

# Spermatogenèse

## Embryologie

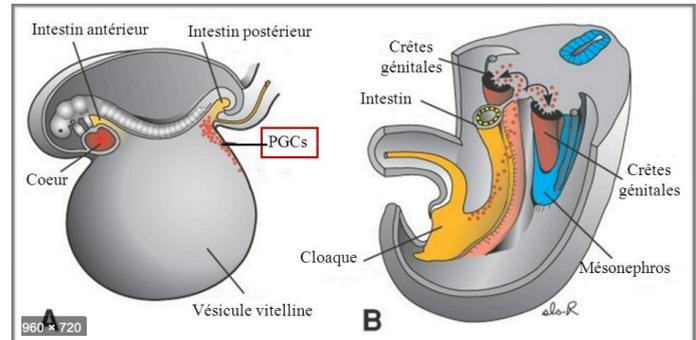
### L'origine des cellules germinales

Cellules germinales primordiales (PGC) ont une origine épiblastique.

**1<sup>er</sup> migration** : fin 3<sup>e</sup> semaine : les c. s'isolent dans la région caudale de l'épiblaste pour se localiser dans la paroi de la vésicule vitelline (schéma A).

**2<sup>e</sup> migration** : fin 5<sup>e</sup> semaine : migration dans la région du mésonéphros (rein intermédiaire) (schéma B).

Les PGC colonisent une région de l'épithélium de surface pour former les crêtes génitales. Epithélium + PGC -> gonade primitive indifférenciée (on ne sait pas encore si elle donnera un testicule ou ovaire).



### Evolution des cellules germinales

Si embryon est de type XY (mâle) -> différenciation de la gonade primitive en testicule et formation de tubes séminifères comportant PGC entourées c. mésenchymateuses somatique qui se différencient en c. de Sertoli.

Caractéristiques PCGs : blocage maturation pour rester au stade de c. souches de la spermatogenèse (pro-spermatogonies).

A la puberté : reprise de la maturation pour se différencier en gamètes matures ou spermatozoïdes.

## La spermatogenèse

= processus de multiplication et de différenciation cellulaire qui, après la puberté, aboutit à la production de spermatozoïdes à partir de c. souches.

C'est un processus continu durant jusqu'à un âge avancé.

Elle a une durée de 74 jours chez l'homme.

Met en jeu 3 types de cellules :

- \* Les **spermatogonies** qui se multiplie par div mitotiques
- \* Les **spermatocytes** qui réalisent la méiose
- \* Les **spermatides** qui correspondent à la différenciation terminale des c. germinales.

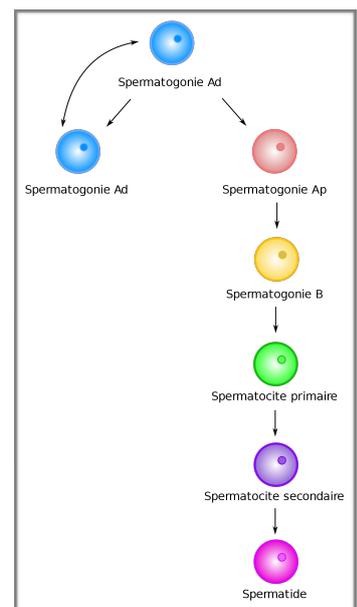
### I. Les spermatogonies

= c. souches partir desquelles se formeront toutes les autres c. germinales. Elles sont à la base de l'épithélium séminal, à la périphérie des tubes séminifères.

3 types de spermatogonies :

- \* **Spermatogonies Ad** (dark) : noyau arrondi + chromatine fine et colorable.

Capable de se multiplier en redonnant de nouvelles spermatogonies Ad de façon a ce que le stock de c. souches ne s'épuisent pas.



- \* **Spermatogonies Ap** : (pâle) : noyau ovalaire
- \* **Spermatogonies B** : noyau arrondi et foncé + chromatine en amas (« spermatogonies croutelleuses »). Donne direct naissance aux spermatocytes I après une pause S de synthèse d'ADN qui est la dernière de la spermatogénèse.

## II. Les spermatocytes

= c. engagées dans la méiose

Différences dans déroulement méiose chez la femme et l'homme :

Méiose	Chez la femme	Chez l'homme
<b>Chronologie</b>	Les PGC entrent rapidement en méiose jusqu'à la fin de la prophase 1 pour se bloquer à ce stade sous l'aspect de follicule primordial. Reprise du processus à la puberté.	Les PGC restent bloquées à un stade pré-méiotique jusqu'à la puberté.
	La femme naît avec son stock d'ovule	L'homme produit des spermatoïdes tout au long de sa vie.
<b>Répartition cytoplasme</b>	L'ovocyte conserve l'ensemble des réserves cytoplasmique pour assurer le bon développement de l'embryon. Les c. produites sont très asymétriques : l'un conservant tout le cytoplasme et l'autre réduite à une petite c. appelée globule polaire qui sera expulsée.	Repartition equitable du cytoplasme dans les cellules filles.

Spermatocytes : grandes c. ovalaires situées à distance de la membrane basale.

Ils apparaissent le plus souvent sous l'aspect de spermatocytes 1 au stade pachyderme en raison de la durée de ce stade (16 jours).

### Spermatocytes I

C. qui franchissent la barrière hémato testiculaire en début de méiose (stade leptotène précoce).

Les jonctions serrées unissant c. de Sertoli et délimitant comportement basal et adluminal s'ouvrent, laissent passer les spermatocytes I et se referment derrière eux.

C. germinales alors isolées du compartiment sanguin par :

- endothélium des capillaires sanguins et leur membrane basale.
- c. péritubulaires
- membrane basale des tubes séminifères
- jonctions serrées entre c. de Sertoli

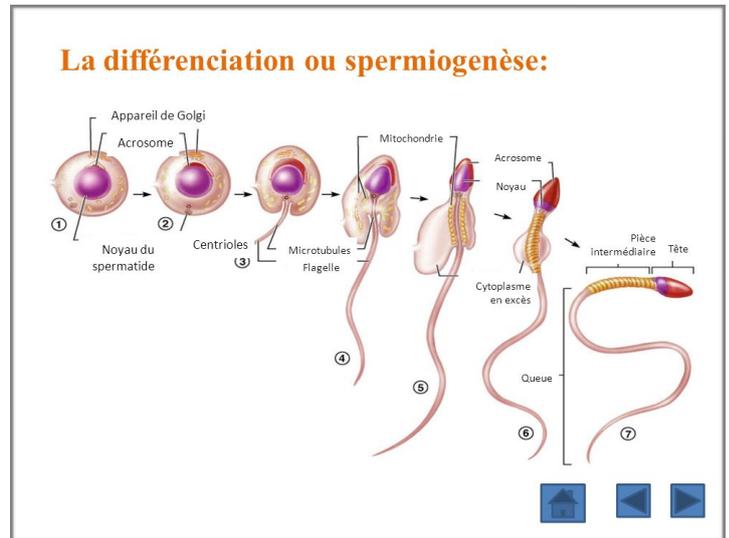
Les spermatocytes I donnent ensuite directement les spermatocytes II, stade fugace. Ces derniers après avoir achevé la 2e div méiotique donnent les spermatoïdes.

### III. Les spermatides

= c. haploïde qui va subir le processus de différenciation cellulaire ou spermiogenèse pour donner des spermatozoïdes.

On distingue 3 familles de spermatides divisées en 8 stades :

- les spermatides jeunes ou rondes correspondant aux stades 1 et 2
- les spermatides intermédiaires ou en cours d'élongation représentés par les stades 3 à 5.
- les spermatides matures ou allongées formant les stades 6 à 8.



Spermiogenèse s'accompagne de modifications :

- formation de l'acrosome
- remaniements nucléaires
- développement du flagelle
- réorganisation du cytoplasme

Spermiogenèse marquée d'une mise sous silence du génome mâle puisque la transcription des gènes s'arrête dans les spermatides au stade 3 : le génome est donc transcriptionnellement inactif.

#### Formation de l'acrosome

Dans les spermatides de type 1, des vacuoles issues de l'appareil de Golgi et renfermant des granules proacrosomiaux vont fusionner en une vacuole unique pour former la vésicule acrosomale. Celles-ci forme à un pôle du noyau qui va délimiter le futur pôle antérieur de la cellule.

Vacuole -> s'étale à la surface du noyau pour recouvrir 2/3 antérieurs et constituer l'acrosome (sac aplati dans lequel vont venir s'accumuler des enzymes provenant de l'appareil de Golgi). Réaction acrosomique : digérer la zone pellucide pour arriver jusqu'à la membrane plasmique du gamète femelle.

#### Remaniements nucléaires

2 événements majeurs touchent le noyau :

-> **Elongation** : accrochage de microtubules au pôle postérieur du noyau qui forme la manchette. Structure visible dès les stades 2,3 puis disparaît dans les stades tardifs de la spermatogenèse.

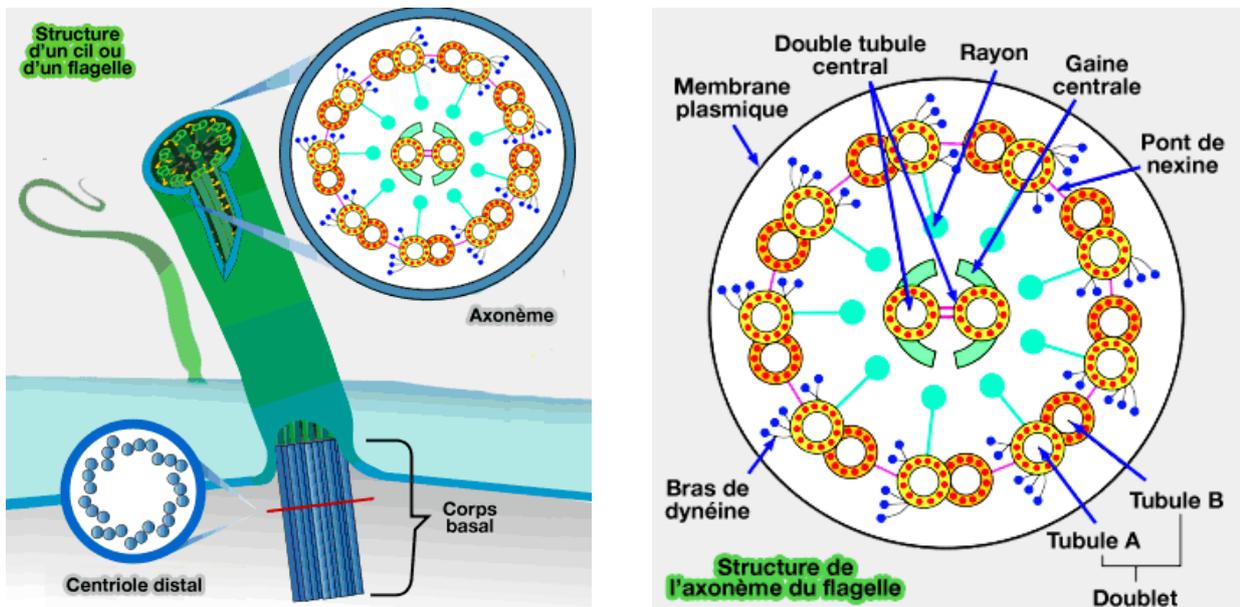
-> **Compaction du génome** : condensation nucléaire est aboutissement d'un changement radical dans la composition en nucléoprotéines qui entourent l'ADN : les histones de type somatique remplacés en quasi totalité par des protéines plus basiques : les protamines. Modification nucléoprotéine se fait en 2 temps, les histones étant remplacées par des protéines de transition (stades 3-5) elles même déplacées par les protamines à partir du stade 5.

#### Développement du flagelle

Les spermatozoïdes étant une c. mobile, il va développer une structure flagellaire.

Se met en place dès le début de la spermiogenèse par le déplacement des centrioles au pôle postérieur du noyau. Ces 2 centrioles adoptent une position presque perpendiculaire l'un à l'autre (angle 80°). Le centriole distale se met dans le futur grand axe de la c. C'est à partir de ce dernier que se mettent en place les éléments de l'axonème (= ensemble microtubulaire caractéristique des cils et des flagelles).

L'axonème est composé de neuf doublets de microtubules périphériques organisés en cercle autour d'une paire de microtubules centraux entourés d'une gaine fibreuse.



#### Réorganisation du cytoplasme

C. germinales vont progressivement s'allonger et diminuer de volume. Le cytoplasme va suivre le développement du flagelle et « glisser » vers l'arrière de la c. Les c. vont perdre la majeure partie de leur volume cytoplasmique sous forme de corps résiduels (vont être phagocytés par les c. de Sertoli). Les mitochondries vont se placer autour du flagelle en formation pour l'entourer d'une gaine sur la première partie de son trajet.

Au final, les spermatides matures ne diffèrent des spermatozoïdes que par le fait qu'elles sont encore enchâssées dans l'épithélium séminal.

Le phénomène de spermiation les libérera dans la lumière des tubes séminifères pour donner des spermatozoïdes intra lumineux qui subiront encore des modifications au cours de leur trajet dans le tractus génital.

#### IV. Les spermatozoïdes

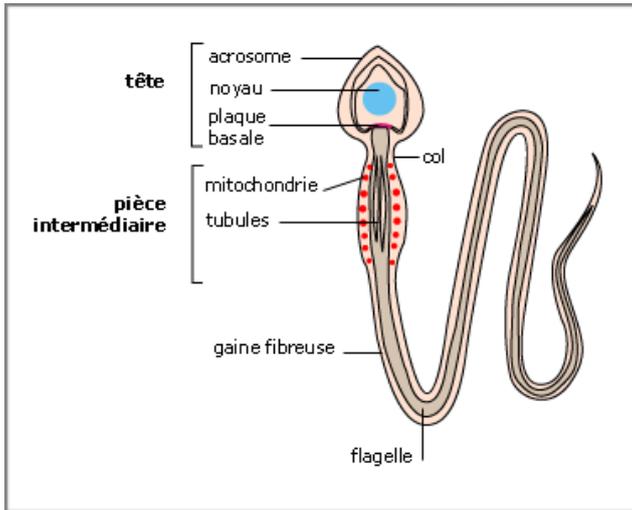
= gamète mâle mature libéré dans la lumière des tubes séminifères et transporté tout au long du tractus génital masculin.

C'est une c. mobile capable d'atteindre le gamète femelle.

Le spermatozoïde possède :

- un génome haploïde mâle contenu dans le noyau
- un appareil propulseur : le flagelle
- du carburant : les mitochondries.

On distingue deux parties principales : la tête et la queue séparées par la pièce connective ou col. L'ensemble mesure 60 micromètre de long.



**La tête** : forme ovoïde aplatie, coiffée sur ses 2/3 antérieurs par l'acrosome (sac à enzyme hydrolytiques) situés juste sous la membrane plasmique séparé du noyau par l'espace sous-acrosomal. Le bord postérieur de l'acrosome se prolonge en arrière par la cape post-acrosomal (recouvre 1/3 postérieur du noyau).

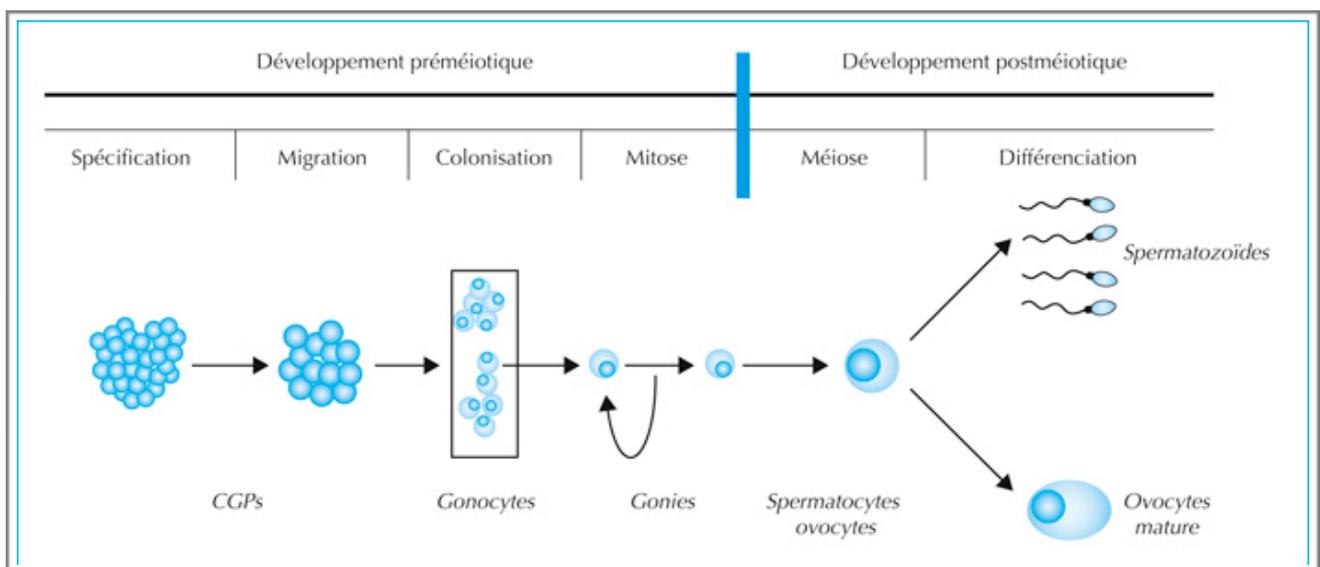
**Le noyau** : apparaît très dense aux électrons mais peut contenir quelques vacuoles.

**L'enveloppe nucléaire** : se détache de la chromatine pour former l'espace nucléaire postérieur. Sous cet espace, le spermatozoïde présente un étranglement

ou pièce connective renfermant un peu de cytoplasme, la plaque basale et le centriole proximal entouré des colonnes segmentées.

**La queue**, d'une longueur de plus de 55 micromètres commence tout de suite après le col et comprend 3 parties :

- la pièce intermédiaire contient le centriole distal à partir duquel se mettent en place éléments de l'axonème. Entouré d'une gaine de mitochondries qui s'arrête en butant sur un étranglement qui marque l'extrémité de la pièce intermédiaire ou annulus.
- la pièce principale : la plus longue de toute contient l'axonème entouré des fibres denses. La gaine mitochondriale a disparu et est remplacée par une gaine fibreuse présentant deux renflements symétriques.
- la pièce terminale ne contient plus que les éléments de l'axonème.



## V. Cinétique de la spermatogénèse

Dans le testicule humain on peut définir les 6 associations préférentielles de c. germinales entre elles qui définissent les 6 stades de l'épithélium séminal.

Ces différents stades sont dus à l'entrée en mitose régulière des spermatogonies ayant lieu tous les 16 jours et à durée variable.

- 18 jours pour les spermatogonies Ap
- 9 jours pour les spermatogonies B
- 23 jours pour les spermatocytes I
- 1 jour pour les spermatocytes II
- 23 jours pour les spermatides

L'ensemble de 74 jours définit le cycle spermatogénétique (durée totale que met une c. germinale pour passer du stade de spermatogonie à celui de spermicide mature).

## VI. Régulation de la spermatogénèse

Spermatogénèse : processus hautement régulé à 2 niveaux : endocrine et paracrine.

### Régulation endocrine

Dialogue entre le cerveau et la gonade définissant l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Sous l'effet de stimulations particulières, l'hypothalamus réagit en sécrétant de façon pulsatile la GnRH. Le GnRH va agir localement sur l'hypophyse en stimulant la synthèse de 2 hormones gonadotrophiques FSH et LH.

- \* La FSH va agir sur les c. de Sertoli qui vont en retour réguler la sécrétion de FSH grâce à l'inhibine et d'activine.
- \* La LH stimule sécrétion de testostérone par les c. de Leydig. La testostérone freine en retour la synthèse de LH.

**Hypogonadisme** : dysfonctionnement testiculaire pouvant avoir plusieurs origines dont principalement le dosage des différentes hormones impliquées.

**Hypogonadisme hypogonadotrope** : lorsque le testicule fonctionne mal parce que la stimulation par la FSH et/ou la LH est mauvaise.

**Hypogonadisme hypergonadotrope ou périphérique** : lorsque le testicule qui fonctionne mal alors que la commande centrale est normale.

### Régulation paracrine de la spermatogénèse

Les c. germinales sont régulées localement par l'activité des c. de Sertoli et de Leydig qui interagissent entre elles.

La testostérone produite par les c. de Leydig va agir sur les c. de Sertoli qui en retour sont capables soit d'inhiber la synthèse de testostérone par le TGFβ soit de la stimuler par l'IGF1. Les c. de Sertoli sont régulées par les c. péri tubulaires à travers la sécrétion de P-Mod-S qui va activer la sécrétion d'ABP.

Des interactions existent entre les c. germinales et les c. de Sertoli par l'intermédiaire de nombreux facteurs de croissance (EGF, NGF, etc) ou par la sécrétion d'interleukines (IL 1, IL6) notamment lors des phases de phagocytose des corps résiduels des spermatides.