

3 Spermatogenèse

Virginie Barraud-Lange, Anne-Sophie Gille

Introduction

La spermatogenèse ou gamétogenèse mâle est un processus physiologique complexe qui permet à partir de cellules souches diploïdes, les spermatogonies, la formation des spermatozoïdes, cellules haploïdes hautement différenciées. Synthétisés dans le testicule, les spermatozoïdes achèvent leur maturation dans l'épididyme. La spermatogenèse débute à la puberté et se déroule de manière continue durant toute la vie.

Description de la spermatogenèse

La spermatogenèse a lieu dans le testicule au sein de l'épithélium qui tapisse la paroi des tubes séminifères (figure 3.1). Les tubes séminifères sont limités en dehors par une gaine périvitulaire constituée de plusieurs couches de cellules musculaires lisses (cellules myoïdes), de fibrilles de collagène et d'une lame basale sur laquelle repose l'épithélium séminifère. L'épithélium séminifère est complexe. Il contient les cellules germinales à tous les stades de leur maturation (spermatogonies, spermatocytes, spermatides) et les cellules somatiques de soutien, les cellules de Sertoli.

Les étapes de la spermatogenèse

La spermatogenèse se décompose en 3 phases successives.

Prolifération et différenciation des spermatogonies (27 jours)

Les spermatogonies constituent un pool hétérogène de cellules initialement caractérisées sur la base de la morphologie de leur noyau : (i) spermatogonies (SG) A_{dark} considérées comme les spermatogonies indifférenciées primitives ou cellules souches spermatogoniales (CSS), (ii) les spermatogonies A_{pales} considérées comme les spermatogonies indifférenciées progénitrices et (iii) les spermatogonies B considérées comme les spermatogonies différenciées. Les SG A_{dark} ont une activité mitotique limitée (quiescence) ; elles constituent le pool de réserve et de régénérescence de la lignée germinale. Les SG A_{pale} ont

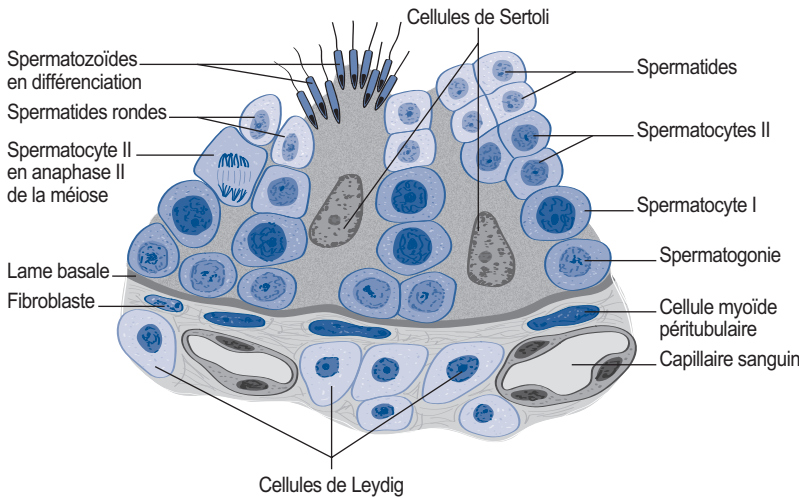


Figure 3.1 Représentation schématique de l'épithélium séminifère et de l'espace interstitiel chez l'humain.

Dessin de Carole Fumat d'après The McGraw-Hill companies. Copyright 2006.

une activité mitotique élevée; elles sont capables à la fois d'autorenouvellement, permettant le maintien de leur stock, et de différenciation cellulaire en SG B. Les SG A_{pale} entrent en division par vague tous les 16 jours. Les cellules d'une même vague établissent entre elles des ponts cytoplasmiques. Les SG B vont se diviser pour donner les spermatocytes de 1^{er} ordre (I).

Méiose (24 jours)

La première division de méiose comprend 5 étapes qui conduisent le spermatocyte I au spermatocyte de 2^e ordre (II) : stades préleptotènes, leptotène, zygotène, pachytène et diplotène. Elle est dite réductionnelle : le contenu en ADN passe de 4 n dans le spermatocyte I à 2 n dans le spermatocyte II. La 2^e division de méiose permet d'atteindre le stade de spermatide, cellule contenant n chromosomes. À l'issue des 2 divisions de méiose, chaque spermatocyte I donnera 4 spermatides.

Spermiogenèse (23 jours)

La spermiogenèse est la cytodifférenciation des spermatides rondes en spermatides allongées puis en spermatozoïdes. Les spermatides ne se multiplient plus. Six stades morphologiques, selon les caractéristiques de l'acrosome, du noyau et du cytoplasme ont été décrits chez l'humain (Sa, Sb1, Sb2, Sc, Sd1, Sd2) : mise en place de l'acrosome à partir de l'appareil de Golgi, condensation et allongement du noyau avec le remplacement des protéines d'histone par les protamines, allongement du flagelle et élimination du cytoplasme. Les spermatozoïdes se détachent de l'épithélium séminifère pour être libérés dans la lumière des tubes et être excrétés vers le canal épидidymaire. Les

spermatozoïdes testiculaires sont immatures et immobiles. Ils acquièrent leur maturation nucléo-cytoplasmique et leur mobilité au cours de leur transit épидидymaire qui dure entre 3 et 8 jours.

Structure du spermatozoïde mature

Le spermatozoïde est une cellule mobile capable d'atteindre le gamète féminin dans les voies génitales féminines. Schématiquement, le spermatozoïde se résume à : (i) un génome haploïde masculin contenu dans le noyau, (ii) un appareil propulseur (le flagelle) et (iii) des mitochondries sources d'énergie. Le spermatozoïde est une cellule très complexe dont la structure fine a pu être analysée grâce à la microscopie électronique. On distingue deux parties principales, la tête et le flagelle séparés par la pièce connective ou col, l'ensemble mesurant une soixantaine de μm de long, et recouvert complètement par la membrane plasmique (figure 3.2).

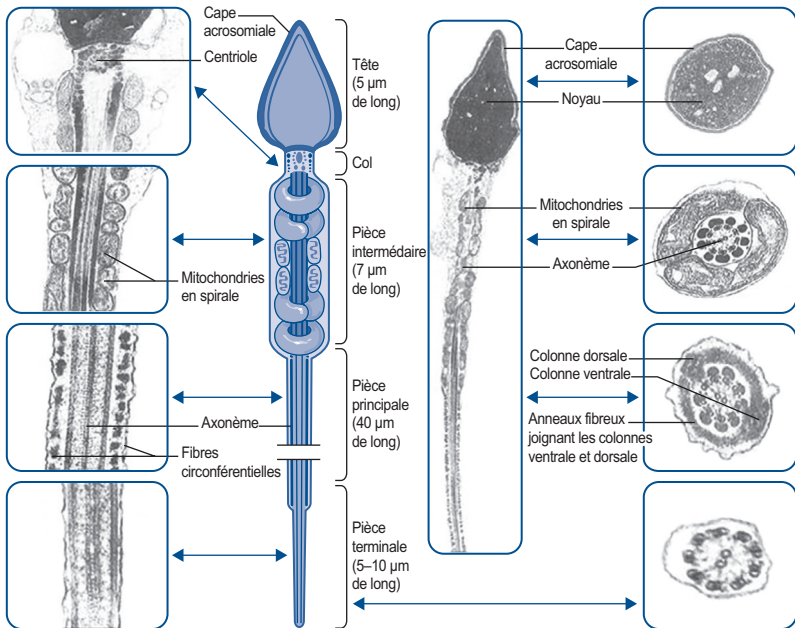


Figure 3.2 Spermatozoïde humain mature : schéma et aspects en microscopie électronique.

Dessin de Carole Fumat d'après Steven A, et al. Human Histology. 3^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2004.

Cycle de l'épithélium séminifère et association cellulaire

La spermatogenèse a lieu du compartiment basal vers le compartiment luminal (orientation centripète). Elle dure en moyenne 74 jours (IC 95 % : 69–80) chez l'humain. Une vague « spermatogénétique » est initiée tous les 16 jours. Les ponts cytoplasmiques établis entre les spermatogonies d'un même pool assurent la synchronisation de leur différenciation et de leur maturation jusqu'au stade de spermatozoïdes. L'organisation spatiale (en hélices concentriques) et temporelle (tous les 16 jours) des vagues de spermatogenèse humaine est à l'origine de l'association de cellules issues de vagues successives et à différents stades de maturation : 6 associations cellulaires préférentielles sont observées sur les coupes histologiques (I-VI) définissant les 6 stades de l'épithélium séminifère (figure 3.3).

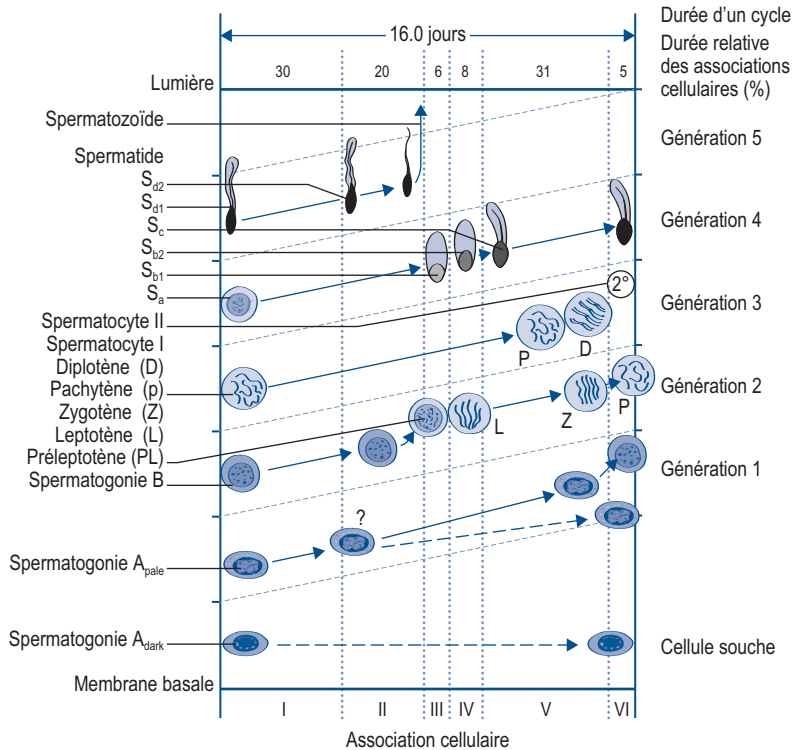


Figure 3.3 Le cycle de l'épithélium séminifère.

Dessin de Carole Fumat d'après Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? *J Androl* 2008 ;29(5):469-87.

Les cellules somatiques du testicule

La cellule de Sertoli

Les cellules de Sertoli reposent sur la lame basale qu'elles synthétisent de concert avec les cellules myoïdes pérítubulaires. Elles s'intercalent entre les cellules germinales et se déploient sur toute la hauteur de l'épithélium séminifère. Elles maintiennent ainsi l'architecture complexe de l'épithélium séminifère et en régulent les cycles. Ces cellules ne se divisent plus chez l'adulte. Elles assurent les fonctions :

- de nutrition, support et cohésion des cellules germinales;
- de maturation finale des cellules germinales;
- de libération des spermatozoïdes matures dans la lumière des tubes séminifères (spermiation).

Les cellules de Sertoli adjacentes établissent entre elles, à partir de la puberté, des jonctions serrées qui constituent la barrière hémato-testiculaire assurant un passage sélectif de molécules. Celle-ci divise l'épithélium en deux compartiments : le compartiment basal et le compartiment ad-luminal. Le compartiment basal reçoit de nombreux composants sanguins et constitue une niche pour les spermatogonies. Les cellules germinales méiotiques et postméiotiques sont dispersées dans le compartiment ad-luminal et ainsi séparées du secteur vasculaire et protégées de toxiques véhiculés par le sang et des réactions auto-immunes.

Les cellules de Sertoli établissent également des jonctions d'ancrage entre elles et avec les cellules germinales. Ces jonctions participent à la régulation du processus de différenciation des cellules germinales en spermatozoïdes. Ces jonctions se font et se défont pour assurer une dynamique de remodelage de l'épithélium séminifère permettant la migration des cellules germinales vers la lumière des tubes. Les cellules de Sertoli assurent également la phagocytose des résidus cytoplasmiques éliminés par les spermatozoïdes au cours de la spermiogenèse.

Les cellules de Sertoli synthétisent de nombreuses molécules à la base de la régulation paracrine de la spermatogenèse : protéines transporteuses de métaux (*transferrine* et *céruloplasmine*) qui régulent le devenir des jonctions d'ancrage, ABP (*Androgen Binding Protein*) qui transporte les androgènes, notamment la testostérone élaborée par les cellules de Leydig, vers la lumière des tubes séminifères, *inhibine* et *activine* qui participent à la régulation hormonale de la spermatogenèse et au rétrocontrôle de l'activité du testicule sur l'hypophyse.

Les cellules interstitielles

Les cellules de Leydig s'organisent, à partir de la puberté, en îlots cellulaires. Elles se multiplient rapidement sous l'action de la LH. Les facteurs régissant leur fonctionnement, encore mal connus, font toutefois intervenir la LH, la FSH, les hormones thyroïdiennes, les hormones adrénocorticoïdes, les œstrogènes et les androgènes.

Les cellules myoïdes péritubulaires sécrètent le facteur P-Mod-S qui module le fonctionnement des cellules de Sertoli. Elles ont également une fonction contractile favorisant le transport des cellules germinales vers la lumière des tubes. Elles sont sensibles à l'action paracrine des androgènes testiculaires.

L'espace interstitiel comprend également des macrophages, des cellules musculaires lisses périvasculaires et des cellules endothéliales qui communiquent entre elles via des facteurs paracrines.

Régulation de la spermatogénèse

Régulation endocrine et paracrine

La spermatogénèse fait l'objet d'une régulation endocrine, paracrine et autocrine dont tous les mécanismes ne sont pas élucidés chez l'humain. Localement, les éléments tubulaires (cellules de Sertoli, lame basale), péritubulaires (cellules myoïdes, matrice extracellulaire) et interstitiels (vaisseaux sanguins, cellules de Leydig, macrophages) jouent un rôle essentiel dans le processus de spermatogénèse. L'ensemble des cellules testiculaires sont directement ou indirectement sous l'influence des hormones hypothalamo-hypophysaires (GnRH, FSH, LH, Prolactine).

La sécrétion pulsatile de la GnRH hypothalamique, via le système porte hypophysaire, induit la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse. Ces deux hormones sont indispensables à la spermatogénèse comme mis en évidence lors du traitement des hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires. La FSH stimule les cellules de Sertoli et favorise la multiplication des spermatogonies. Mais seule, elle est insuffisante à soutenir une spermatogénèse complète. La LH stimule l'action des cellules de Leydig et ainsi la stéroïdogénèse. En réponse, la cellule de Leydig, via les androgènes, et la cellule de Sertoli, via l'activine et l'inhibine, exercent un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La testostérone intratesticulaire joue un rôle déterminant dans la stimulation de la spermatogénèse via le récepteur nucléaire aux androgènes (RA) exprimé par les cellules de Sertoli, les cellules myoïdes péritubulaires et les cellules de Leydig. Le RA n'a pas été identifié sur les cellules germinales chez l'humain. *A contrario*, la testostérone plasmatique contrôle négativement

la spermatogenèse en inhibant la sécrétion de LH. Ceci explique l'hypo-spermatogenèse induite par la prise exogène d'androgènes. Les cellules de Leydig élaborent d'autres molécules, comme l'ocytocine, qui régulent l'action de cellules myoïdes périvitubulaires et des peptides opioïdes agissant via les récepteurs aux cannabinoïdes présents sur les cellules de Sertoli, de Leydig et germinales. L'exposition prolongée aux cannabinoïdes diminue la production de testostérone et altère la spermatogenèse.

Les cellules de Sertoli exercent une action paracrine sur la spermatogenèse en synthétisant plus de 200 molécules identifiées. Parmi celles-ci, la vitamine A est un élément essentiel de la différenciation des spermatogonies et de leur entrée en méiose.

Les cellules germinales exercent elles-mêmes une action paracrine sur les cellules de Sertoli via la sécrétion de facteurs de croissance (EGF et TGF β).

Régulation thermique

Chez les mammifères, une spermatogenèse normale nécessite une hypothermie physiologique. Chez l'homme, cette hypothermie relative (euthermie testiculaire) d'environ 33–35 °C permet un fonctionnement optimal de la spermatogenèse. Elle est maintenue grâce au système vasculaire particulier qui permet un refroidissement du sang artériel arrivant au testicule et également grâce au système scrotal qui, par ses capacités d'adaptation, va permettre les échanges entre le scrotum et le milieu extérieur et ainsi refroidir le contenu scrotal.

L'épididyme est également un organe thermosensible nécessitant un environnement thermique abaissé. Les conséquences d'une élévation de la température épididymo-testiculaire ont été étudiées.

Chez l'homme, une faible augmentation de la température a pour conséquence une altération quantitative, pouvant aller de l'oligospermie à l'azoospermie, mais également qualitative de la spermatogenèse.

Conclusion

Si l'aspect anatomo-histologique de la spermatogenèse est bien décrit et que de nombreux progrès sont à souligner quant aux connaissances des mécanismes complexes régulant ce processus, le chemin à parcourir avant une connaissance complète est encore long. Celui-ci constitue pourtant un enjeu thérapeutique essentiel tant pour la maîtrise de la spermatogenèse *in vitro*, qui permettra la restauration de la fertilité à partir de tissu testiculaire immature cryopréservé chez l'enfant, mais également pour l'évaluation de l'impact de substances exogènes sur le fonctionnement du testicule et la reproduction humaine.

Bibliographie

- Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit ? *J Androl* 2008;29:469–87. <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.004655>.
- Ehmcke J, Schlatt S. A revised model for spermatogonial expansion in man: lessons from non-human primates. *Reproduction* 2006;132:673–80. <https://doi.org/10.1530/rep.1.01081>.
- Miesusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl* 1995;18:169–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1995.tb00408.x>.
- Norton JN, Skinner MK. Regulation of Sertoli cell function and differentiation through the actions of a testicular paracrine factor P-Mod-S. *Endocrinology* 1989;124:2711–9. <https://doi.org/10.1210/endo-124-6-2711>.
- Romano F, Tripiciano A, Muciaccia B, et al. The contractile phenotype of peritubular smooth muscle cells is locally controlled: possible implications in male fertility. *Contraception* 2005;72:294–7. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.03.009>.