

Spermatogenèse et Sperme

Introduction

Au niveau du cerveau, l'hypothalamus et l'hypophyse élaborent les hormones gonadotrophines (régulation du fonctionnement des gonades) nécessaires au mécanisme de la fécondation. La moindre dérégulation peut compromettre le fonctionnement ovarien ou testiculaire.

Chez la femme, dès la puberté jusqu'à la ménopause, on retrouve un cycle menstruel qui débute à chaque arrivée des règles.

15 jours après, un follicule est censé libérer un ovule (exposition à une grossesse pendant cette période).

Chez l'homme, la production des spermatozoïdes commence dès la puberté et se finit en fin de vie.

Ces régulations, aussi bien chez la femme que chez l'homme, sont contrôlées par l'**axe hypothalamo-hypophysaire**.

Grâce à la **reproduction sexuée**, le mode de perpétuation des espèces repose sur 2 notions :

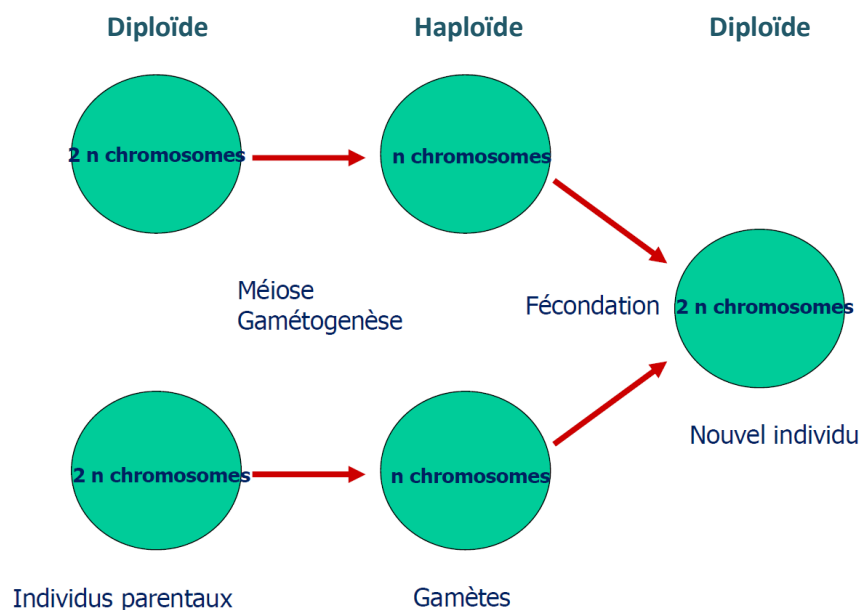
- ⇒ Le vieillissement conduit à la mort
- ⇒ La reproduction lutte contre la mort et le vieillissement

La **reproduction sexuée** consiste à la fusion de deux cellules sexuelles (le spermatozoïde et l'ovule) provenant de deux individus différents

Création d'un nouvel individu ayant des caractéristiques génétiques différentes de celles des individus parents :

- ⇒ Brassage génétique : permet une meilleure adaptabilité de l'espèce

Le nombre de chromosomes est pair : origine paternelle et maternelle



Quelques généralités sur la méiose

Elle est indispensable la conservation du nombre de chromosomes (constante de l'espèce)

Elle permet la formation de cellules haploïdes (gamètes) à l'intérieur d'un organisme diploïde

Elle concerne uniquement les cellules sexuelles, destinées à la reproduction (lignée germinale)

Les gonades sont le lieu de la gamétogenèse :

- ⇒ Dans le testicule : production des spermatozoïdes
- ⇒ Dans l'ovaire : production des ovocytes

Éléments communs entre ovogenèse et spermatogenèse

Les deux se déroulent **dans les gonades nobles** (testicules et ovaires)

Elles **proviennent des gonocytes** qui colonisent les gonades pendant l'embryogenèse

On part de **cellules diploïdes** (46 chromosomes) qui vont se diviser par mitose pour donner d'autres **gonies**. Ces gonies vont pouvoir se diviser en **cytes I** ou de 1^{er} ordre ou primaire (ovocytes I ou spermatocytes I) qui restent des **cellules diploïdes** (46 chromosomes)

Les gonocytes I vont subir la méiose qui va comporter 2 divisions successives et différentes dans leurs natures :

- **1^{ère} division méiotique** ou mitose réductionnelle : aboutit à la formation de **cytes II** ou de 2^{ème} ordre ou secondaire (ovocytes II et spermatocytes II) qui ne possèdent plus que 23 chromosomes (**cellules haploïdes**)
- **2^{ème} division méiotique** ou mitose équationnelle : aboutit à la formation de **tides** (ovotides ou spermatides), **cellules haploïdes** (23 chromosomes)

Principales différences entre ovogenèse et spermatogenèse

Durée globale

- ⇒ Chez l'homme : de la puberté jusqu'à la fin de la vie
- ⇒ Chez la femme : de la vie intra-utérine jusqu'à la ménopause

Initiation

- ⇒ Chez l'homme : débute à la puberté
- ⇒ Chez la femme : débute pendant la vie intra-utérine (constitution du stock définitif d'ovocytes)

Volume cellulaire

- ⇒ **Spermatozoïde** : petite cellule quasi dépourvue de cytoplasme
- ⇒ **Ovocyte** : cellule volumineuse (120 à 150 μm) riche en cytoplasme

Production gamétique

Involution d'un grand nombre de follicules contenant les ovocytes : **phénomène d'atrésie**

La production de spermatozoïde est beaucoup plus élevée que la production d'ovocytes

- ⇒ Chez l'homme : production de centaines de millions / jour de spermatozoïdes
- ⇒ Chez la femme : production d'un ovocyte lors de chaque cycle ovulatoire entre la puberté et la ménopause

Les étapes de la méiose

1^{ère} étape : mitose réductionnelle

Chez l'homme : un spermatocyte I (diploïde) produit **2 spermatoocytes II** (haploïdes)

Chez la femme : un ovocyte I démarre cette 1^{ère} étape pendant la vie intra utérine pour l'interrompre en début de prophase et rester dans un **état quiescent**.

L'ovocyte I présentera ensuite une phase de croissance mais ne reprendra sa méiose qu'à l'approche de la rupture du follicule le contenant : c'est l'**ovulation**

Cette 1^{ère} étape conduit non pas à l'obtention de 2 ovocytes II (comme chez l'homme) mais à l'obtention d'**un seul ovocyte II** (contenant un chromosome sexuel X) avec expulsion du 1^{er} globule polaire (23 chromosomes éliminés)

Spermatogenèse

Définition

Ensemble des phénomènes de division et de différenciation aboutissant à la formation de la cellule germinale mature : le spermatozoïde

Cet ensemble de phénomènes comporte :

- Une **prolifération** cellulaire (mitose)
- Une **duplication** des chromosomes et des **recombinaisons génétiques** (méiose) aboutissant à la production de **spermatides haploïdes**
- Une **différenciation** terminale : la **spermiogenèse** (évolution des spermatides en spermatozoïdes)
- Un phénomène d'**apoptose** (production limitée des spermatozoïdes)

La production de spermatozoïdes est limitée car :

- ⇒ Le **phénomène d'apoptose** entraîne une perte de la production des spermatozoïdes tout au long de la migration dans le tractus génital masculin
- ⇒ La **durée de fabrication** des spermatozoïdes est **extrêmement longue** (74 jours) donc plus de dégradation des spermatozoïdes
- ⇒ Les cellules n'ont **que 2 divisions** (contrairement à d'autres mammifères)

Chronologie de la Spermatogenèse

L'épithélium du tube séminifère (400 à 600 m chez l'homme) a une **activité cyclique**.

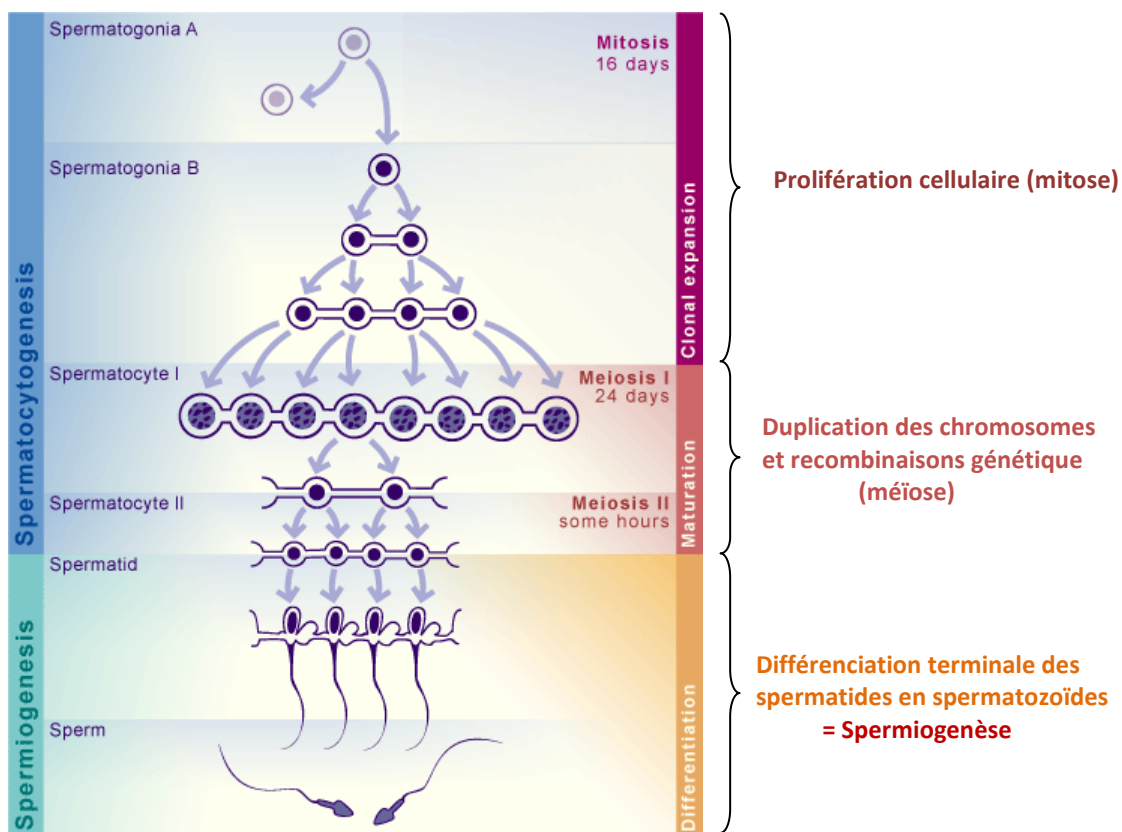
Un cycle dure **16 jours** et correspond à la période séparant 2 vagues successives de spermatogènes : quelques spermatogonies entrent en course pour pouvoir devenir spermatozoïde.

Durée respective de chaque type cellulaire :

- Division par mitose des spermatogonies : **25 jours**
- Passage des spermatocytes I en spermatocytes II : **24 jours**
- Durée de vie des spermatocytes II : **24 heures** (passage des spermatocytes II en spermatides)
- Passage des spermatides rondes à des spermatides allongées : **24 jours**

Durée totale de spermatogenèse : **74 jours**

Les 3 étapes de la spermatogenèse

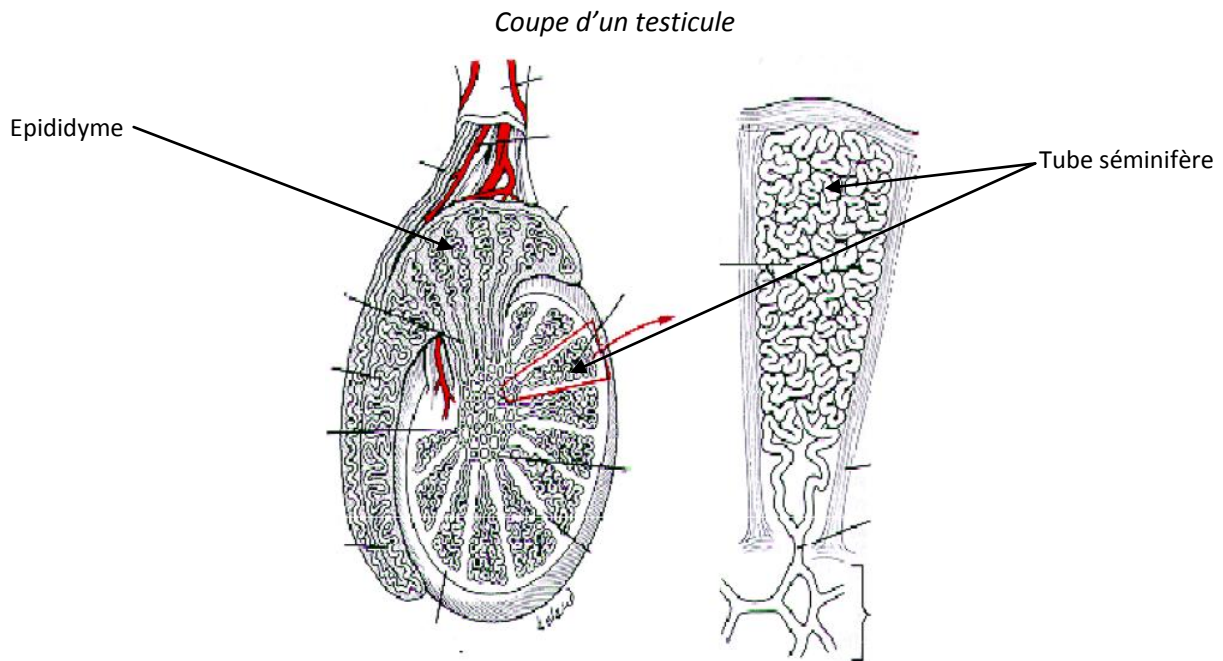


Organisation générale du testicule

Chez l'homme adulte normal, les testicules sont des organes pairs pesant environ 25 grammes et de volume 25-30 *mL*

Le testicule est le lieu de :

- ⇒ La fabrication des gamètes mâles : les **spermatozoïdes** (fonction exocrine)
- ⇒ La production de l'hormone mâle : la **testostérone** (fonction endocrine)



La longueur totale du tube séminifère est de 400 à 600 mètres chez l'homme adulte
Son diamètre est de 200 μm

Le parenchyme testiculaire comporte 2 types de tissus :

- Les **tubes séminifères** permettent la production des gamètes : **fonction exocrine** (60% du volume testiculaire)
- Le **tissu interstitiel** (ou **cellules de Leydig**) permet une production hormonale : **fonction endocrine** (40% du volume testiculaire)

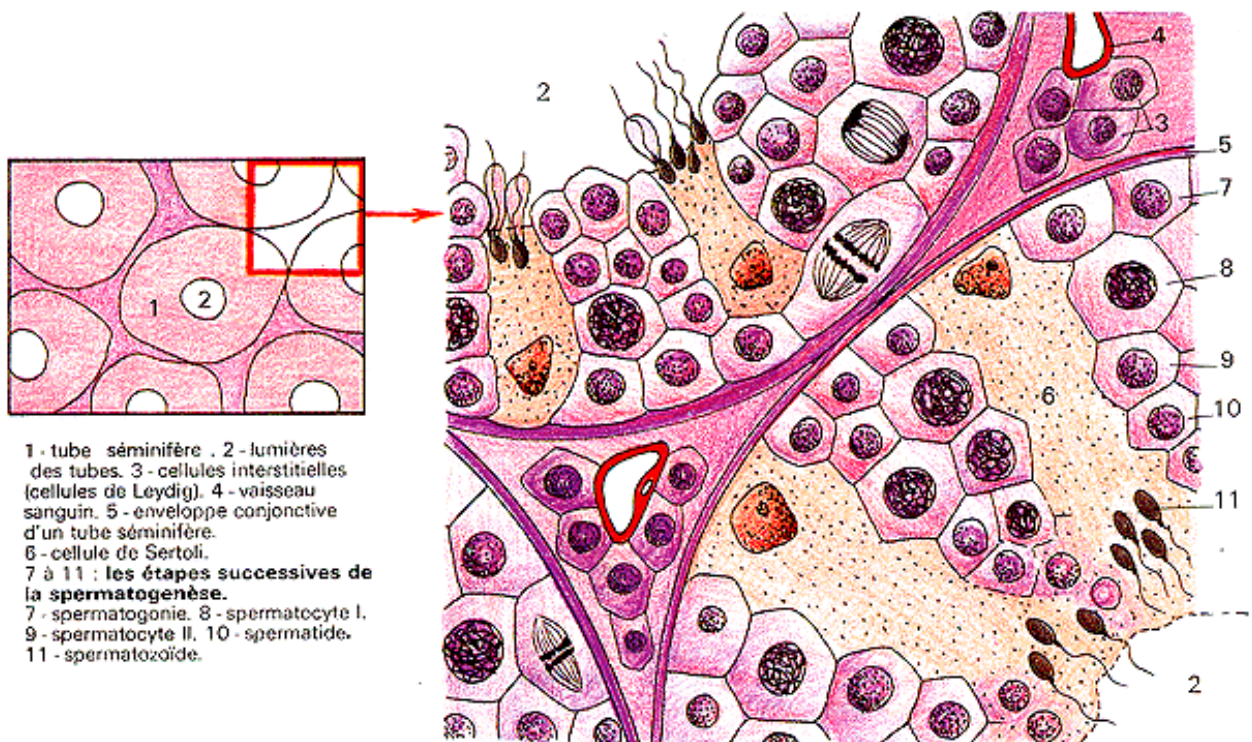
Les tubules séminifères

On peut identifier 3 types cellulaires :

- Les **cellules péritubulaires myoïdes** (au voisinage de la membrane basale)
- Les **cellules de Sertoli**
- Les **cellules germinales** (prennent en charge la fabrication des spermatozoïdes)
 - o Spermatogonies
 - o Spermatocytes
 - o Spermatides

Cellules de Sertoli = structure des tubules séminifères

Cohabitation des cellules germinales (cellules sexuelles) et cellules de Sertoli (cellules somatiques)



Les spermatogonies

Ils sont issus des gonocytes, apparaissent à la fin de la période impubère, un peu avant le démarrage de la croissance rapide du testicule.

Il s'agit d'une multiplication, d'un renouvellement et d'une différenciation des cellules souches assurant le maintien d'une activité spermatogénétique chez l'homme tout au long de sa vie.

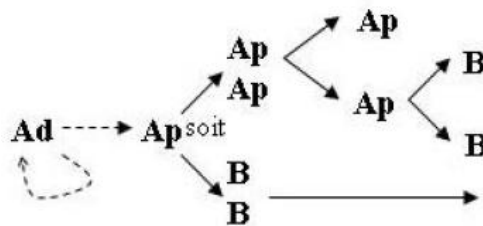
Il existe 2 types de spermatogonies :

- **Spermatogonie A** : cellule à noyau assez gros et claire
- **Spermatogonie B** : cellule à noyau plus petit hétérochromatique

Les Spermatogonies A

- ⇒ **Spermatogonies Ad** : cellules dormantes, de réserve, assurant le repeuplement des tubes séminifères après destruction des autres cellules de la lignée (irradiation, cytotoxicité, ...)
- ⇒ **Spermatogonies Ap** : cellules à activité cyclique qui par mitose donnent des **spermatogonies Ap ou B**, elles sont 2 fois plus nombreuses que les spermatogonies Ad

Renouvellement des spermatogonies



Les spermatogonies B sont des spermatogonies différenciées

Chaque spermatogonie B donne naissance par mitose à 2 spermatocytes I

Chez l'homme, les cellules souches ne se divisent que 2 fois (donnent 4 spermatocytes I)

- Chez le singe, le lapin : 3 divisions
- Chez le rat : 4 divisions

Les cellules de Sertoli

Elles sont la **cible des androgènes** dans le testicule.

Elles ont de nombreux rôles essentiels pour les fonctions testiculaires, mais son rôle principal est celui de **barrière hématotesticulaire** (BHT) : permet une **protection des cellules souches** contre tout effet cytotoxique délétère pour les cellules souches.

Elles ont une **influence sur la fertilité** : une altération dans le fonctionnement des cellules de Sertoli provoque une altération des fonctions testiculaires et notamment de la spermatogenèse.

Elles établissent la barrière hématotesticulaire formée par des jonctions spécialisées : les **jonctions serrées**.

Elles assurent un contrôle étroit du milieu intratubulaire requis pour le bon déroulement de la spermatogenèse.

Elles fournissent des facteurs indispensables aux cellules germinales :

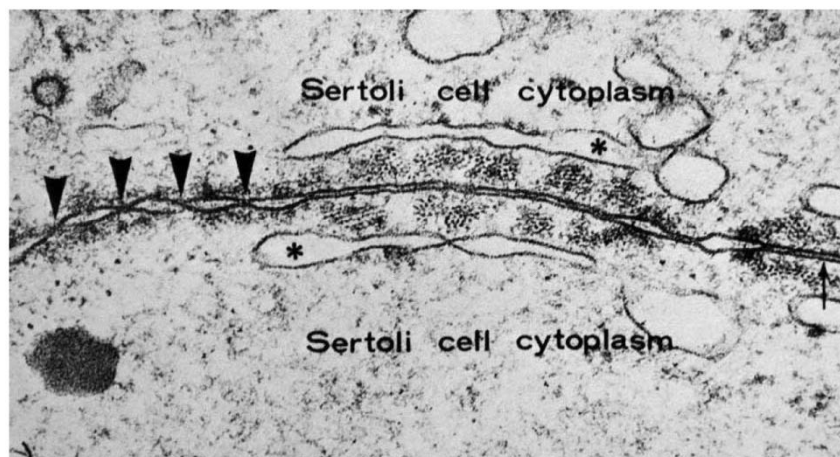
- ⇒ **Facteurs de croissance**
- ⇒ **Nutriments** : lactate (source d'énergie)

Rôles des cellules de Sertoli

Les cellules de Sertoli jouent un rôle crucial :

- Dans le développement des cellules germinales
- Dans la régulation de la spermatogenèse
- Ce sont des cellules nourricières pour les cellules germinales
- Assurent le maintien de la structure
- Assure la compartimentalisation de l'épithélium séminifère (BHT)
- Sécrétion du fluide des tubes séminifères
- Production des facteurs régulateurs de la spermatogenèse

Chaque cellule de Sertoli est reliée en moyenne avec 5 autres cellules de Sertoli par des jonctions serrées. Ces jonctions contribuent à l'existence de la barrière hémato-testiculaire.



Cellules de Sertoli = 2 compartiments, isolement des **cellules germinales méiotiques** (cellules proches de la membrane basale) et **postméiotiques** (cellules proches de la lumière)

Spermiogenèse

Définition : passage des spermatides ronds à des spermatides allongés puis à des spermatozoïdes

1. Mise en place de l'Acrosome

Son origine est l'**appareil de Golgi** qui donne une **vésicule pro-acrosomique** puis la **coiffe céphalique** (Capuchon)

2. Transformation du noyau

Départ des histones et remplacement par des **protamines** : noyau de forme ovale, condensé

Condensation de la chromatine nucléaire entraînant sa diminution de volume

Permet une protection du noyau des spermatozoïdes tout le long de sa migration (aussi bien dans le tractus génital masculin que féminin)

3. Transformation des centrioles proximal et distal

Le centriole proximal

Il est composé de 3 triplets de MT

Il va constituer une ligne, le **capitulum**, proche de la base du noyau et être relié aux colonnes segmentées

Il assure la **connexion entre la tête et le flagelle** du spermatozoïde

Le centriole distal

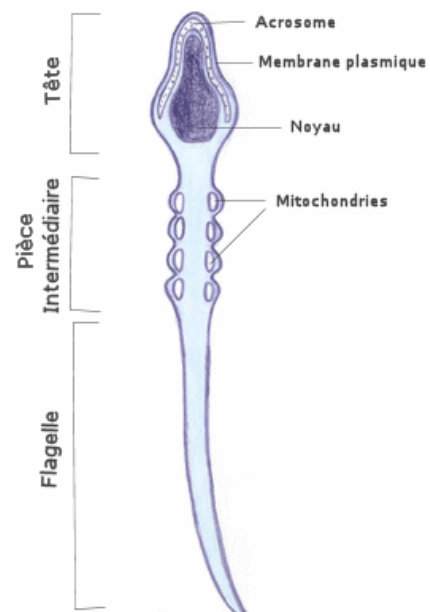
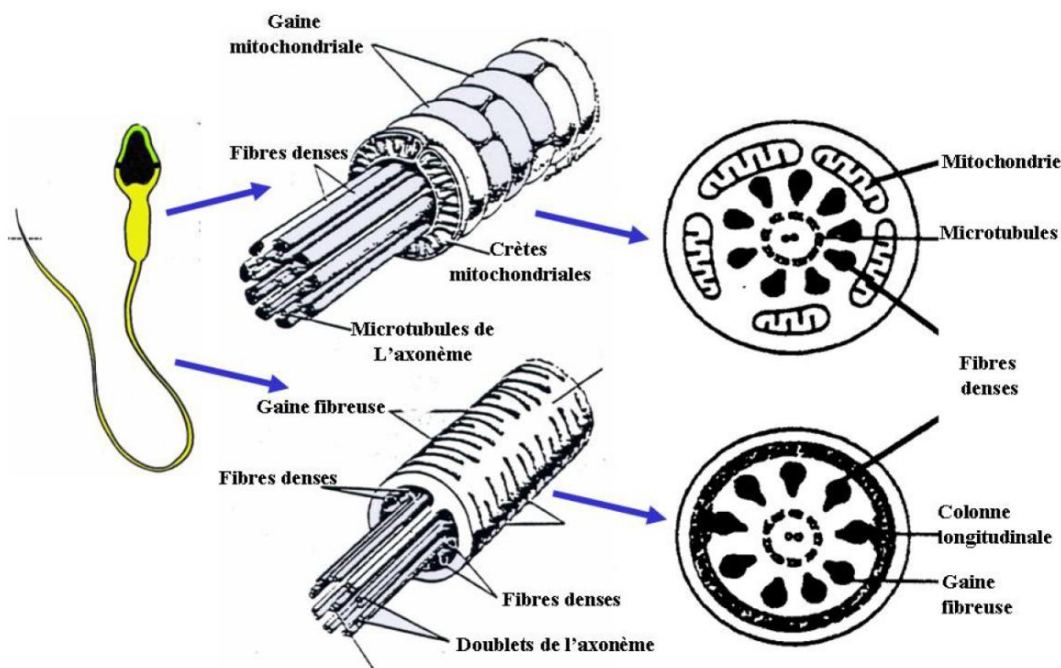
Il constitue le **complexe axonémal** : partie centrale de la pièce intermédiaire et de la pièce principale du flagelle.

Il comporte 9 doublets de microtubules entourant un doublet central.

Il est entouré par 9 fibres denses.

2 colonnes longitudinales viennent renforcer la pièce principale.

La pièce intermédiaire contient des mitochondries (stock énergétique permettant le mouvement du flagelle)



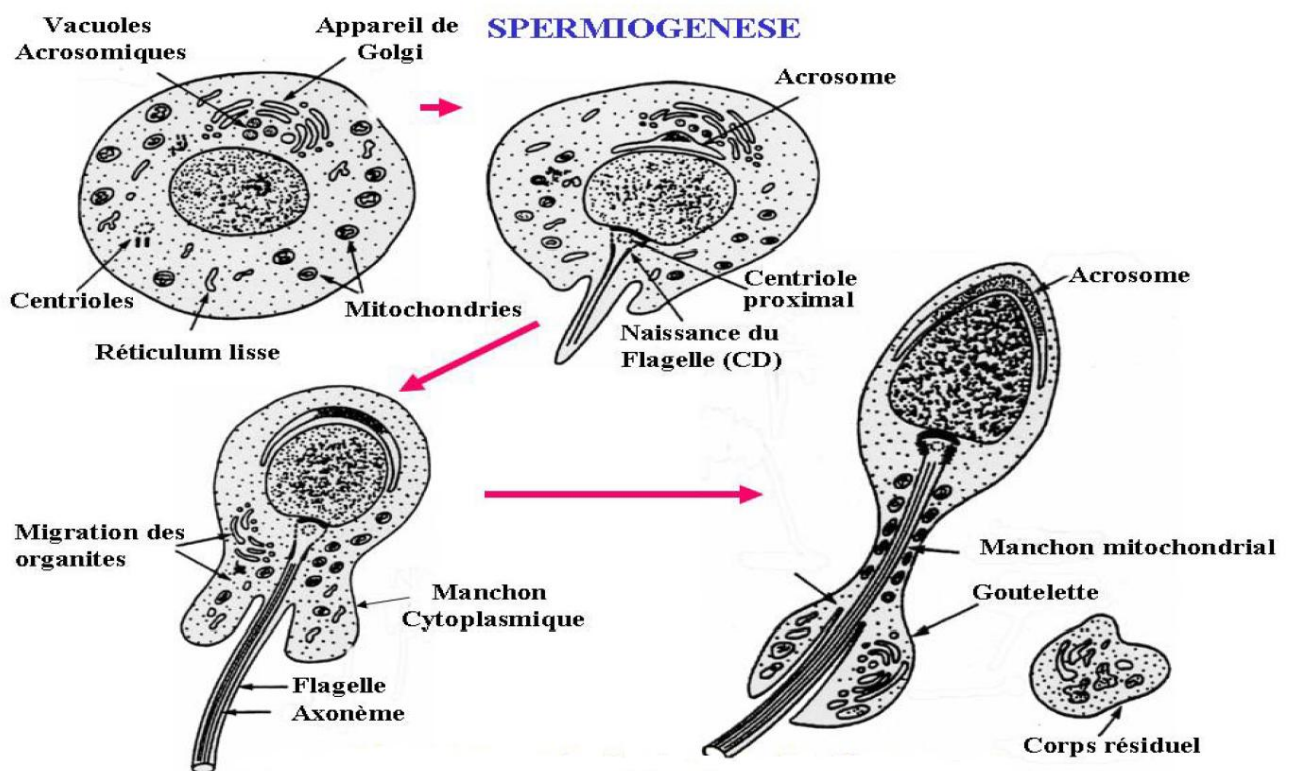
4. Elimination du corps résiduel de Regaud

Entraîne avec lui une partie du Golgi, des mitochondries, des ribosomes

Seul reste le cytoplasmique : **gouttelette cytoplasmique** (= collier qui entoure le cou des spermatozoïdes) qui va se glisser le long du flagelle et disparaître durant la maturation épидидymaire

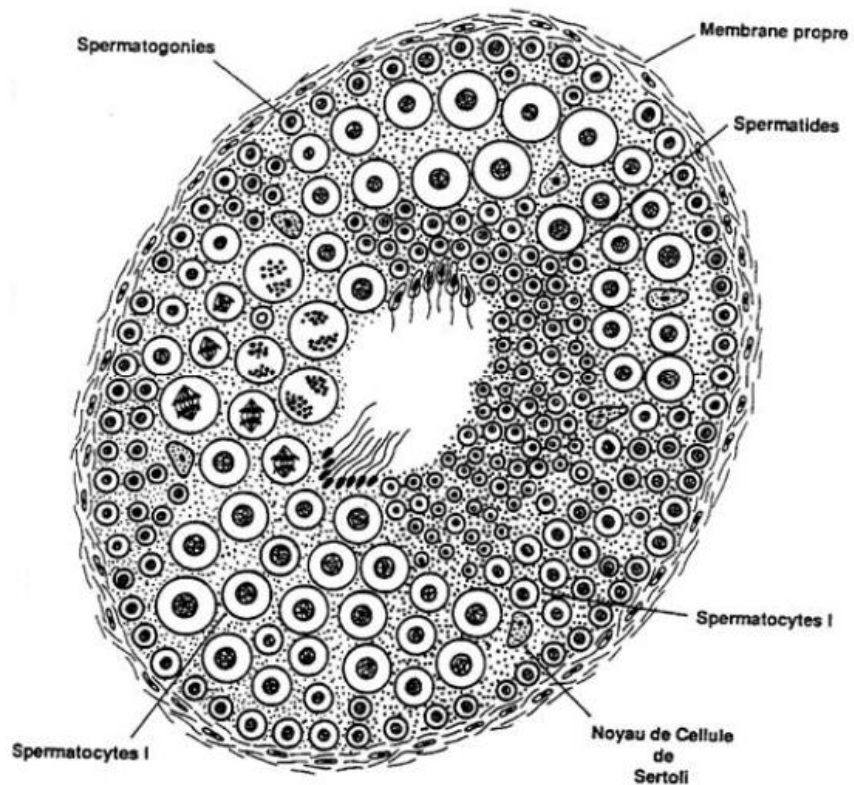
5. Formation de la pièce intermédiaire

Se développe **à partir de la manchette**



Spermiation

Libération des spermatozoïdes dans la lumière puis transition vers l'épididyme via les canaux efférents.



Régulation de la spermatogenèse

Rôle de la FSH

Rôle de la FSH pendant la puberté et chez l'adulte: initiation et maintien

- ⇒ Stimule la prolifération des cellules de Sertoli pendant la période fœtale et néonatale
- ⇒ Maintien qualitatif de la spermatogenèse chez l'adulte par un contrôle endocrinien (axe hypothalamo-hypophysaire)

Le nombre de cellules de Sertoli détermine le nombre total de cellules germinales dans le testicule

Un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire paralyse la spermatogenèse

- ⇒ Le cerveau ne reçoit pas de rétrocontrôle négatif et continue la sécrétion de FSH

Cellule de Sertoli : une cellule pivot

LH : gonadotrophine sécrétée par le cerveau permettant une stimulation de la testostérone par les cellules de Leydig

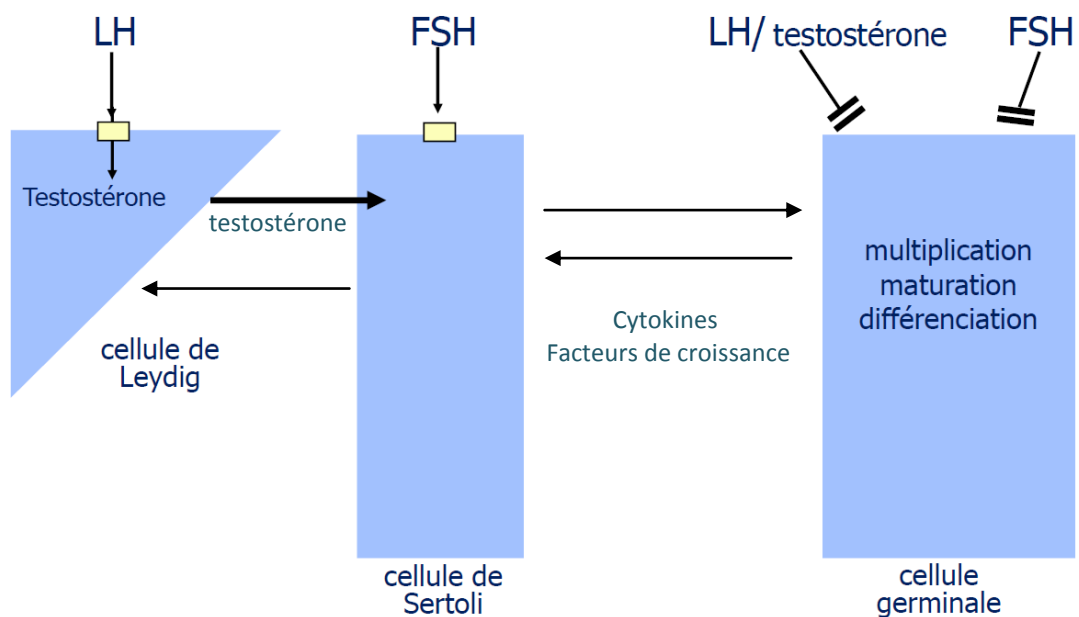
Cellule de Sertoli : récepteurs à la **FSH**

Cellule germinale : récepteurs à la **LH** et à la **FSH**

Il existe aussi un contrôle local entre ces cellules avec pour pivot, la cellule de Sertoli.

Différentes catégories de facteurs locaux sont impliquées dans la communication intra-testiculaire :

- Facteurs de croissance
- Cytokines
- Facteurs nutritionnels
- Peptides hormonaux
- Signaux lipidiques



L'apoptose dans le testicule

Permet un **équilibre** entre **cellules germinales** et **cellules de Sertoli**

Séquence d'altérations morphologiques

- Perte de contact entre les cellules voisines
- Condensation du cytoplasme et du noyau
- Fragmentation de l'ADN
- Bourgeonnement de la membrane plasmique
- Perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie
- Perte de l'asymétrie membranaire (externalisation des phosphatidylsérines)
- Formation de corps apoptotiques

La séquence d'altérations morphologiques est provoquée par une activation en cascade de protéines

- **Étape effectrice** : clivage de nombreuses protéines de structure sous le contrôle d'enzymes appelées **caspases effectrices**
- **Étape initiatrice** : conduit à l'**activation des caspases effectrices**
 - Voie d'activation mitochondriale
 - Voie d'activation des récepteurs de mort

60 à 75% des cellules germinales meurent par apoptose

L'apoptose dans le testicule se déroule à différentes périodes du développement

Toute exposition toxique pour la spermatogenèse peut être :

- ⇒ **Irréversible** si l'exposition a lieu durant la **période intra-utérine**
- ⇒ **Réversible** si l'exposition a lieu durant la **période post-natale**

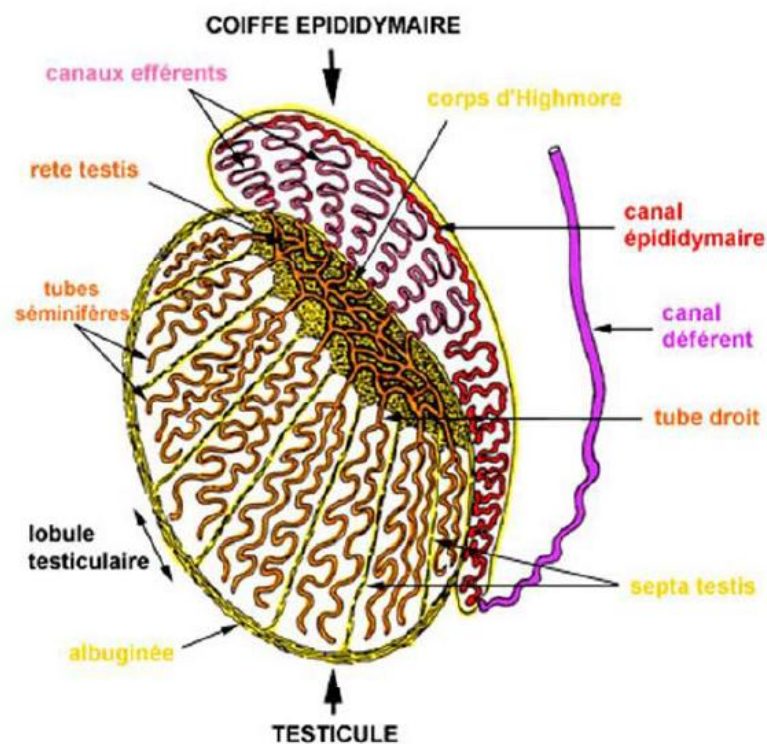
L'apparente augmentation du **Syndrome de dysgénésie testiculaire** est potentiellement liée à l'exposition fœtale/néonatale aux perturbateurs endocriniens environnementaux.

L'épididyme

Structure

L'épididyme est un canal unique contourné pouvant mesurer 6 à 7 mètres de long chez l'homme. La longueur du canal épидидymaire est variable selon les espèces.

Il est relié par les **canaux efférents** au testicule et par le **canal déférent**.



Rôle de l'épididyme

L'épididyme doit remplir **plusieurs fonctions vis-à-vis des spermatozoïdes**

- Sert de conduit pour le **transport des spermatozoïdes**
- **Elabore le milieu** où s'effectue la maturation des spermatozoïdes
- **Conserve les spermatozoïdes** pendant une période limitée
- Participe à l'**élimination des spermatozoïdes** vieilliss par phagocytose

La **maturation épидидymaire** permet aux spermatozoïdes :

- De développer une **mobilité progressive**
- L'acquisition d'une **spécificité de fixation à la zone pellucide** de l'ovocyte
- L'acquisition du **pouvoir fécondant**
- D'assurer un **développement embryonnaire viable**

L'acquisition de ces fonctionnalités se fait su un mode séquentiel (tout au long du transit épидидymaire).

- Au niveau de la **tête de l'épididyme**, il acquière la capacité de se fixer à la zone pellucide
- Au niveau du **corps de l'épididyme**, il acquière la capacité de se mouvoir
- Au niveau de la **queue de l'épididyme**, il acquière la capacité de féconder un ovocyte

Développement de la mobilité du spermatozoïde

- Au niveau de la tête de l'épididyme, le spermatozoïde effectue des **mouvements ondulatoires** (sur place)
- Au niveau du corps et de la queue de l'épididyme, le spermatozoïde acquière une **mobilité dite progressive**

Durée moyenne du transit épидидymaire (transit entre la tête et la queue de l'épididyme)

- ⇒ 5,5 jours chez un homme sexuellement au repos
- ⇒ 2,5 jours chez un homme sexuellement actif

La progression dans le canal n'est due qu'aux contractions des cellules musculaires épидидymaires.

Les **cellules épithéliales de la paroi épидидymaire** exercent 3 fonctions

- ⇒ Une **fonction de sécrétion** : élaboration d'un microenvironnement pour les spermatozoïdes
- ⇒ Une **fonction d'absorption**
- ⇒ Une **fonction métabolique**

Physiologie de l'épididyme

- ⇒ **Action promotrice**

Permet aux spermatozoïdes l'acquisition de la mobilité, le dialogue avec la zone pellucide de l'ovocyte, le pouvoir fécondant et l'aptitude à pouvoir donner un embryon viable

- ⇒ **Action inhibitrice**

L'expression de ces propriétés acquises est inhibée tant que les spermatozoïdes sont présents dans l'épididyme

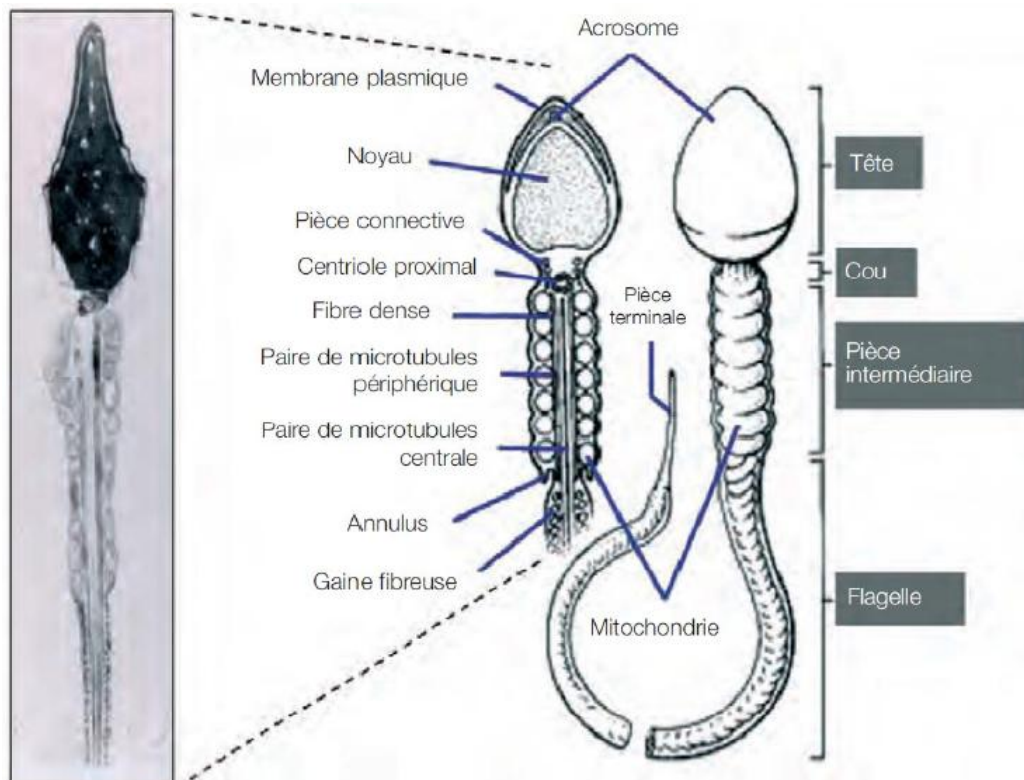
Le spermatozoïde

L'acrosome occupe les $\frac{2}{3}$ de la tête.

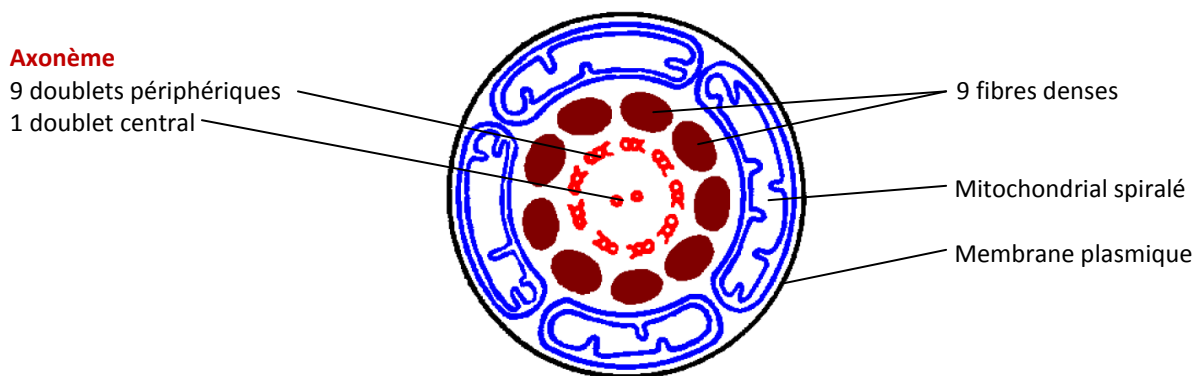
Une membrane plasmique entoure la totalité du spermatozoïde.

Le centriole proximal permet une connexion entre la tête et le flagelle.

Son cytoplasme est inexistant par rapport à un ovocyte.



Coupe transversale du flagelle (au niveau de la pièce intermédiaire)



Anomalies des spermatozoïdes

- ⇒ Si **défaut de mobilité** : anomalie de la pièce intermédiaire et du flagelle
- ⇒ Si l'**acrosome est incomplet ou absent** : la pénétration de la zone pellucide de l'ovocyte est impossible pour le spermatozoïde
- ⇒ Si la **tête spermatique est trop volumineuse** : compaction incomplète de l'ADN du noyau

Hypo / Aspermie : problème de volume

Oligozoospermie : problème de concentration des spermatozoïdes dans l'éjaculat

Azoospermie : absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat

Nécrozoospermie : taux important de spermatozoïdes morts

Tératozoospermie : morphologie anormale du spermatozoïde

Leucospermie : présence accrue de leucocytes

Le sperme

Il comprend :

- **Une phase cellulaire** : les spermatozoïdes (10%)
- **Une phase liquide** : le plasma séminal (90%)

Il est le résultat de l'activité testiculaire, de la maturation et migration épидидymaire et de la dilution de l'éjaculat.

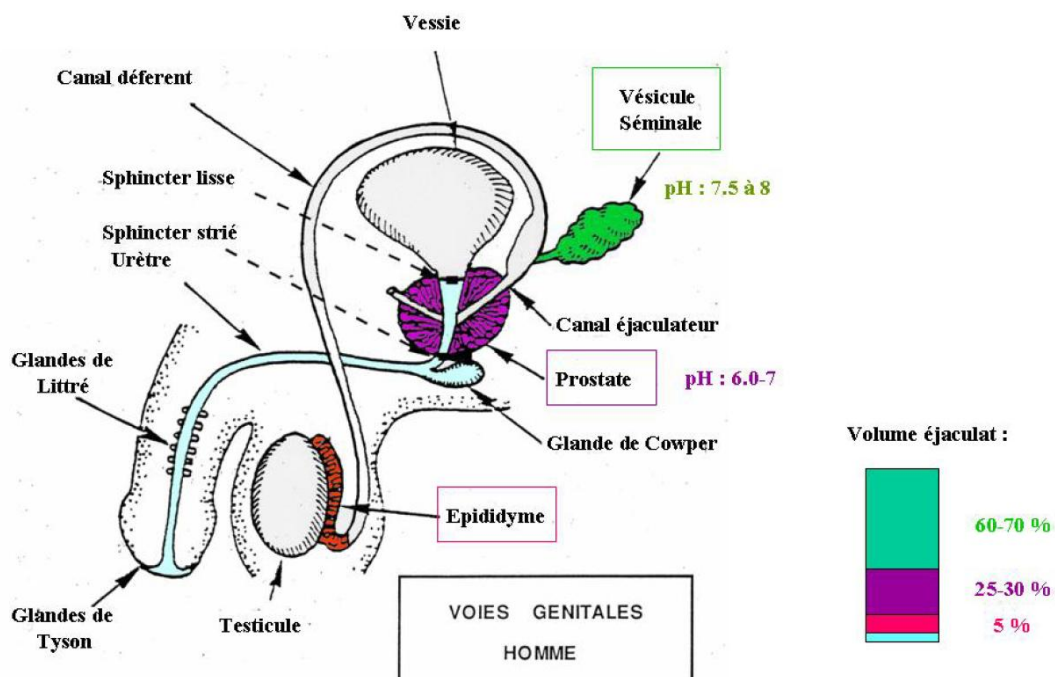
Constitution de l'éjaculat

- **1^{ère} partie**
 - Sécrétion épидидymo-testiculaire (1/20)
 - Sécrétion de la prostate (1/3)
- **2^{ème} partie**
 - Sécrétion des vésicules séminales (2/3)

Ces 2 parties permettent de faire un **prélèvement fractionné**

Sperme = spermatozoïdes + liquide séminal

- ⇒ 5% épидидyme
- ⇒ 65% vésicules séminales
- ⇒ 30% prostate
- ⇒ <1% glandes de Cowper



La sécrétion des glandes annexes

Les vésicules séminales

Sécrètent la majorité des protéines du liquide séminal, sous forme :

- De glycoprotéine
- De prostaglandines
- De substances réductrices (acide ascorbique et fructose)

Le **fructose** est un **marqueur spécifique** de la sécrétion des vésicules séminales (pH alcalin >8)

La prostate

- Fonction mécanique d'excrétion du sperme comme de l'urine
- Fonction sécrétoire grâce à une cinquantaine de glande tubulo-alvéolaire dont les canaux excréteurs s'ouvrent indépendamment dans l'urètre
- Une sécrétion acide (pH=6), pauvre en protéines
- Contient de l'acide citrique, ions (Zn, Mg et Ca) et enzymes

Les **phosphatases acides** et le **zinc** sont des **marqueurs spécifiques** de la sécrétion prostatique

Les glandes bulbo-urétrales (ou glandes de Cowper)

Sécrètent un fluide muqueux qui aurait un rôle lubrifiant au moment des rapports sexuels

La **production spermatique** chez l'homme est très **inconstante** : variations inter et intra-éjaculat spécifiques à l'homme