberté et ne s'achève qu'à la mort de l'individu. Il peut se produire une baisse de la production de spermatozoïdes entraînant une baisse de la fertilité en fin de vie. Ce phénomène

est appelé andropause. La spermatogenèse est sous la dépendance de la testostérone (produite par le testicule) et de la FSH (hormone anté-hypophysaire). Chez l'homme, il faut 74 jours pour produire un gamète mâle. Contrairement aux animaux dont la reproduction est saisonnière, la spermatogenèse est continue chez l'homme et les animaux domestiques. Elle consiste en deux phases : la spermatocytogenèse et la spermiogenèse.

En un secteur donné du tube séminifère, l'entrée en spermatogenèse des îlots de spermatogonies localisées contre la lame basale, s'effectue de façon régulière et cyclique tous les 16 jours chez l'homme.

Actuellement rien n'est connu sur le mécanisme déclencheur. Il semble que Les cellules de Sertoli se mettent à sécréter simultanément des facteurs mitogènes. Compte tenu de la durée constante de chaque stade de la spermatogenèse et de la durée rigoureusement fixe de la spermatogenèse, 4 à 5 générations de cellules germinales, chacune à un stade bien déterminé, évoluent du pôle basal au pôle apical de l'épithélium séminifère.

Chez l'homme, la durée de la spermatogenèse a été évaluée à 74 jours.

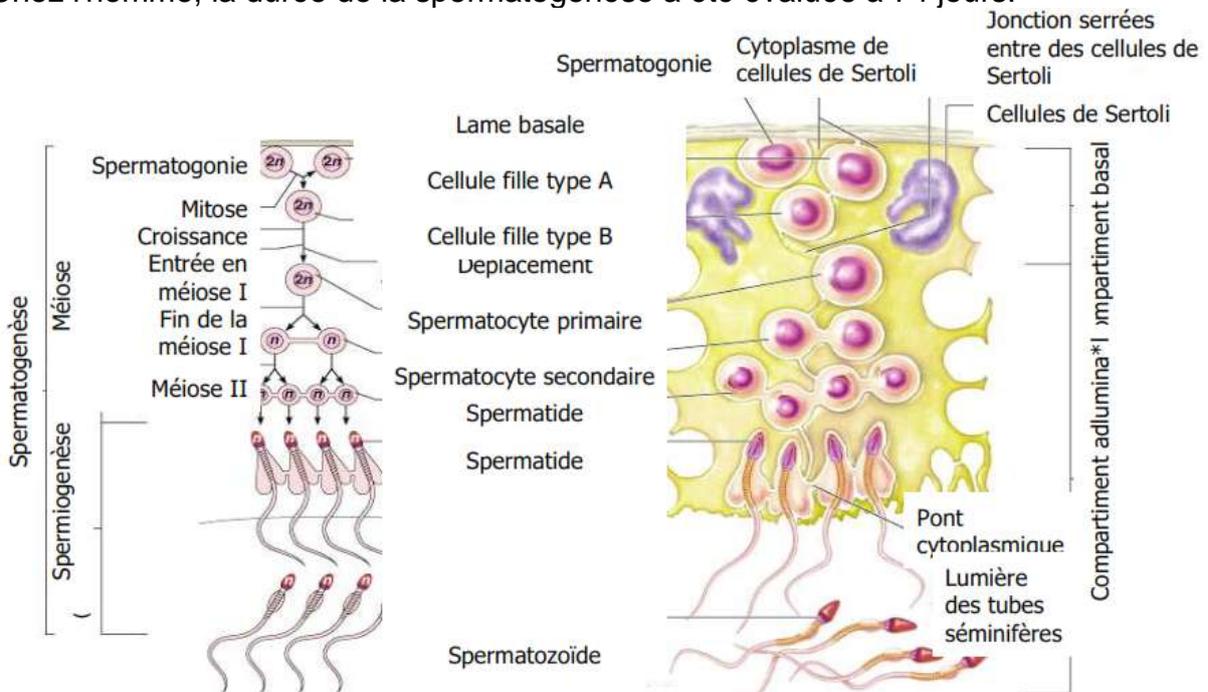


Figure 6 : Schéma récapitulatif de l'évolution des cellules de la lignée germinale mâle.

### 2.2.1. Spermatocytogenèse

C'est la méiose à proprement parler. Elle se déroule dans le tube séminifère du testicule, le long des cellules de Sertoli (cellules de soutien et nourricières). Les spermatogonies sont les cellules précurseurs (2x23 chromosomes à 1 chromatide). Elles se multiplient par mitose le long de la paroi du tube séminifère. La taille de ces cellules s'accroît et elles entament la réplication de leur matériel génétique. Elles sont alors appelées spermatoocytes I (2x23 chromosomes à 2 chromatides). Ces deux étapes sont relativement longues (une trentaine de jours). Ces spermatoocytes I

subissent la première division de méiose et deviennent des spermatocytes II (1x23 chromosomes à 2 chromatides). La deuxième division de méiose donne naissance aux spermatides (1x23 chromosomes à 1 chromatide). Les divisions méiotiques sont assez rapides (4 jours).

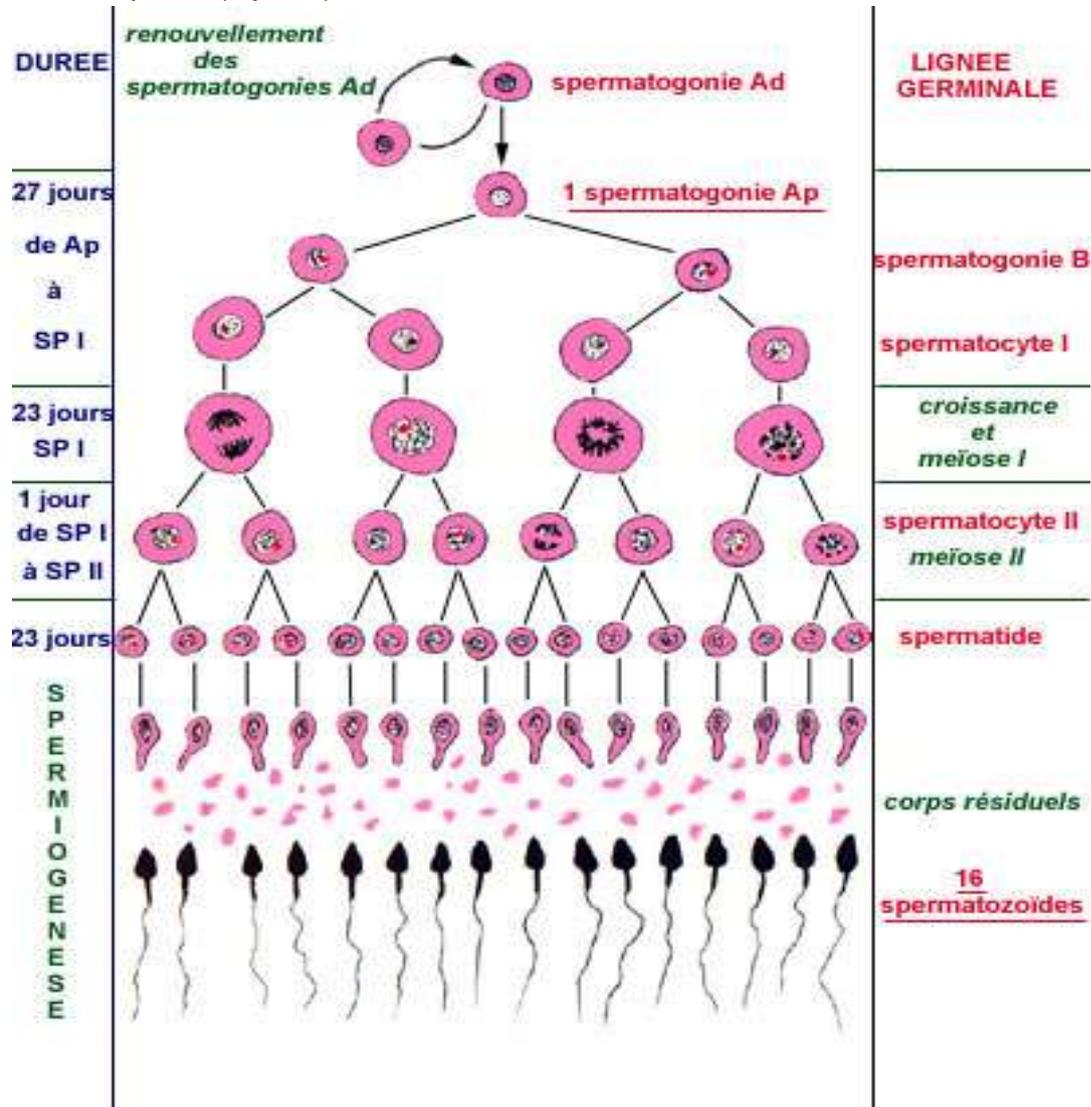


Figure 7 : la spermatogénèse

La coupe transversale au niveau du testicule montre la section des tubes séminifères qui sont le site de la spermatogénèse. Les spermatozoïdes mûrs se trouvent dans la lumière de chaque tube.

### 2.2.2. Spermiogénèse

C'est une phase de différenciation morphologique aboutissant à la production des spermatozoïdes. Cette phase est relativement longue (25 jours) et n'implique aucune modification du contenu génétique des cellules. Cette différenciation est caractérisée par :

- la formation de l'acrosome devant le noyau (fusion de vésicules golgiennes contenant de nombreuses enzymes) ;
- modification de la forme du noyau (contenant les 23 chromosomes) qui gonfle et s'allonge ;
- formation du flagelle contenant des microtubules ;
- multiplication des mitochondries permettant la production d'ATP ;
- élimination du cytoplasme excédentaire.

Ces modifications vont permettre au spermatozoïde d'être léger et hydrodynamique. Les spermatozoïdes différenciés sont libérés dans la lumière du tube séminifère. Ils acquièrent leur mobilité lors de leur passage dans le canal déférent (figure 6).

La tête d'un spermatozoïde mûr se compose presque exclusivement du noyau qui contient l'ADN porteur de l'information génétique. L'acrosome recouvre le sommet du noyau, c'est une vésicule remplie de protéines contenant plusieurs enzymes ayant un rôle important dans la pénétration dans l'ovule par le spermatozoïde.

La majeure partie de la queue est une flagelle capable de faire avancer le spermatozoïde à une vitesse de 1 à 4 mm/min.

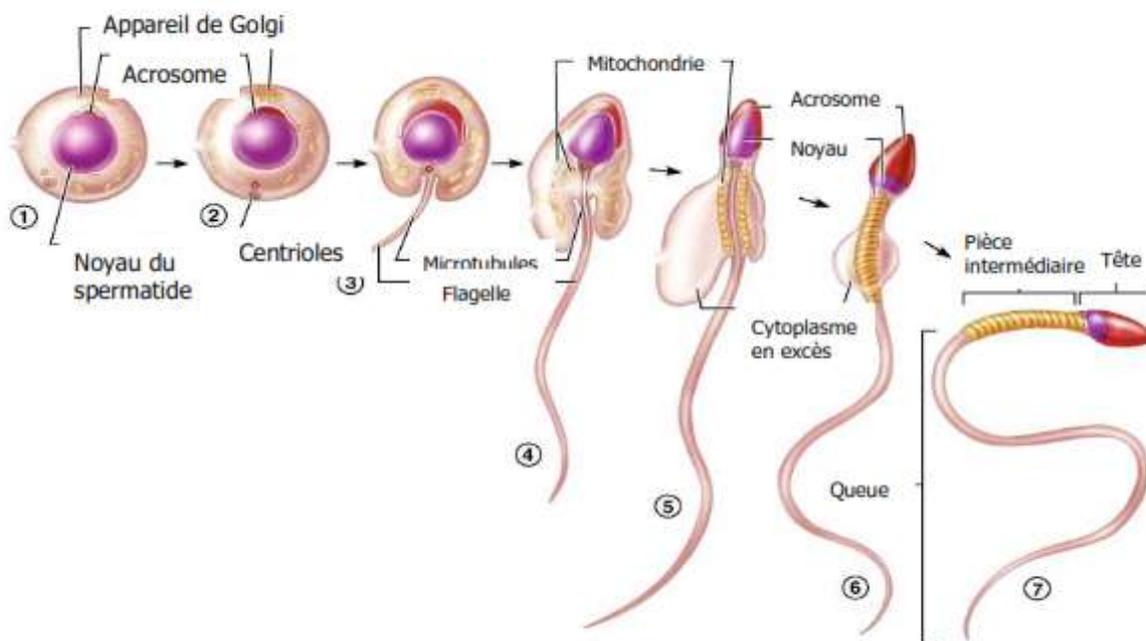


Figure 8 : La spermiogenèse

### 2.2.3. Le transport des spermatozoïdes

C'est un phénomène purement vasculaire.

En effet, le pénis consiste presque entièrement en 3 compartiments vasculaires qui s'étendent sur toute sa longueur.

- Au repos, les artères qui irriguent ces compartiments sont contractées donc peu de sang se trouve dans le pénis.

- Au cours de l'excitation sexuelle, les artères se dilatent, les 3 compartiments vasculaires se remplissent de sang, ce qui donne une certaine rigidité au pénis. La vasodilatation se produit sous l'effet de la stimulation des nerfs parasympathiques et l'inhibition des nerfs sympathiques.

L'éjaculation ou l'émission du sperme est un réflexe médullaire, les voies afférentes proviennent des mécanorécepteurs du pénis.

#### **2.2.4. Le sperme**

Le sperme est constitué par les spermatozoïdes et le plasma séminal qui provient des glandes annexes : épидидyme, vésicules séminales et prostate.

La composition biochimique du plasma séminal est extrêmement riche et complexe. Il renferme des glucides, des protéines sériques (albumine ...), des lipides, des acides organiques, des substances azotées non inorganiques, des enzymes, de l'AMP cyclique et des ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ).

L'origine de ces composés n'est connue que pour certains d'entre eux.

### **2.3. FONCTION ENDOCRINE DU TESTICULE**

En 1849, Berton a pratiqué une castration chez le coq, il a constaté que le coq ne manifeste plus d'intérêt pour les poules et que cet effet est éliminé par la greffe d'un testicule dans l'abdomen ce qui met en évidence le rôle endocrinien du testicule.

La 1<sup>ère</sup> substance est découverte en 1931, mais c'est en 1935 qu'on a montré l'existence de la principale hormone mâle : la testostérone.

Dans les testicules en activité, les cellules de Leydig sont spécialisées dans la synthèse et la sécrétion des androgènes. Les cellules de Leydig contiennent tous les systèmes enzymatiques et les facteurs nécessaires à la biosynthèse des hormones stéroïdes sexuelles à partir du cholestérol.

La testostérone est la principale hormone androgène sécrétée par les cellules de Leydig. L'androstènedione et la déhydroépiandrostérone (DHEA ou prastérone) sont sécrétées aussi mais en quantité faible. Les cellules de Leydig sécrètent aussi de l'œstradiol qui représente 40 à 50% de l'œstradiol plasmatique.

La testostérone est produite par les testicules, au niveau de cellules spécialisées (endocrines) appelées cellules de Leydig (représentant 3% du volume testiculaire), puis libérée dans la circulation sanguine. Elle est produite pendant la vie embryonnaire puis de la puberté à la mort. Sa synthèse est continue et contrôlée. On observe des variations de sa production au cours de la journée (produite en quantité plus élevée le matin). Son action est brève : elle est continuellement dégradée et resynthétisée.

### 2.3.1. Synthèse des hormones androgènes

➤ **Transformation du cholestérol en prégnénolone par coupure de la chaîne latérale du cholestérol.**

Le cholestérol est d'abord transformé en prégnénolone (21C) dans la mitochondrie. Les autres étapes ont lieu dans le réticulum endoplasmique. La transformation du cholestérol en prégnénolone est assurée par un complexe enzymatique comportant un cytochrome spécifique, le P-450<sub>scc</sub>. Elle procède par l'introduction de deux groupements hydroxyl (OH, hydroxylation) en 20 $\alpha$  et 22 sur la chaîne latérale du cholestérol qui est alors accessible à une 20-22 desmolase qui rompt la chaîne latérale et libère la prégnénolone.

➤ **Biosynthèse des androgènes**

La prégnénolone va donner de la progestérone par la déshydrogénation du 3 $\beta$ -hydroxyl et l'isomérisation de la double liaison du cycle B (C5-C6, voie des stéroïdes  $\Delta$ 5) vers le cycle A (C4-C5, voie des stéroïdes  $\Delta$ 4) qui sont assurés par une enzyme : la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD).

La biosynthèse des androgènes est assurée par un complexe enzymatique qui comporte un cytochrome spécifique, le P450-17 $\alpha$  (17 $\alpha$ -hydroxylase/C17-20 lyase) : l'hydroxylation en C17 de la prégnénolone par la 17 $\alpha$ -hydroxylase va donner la 17 $\alpha$ -hydroxyprégnénolone.

La déhydroépiandrostérone (DHA) est l'androgène obtenu à partir de la 17 $\alpha$ -hydroxyprégnénolone qui est découpée entre C17 et C20 et dont la fonction OH en C17 est oxydée pour donner une cétone (voie des stéroïdes  $\Delta$ 5).

La 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone formée, soit à partir de la progestérone par hydroxylation en C17, soit par la déshydrogénation du 3 $\beta$ -hydroxyl et l'isomérisation de la double liaison C5-6 en C4-5 de la 17 $\alpha$ -hydroxyprégnénolone, est le précurseur du cortisol (glucocorticoïde).

La DHA est oxydée et isomérisée en C4-5 pour donner de l'androstènedione.

L'androstènedione est convertie en testostérone par l'action d'un enzyme : la 17 $\beta$ -HSD (17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase).

➤ **Biosynthèse des œstrogènes**

L'aromatisation des androgènes en œstrogènes est assurée par le cytochrome P450<sub>aro</sub>. Elle comporte 2 hydroxylations du groupement méthyl en C19 et une hydroxylation sur le C3 suivies de la perte du carbone 19 et du réarrangement phénolique du cycle A.

Les différentes glandes endocrines (cortico-surrénales, ovaires, testicules) conduisent à des sécrétions hormonales différentes. Elles possèdent l'équipement enzymatique qui leur permet par des étapes analogues de réaliser la synthèse de stéroïdes actifs à partir de l'acétate (2C) en passant par le cholestérol.

L'étape initiale, la transformation du cholestérol en prégnénonone, est commune à tous les tissus stéroïdogéniques. C'est un déficit physiologique relatif de certains systèmes enzymatiques qui explique les voies quantitativement prédominantes. Cette conception uniciste permet de comprendre des déviations pathologiques éventuelles, comme la production exagérée d'androgènes par l'ovaire.

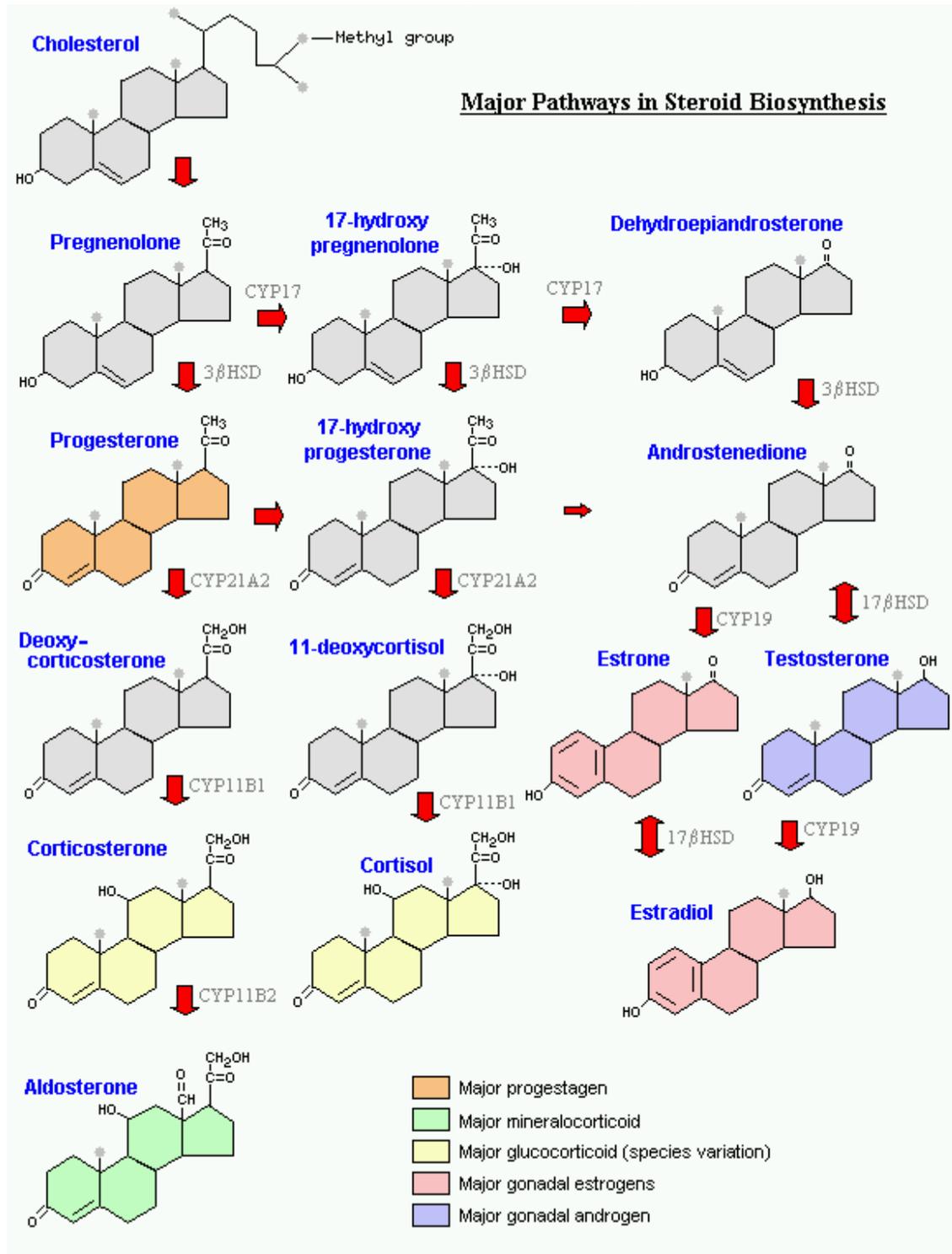


Figure 9 : Les voies de la stéroïdogénèse

### 2.3.2. Compartimentation de la stéroïdogénèse sexuelle

Les cellules de Sertoli sont de grandes cellules pyramidales qui établissent des jonctions avec les cellules adjacentes et avec les cellules germinales. Les cellules de Sertoli ont des potentialités multiples : rôle protecteur contre les réactions immunitaires secondaires à la présence de cellules germinales portant des molécules antigéniques, contrôle de la maturation et de la migration des cellules germinales, phagocytose des cellules germinales dégénérescentes, synthèses stéroïdienne et protéiques (protéines spécifiques : inhibine, ABP: androgen binding protein).

Les cellules de Leydig sont des cellules polygonales soit isolées, soit groupées en amas autour des capillaires sanguins. Elles synthétisent et libèrent des androgènes à partir du cholestérol apporté sous la forme de lipoprotéines et même à partir d'acétate. Quatre-vingt-quinze pour cent de la testostérone sanguine provient du testicule, le reste résulte d'une production surrénalienne ou d'une conversion périphérique de l'androstènedione. Chez le rat jeune, la testostérone est principalement aromatisée par la cellule de Sertoli. Chez l'adulte, l'aromatisation des androgènes a essentiellement lieu dans les cellules de Leydig. Moins de 0.4% de la testostérone est aromatisée en œstradiol.

La stéroïdogénèse testiculaire est assurée par les cellules de Leydig. Outre la testostérone, celles-ci sécrètent de l'œstradiol. La testostérone peut également être aromatisée par les cellules de Sertoli (figure 10).

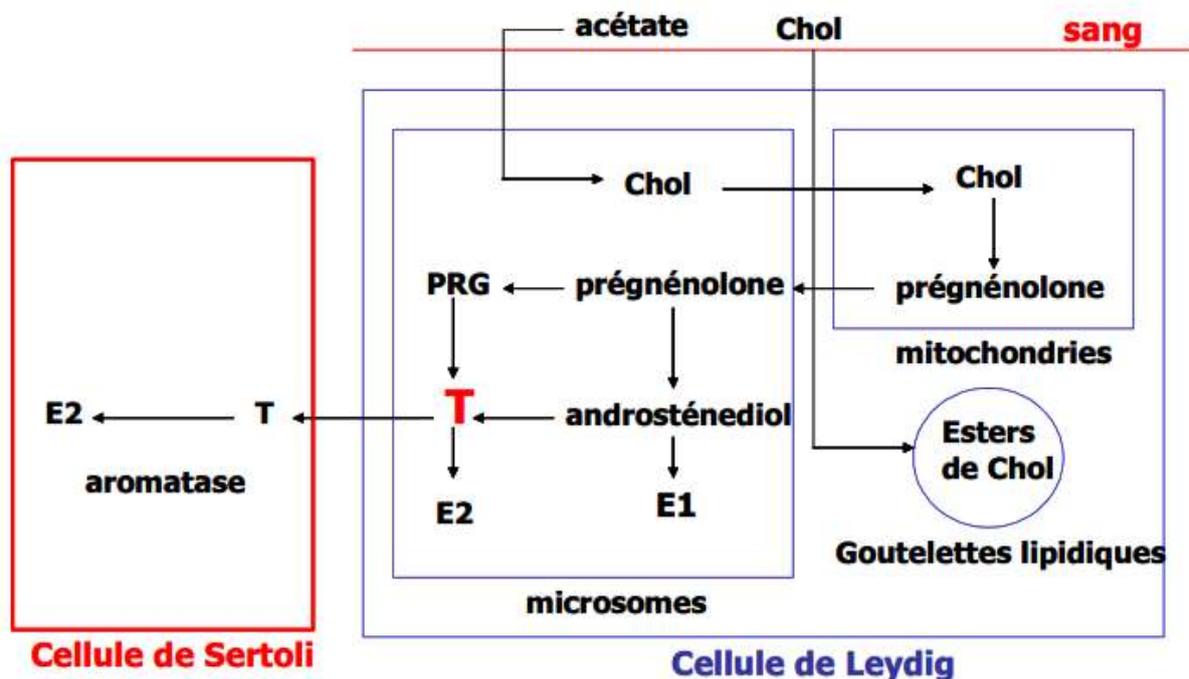


Figure 10 : Stéroïdogénèse dans les cellules de Leydig et aromatisation dans les cellules de Sertoli. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E2 : œstradiol, E1 : œstrone

### 2.3.3. Rôles des androgènes

Ce sont des hormones sexuelles mâles en C19, produites essentiellement par les testicules mais également par les surrénales et les ovaires. Les représentants naturels sont la testostérone, la déhydroépiandrostérone ou DHEA et l'androstènedione.

#### ➤ **Actions sur les organes reproducteurs annexes**

Développement embryonnaire et fœtal : différenciation des voies génitales mâles et descente des testicules dans les bourses au 7ème mois de gestation.

Après la castration chez l'adulte, tous les organes reproducteurs annexes diminuent de taille, les glandes réduisent leur taux de sécrétion et l'activité des muscles lisses des canaux diminue. Ces effets disparaissent après l'administration de testostérone.

#### ➤ **Actions sur les caractères sexuels secondaires**

A la puberté : - action anabolisante (croissance, développement de la masse musculaire) ; - développement des caractères sexuels primaires (augmentation du volume des testicules, de la taille du pénis, développement des vésicules séminales et de la prostate) et secondaires (développement du larynx et de la pilosité) ; - effet sur la libido (augmentation du désir sexuel et de l'agressivité).

Presque tous les caractères sexuels secondaires chez l'homme dépendent de la testostérone. La castration bilatérale pratiquée chez le garçon avant la puberté entraîne une stérilité de l'individu, les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas, la peau reste lisse et fine, absence de barbe et de moustache, absence de pilosité axillaire et pubienne, la voix reste élevée, les muscles peu apparents et puissants avec dépôt de graisse au niveau des hanches. L'instinct sexuel n'apparaît pas mais l'intelligence reste normale.

Pratiquée après la puberté, la castration totale entraîne une régression des caractères sexuels secondaires et une diminution des manifestations du comportement sexuel mâle. Toutefois, le désir sexuel persiste. Il peut y avoir érection et accouplement mais pas de fécondation.

#### ➤ **Action sur la croissance**

Chez l'homme, la testostérone stimule la croissance osseuse en grande partie indirectement, en stimulant la sécrétion de l'hormone de croissance. Elle met aussi fin à la croissance osseuse en entraînant l'ossification des cartilages de conjugaison.

La testostérone se comporte comme un stéroïde anabolisant. Elle exerce un effet stimulateur direct sur la synthèse des protéines dans les muscles. La testostérone est nécessaire à l'expression du gène qui détermine la calvitie (le

fait de ne pas avoir des cheveux sur la tête). Chez l'homme l'absence d'androgènes bloque la calvitie et les cheveux deviennent fins et brillants.

#### ➤ **Action sur le comportement**

Chez l'homme, la testostérone est essentielle au développement des pulsionssexuelles à la puberté. Elle joue aussi un rôle important dans le maintien de ces pulsions sexuelles chez l'homme adulte bien que les hormones restent souvent sexuellement actives à un moindre degré, même des années après avoir subi une castration.

La castration diminue l'agressivité et le caractère devient plus doux. Chez d'autres espèces, l'agressivité est plus importante chez le mâle et elle dépend du taux de testostérone.

- A l'âge adulte : spermatogenèse et fonctionnement de l'appareil génital (accouplement)

### **2.3.4. Autres hormones testiculaires**

En plus des androgènes et de l'oestradiol, les cellules de Leydig produisent un grand nombre de facteurs bioactifs impliqués dans la régulation paracrine et autocrine du testicule comme l'! $\alpha$ -MSH, l'ACTH dont la synthèse est sous la dépendance de la LH, la cytokine, l'ocytocine et la vasopressine.

Les cellules du testicule sécrètent aussi l'inhibine et l'activine. L'inhibine est une hormone peptidique synthétisée par les cellules de Sertoli, elle est capable de moduler la sécrétion de FSH hypophysaire.

La destruction élective des cellules de Sertoli chez un animal pubère provoque une augmentation de la FSH plasmique.

L'inhibine est une hétéroprotéine formée de 2 chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  liées par des ponts désulfures. La chaîne " comprend 2 sous unités a et b.

## **2.4. REGULATION DE L'ACTIVITE TESTICULAIRE**

Les testicules des mammifères adultes ont deux fonctions : la production de spermatozoïdes et la production de testostérone qui dépendent des hormones gonadotropes hypophysaires (LH et FSH) produites par la glande hypophysaire en réponse à la libération de GnRH hypothalamique.

### **2.4.1. L'axe hypothalamo-hypophysaire**

L'hypophyse est localisée dans la selle turcique: une dépression osseuse à la base du cerveau. Elle est divisée en 2 zones anatomiquement distinctes : une zone glandulaire, l'adénohypophyse et une zone « nerveuse » : la neurohypophyse (figure 11).

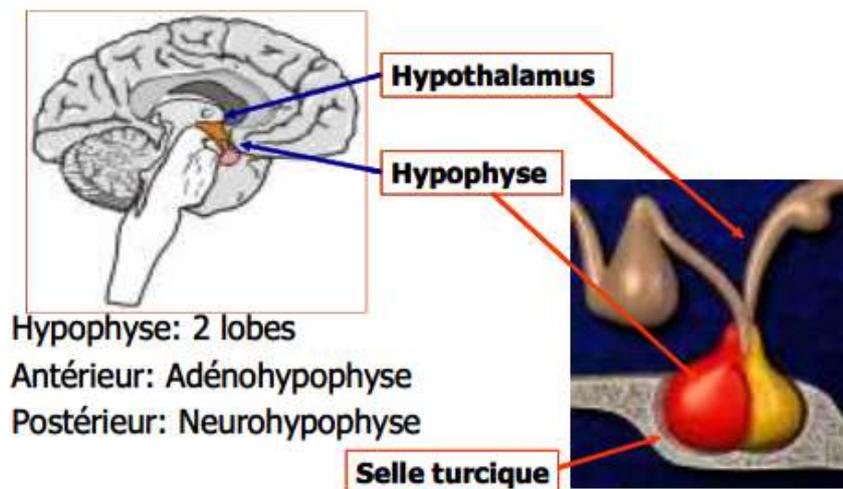


Figure 11 : localisation de l'hypophyse

#### 2.4.1.1. Sécrétions hypophysaires

Les hormones neurohypophysaires sont des neuropeptides: l'ocytocine (OT, OXT), et la vasopressine (AVP). L'ocytocine agit sur l'utérus pour stimuler les contractions utérines et sur la glande mammaire pour induire l'éjection de lait. L'ocytocine a également des effets comportementaux. L'ocytocine est également produite par l'ovaire (corps jaune des ruminants) et le testicule. Elle exerce des effets paracrines sur la lutéolyse chez certaines espèces et stimule la contractilité des voies vectrices des spermatozoïdes. La vasopressine, également appelée hormone antidiurétique ou ADH agit sur le néphron et contrôle la réabsorption de l'eau.

L'adénohypophyse est une glande qui produit des substances libérées dans la circulation générale. La pars distalis contient 5 types différents de cellules qui sécrètent 6 hormones.

- Les cellules somatotropes sécrètent l'hormone de croissance ou somatotropine (GH, « growth hormone »). Un des tissus cibles de l'hormone de croissance est le tissu osseux. Elle est indispensable à la croissance du jeune.
- Les cellules corticotropes sécrètent la corticotropine (ACTH, adrenocorticotropin hormone). Le tissu cible de ACTH est la surrénale : stimulation de la sécrétion des glucocorticoïdes par les corticosurrénales. Les glucocorticoïdes jouent un rôle antiinflammatoire et participent à la mobilisation des réserves glucidiques. On voit ici apparaître une deuxième étage de régulation.
- Les cellules mammotropes sécrètent la prolactine (PRL, hormone lutéotrope, hormone lactogène, hormone galactogène). La prolactine agit sur le tissu mammaire pour stimuler la production de lait, et a une action lutéotrope chez certaines espèces.

- Les cellules thyrotropes sécrètent la thyrotropine (TSH). Cette hormone agit sur la thyroïde pour stimuler la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (thyroxine) qui stimule le métabolisme intermédiaire.
- Les cellules gonadotropes sécrètent la lutéotropine (LH, « luteinizing hormone », hormone lutéinisante, la follitropine (FSH, « follicle-stimulating hormone », hormone folliculo-stimulante. Il y a colocalisation des les 2 hormones gonadotropes LH et FSH dans la même cellule. Ces 2 hormones agissent sur les gonades et contrôlent leurs activités germinale et endocrine.

L'adénohypophyse est une glande qui sécrète des hormones indispensables à la vie: maintien de l'homéostasie, croissance, reproduction. Ces hormones agissent directement sur les tissus ou via des glandes périphériques en stimulant leur activité sécrétoire.

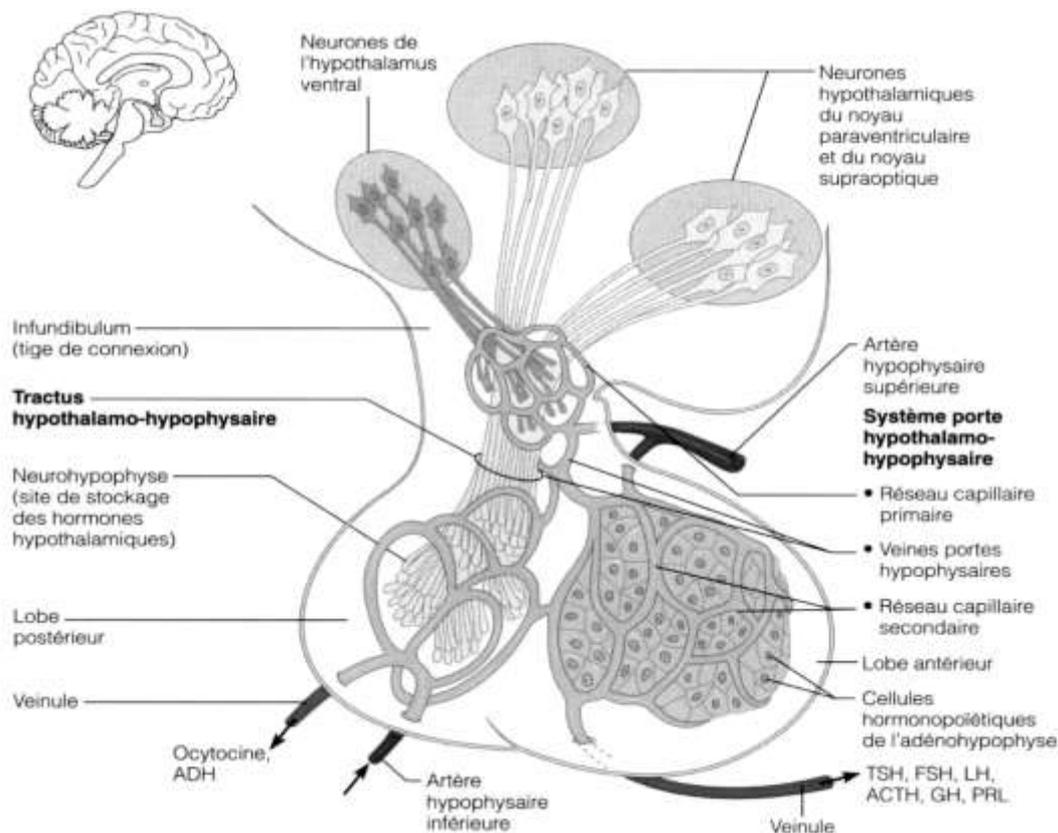


Figure 12 : les hormones hypophysaires

#### 2.4.1.2. Les hormones hypothalamiques

L'hypothalamus est ainsi constitué d'un amas de neurones dont les corps cellulaires constituent des noyaux hypothalamiques disposés autour du 3<sup>ème</sup> ventricule.

Les principaux sont:

- Les noyaux supraoptiques et paraventriculaires (hypothalamus antérieur)
- Les noyaux dorso et ventro-médians et, le long du troisième ventricule les noyaux arqués ou infundibulaires (hypothalamus médian)
- Les noyaux prémamillaires (hypothalamus postérieur)

Le terme d'hormones hypothalamiques est réservé à une famille de molécules agissant pour régler la sécrétion de l'adénohypophyse. On distingue des molécules favorisant la libération des hormones antéhypophysaires : ce sont des RH (« Releasing Hormone ») dont le nom trivial doit porter la terminaison « libérine » ou des molécules inhibant la libération des hormones antéhypophysaires : ce sont des IH (« Inhibiting Hormone ») dont le nom trivial doit porter la terminaison « statine ».

- Gonadolibérine : Gonadotropin-Releasing Factor (hormone): LH/FSH-RF, GnRH ou LHRH.
- Prolactolibérine : Prolactin-Releasing Factor (Hormone), PRF, PRH
- Prolactostatine : Prolactin-Inhibiting Factor (Hormone), PIF, PIH
- Thyrolibérine : Thyrotropin-Releasing factor (Hormone), TRF, TRH
- Corticolibérine : Corticotropin-Releasing factor (Hormone), CRF
- Somatolibérine : Growth-Hormone Releasing Factor, GRF
- Somatostatine : Growth Hormone Inhibiting Factor, SRIF
- Mélanolibérine : MSH-RH.

#### **2.4.2. Régulation endocrinien des fonctions testiculaires**

Chez un homme adulte normal, les cellules neuroendocriniennes (hypothalamus) produisent la gonadolibérine GnRH avec une décharge de bouffée brève de potentiels d'action toutes les 2h environ et sécrètent alors l'hormone. La gonadolibérine, qui atteint le lobe antérieur de l'hypophyse au cours de chaque poussée périodique de sécrétion, déclenche la libération par le lobe antérieur de l'hypophyse de la LH et de la FSH.

Il y a une nette séparation des effets de la LH et de la FSH dans les testicules :

- La FSH agit sur les cellules de Sertoli pour stimuler la production d'agents paracrines qui stimulent la spermatogenèse et les autres fonctions des cellules de Sertoli.
- La LH agit sur les cellules de Leydig pour stimuler la production de la testostérone.

La castration a pour conséquence une augmentation de la sécrétion de LH et de FSH ce qui prouve la rétroaction (= le rétrocontrôle) négative du testicule sur la sécrétion de ces hormones.

La testostérone inhibe principalement la sécrétion de LH (et n'agit pas sur la sécrétion de la FSH). Elle assure cette inhibition de 2 façons :

- La testostérone agit sur hypothalamus pour diminuer la fréquence des bouffées de gonadolibérine donc diminution de GnRH qui parvient à l'hypophyse.
- La testostérone agit aussi sur le lobe antérieur de l'hypophyse pour diminuer la sécrétion de LH mais pas celle de FSH en réponse à une concentration donnée de GnRH.

- Actuellement, il existe des indications qui montrent que les testicules sécrètent des oestrogènes aussi bien que la testostérone. Ces oestrogènes inhibent aussi la sécrétion de LH.

L'inhibine (sécrétée uniquement par les cellules de Sertoli) constitue le principal signal inhibiteur exercé directement sur le lobe antérieur de l'hypophyse. Les cellules de Sertoli par l'intermédiaire de l'inhibine, constituent la principale source de cette rétroaction inhibitrice de la sécrétion de la FSH. Les cellules de Sertoli constituent le lien entre la FSH et la spermatogénèse.

Malgré cette complexité, les quantités de gonadolibérines, de LH, de FSH et de testostérone sécrétées et de spermatozoïdes produits sont relativement constantes d'un jour à l'autre chez l'homme adulte. Donc, l'interaction de la gonadolibérine, de LH, FSH et de la testostérone et de l'inhibine provoque des niveaux absolument fixes de ces hormones.

Les cellules qui produisent la gonadolibérine dans l'hypothalamus reçoivent la majeure partie de leurs impulsions synaptiques d'autres neurones, certains excitateurs et d'autres inhibiteurs. Ces impulsions peuvent entraîner des changements dans la fréquence à laquelle les poussées sécrétrices de GnRH se produisent et par conséquent des changements dans les taux moyens de sécrétion de FSH, LH et de testostérone sont modulés aussi (figure 13).

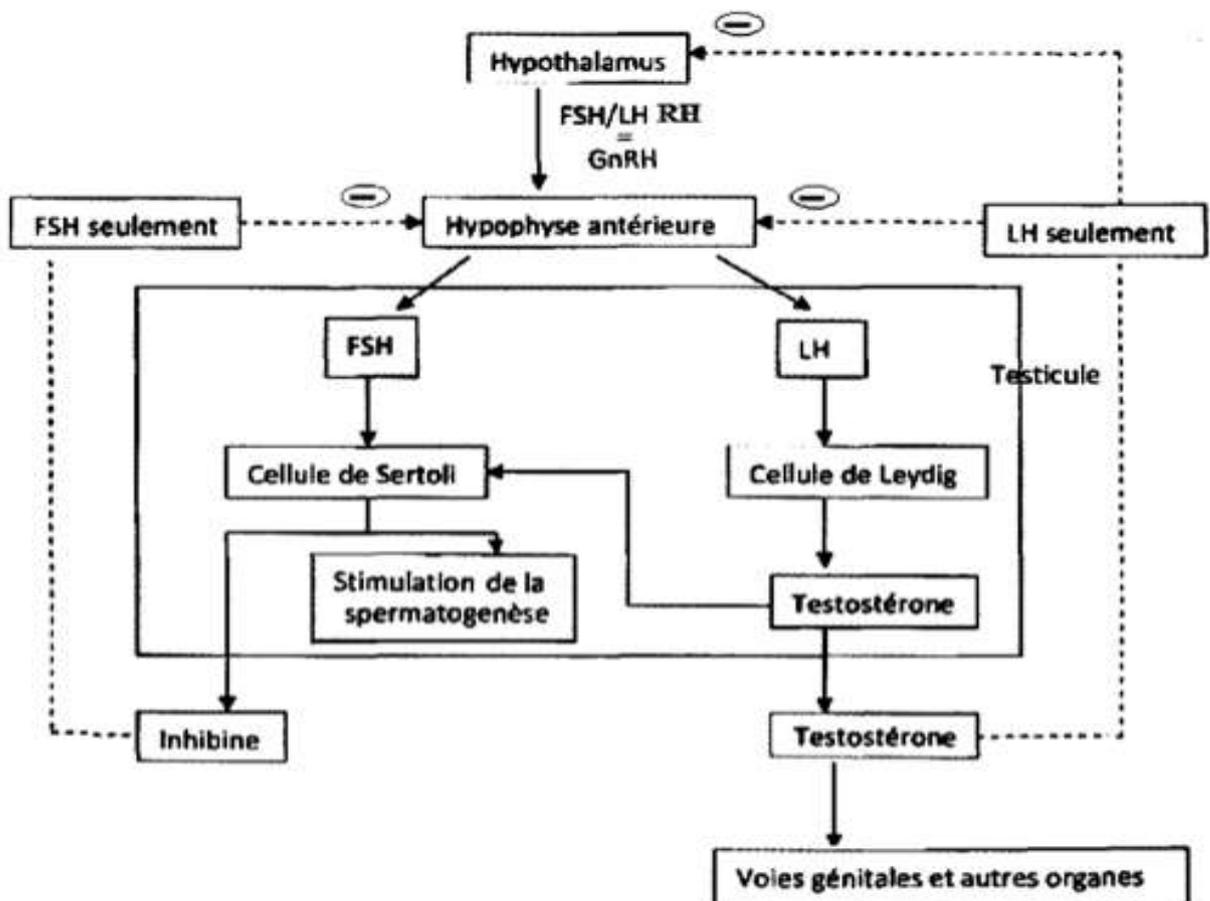


Figure 13 : régulation endocrinienne de l'activité testiculaire

### 2.4.3. Régulation intra-gonadique des fonctions testiculaires

Bien que la régulation endocrine de la fonction testiculaire soit très importante, il devient évident que les régulations qui s'exercent localement au niveau du testicule jouent un rôle clé dans la fertilité du mâle. Ces régulations ont été mises en évidence par la culture de fragments de tubes séminifères et les co-cultures en combinant les différents types cellulaires.

#### ❖ Intéractions cellules germinales-cellules de Sertoli

La cellule de Sertoli exerce différentes fonctions. Elle joue un rôle protecteur vis-à-vis des réactions immunitaires liées à la présence de cellules germinales présentant des sites antigéniques. Elle contrôle le développement et le déplacement des cellules germinales. Elle contribue à la production du liquide interstitiel impliqué dans les régulations paracrines et le liquide tubaire qui s'écoule dans la lumière des tubes séminifères. Enfin, elle produit des protéines spécifiques ou non spécifiques du testicule (activateur du plasminogène, transferrine, facteur de croissance de type insuline).

L'inhibine est une glycoprotéine qui inhibe la sécrétion des hormones gonadotropes hypophysaires et essentiellement, FSH. L'inhibine est constituée de 2 sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  (32kD). L'activine, constituée de 2 sous unités  $\beta$ , a une activité opposée à l'inhibine sur la sécrétion de FSH. La sécrétion d'inhibine par les cellules de Sertoli est contrôlée par FSH.

L'Androgen Binding Protein est une protéine de 41kD qui, en liant préférentiellement la testostérone et la dihydrotestostérone permet le maintien de concentrations testiculaires élevées en androgènes. Elle est libérée sous l'influence de la testostérone et de FSH.

Les cellules de Sertoli jouent un rôle majeur dans ces régulations en interagissant avec les cellules germinales

- Les cellules de Sertoli forment des jonctions serrées entre elles pour constituer une barrière sang-testicule qui produit un micro-environnement dans les tubes séminifères qui contiennent les cellules germinales.
- Les cellules de Sertoli jouent un rôle de cellule nourricière pour les cellules germinales : production de métabolites du glucose (lactate, pyruvate)
- Les cellules de Sertoli produisent un grand nombre de facteurs qui seraient à la base de leur communication avec les cellules germinales et par l'intermédiaire desquels elles pourraient réguler leur développement (IGF (+), TGF $\beta$  (-), activine (+x cellules germinales, inhibine (-x cellules germinales). Ainsi, des récepteurs à la transferrine, aux IGF-I et à l'activine, facteurs produits par les cellules de Sertoli, ont été identifiés à la surface des cellules germinales.

Les cellules germinales exerceraient également une influence sur les cellules de Sertoli.

❖ **Contrôle de la fonction leydigienne**

La coculture de cellules de Leydig et de cellules de Sertoli entraîne une augmentation du nombre de récepteurs à LH et la production amplifiée de stéroïdes en présence de FSH

Les peptides produits par les cellules de Sertoli régulent la stéroïdogénèse négativement (activine) ou positivement (inhibine). Les facteurs de croissance peuvent avoir un effet stimulant (IGF-1) ou inhibiteur (TGFβ).

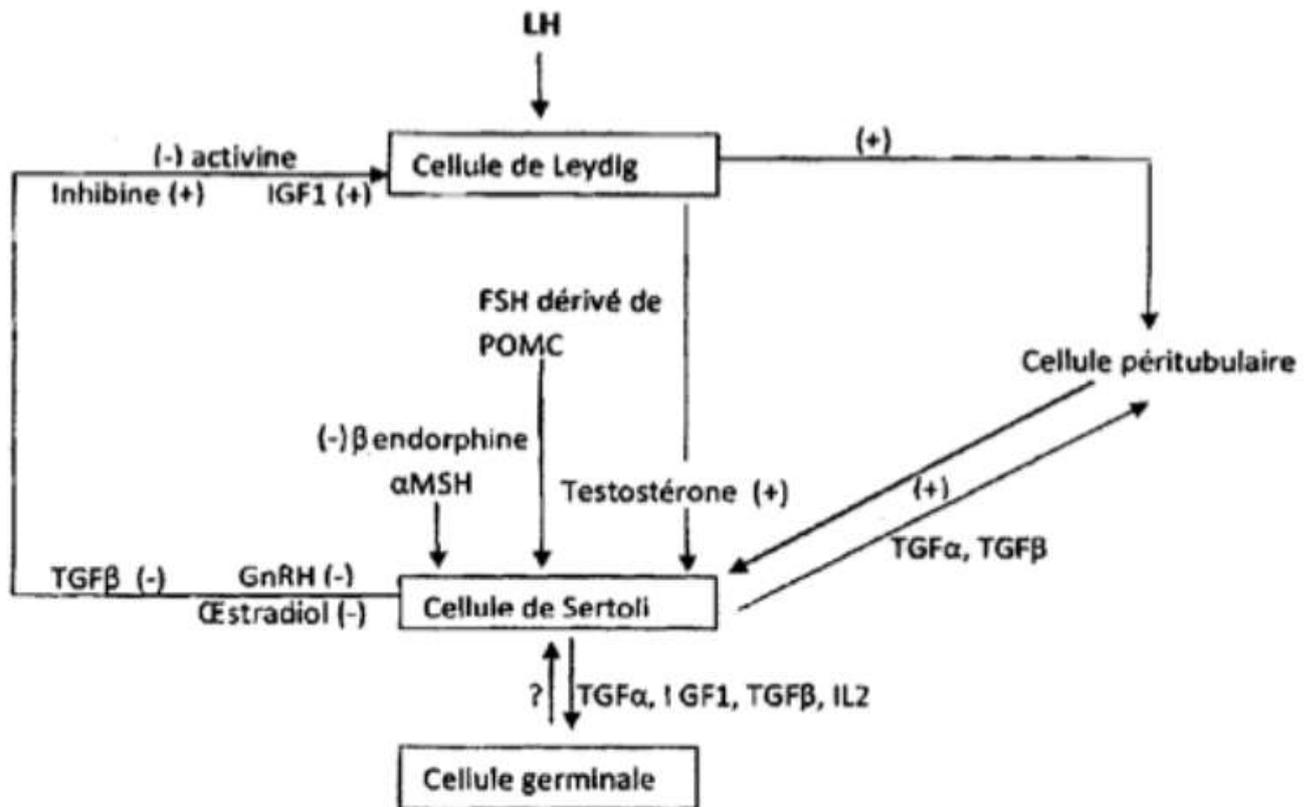


Figure 14 : régulation local de l'activité testiculaire