

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE**

**PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR VETERINAIRE**

SOUS LE THEME

***ETUDES BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA
SPERMATOGENESE***

PRESENTE PAR:

AFIF FARID

KECIR ALI

ENCADRE PAR:

DR. TAHAR BELKACEM BELHAMITI





REMERCIEMENT

*TOUT D'ABORD NOUS TENONS À REMERCIER **ALLAH**, DE
NOUS AVOIR ÉCLAIRÉ LE CHEMIN DE SAVOIR, ET DE NOUS
AVOIR DONNÉ UNE GRANDE PUISSANCE ET VOLONTÉ POUR
ACHEVER CE TRAVAIL.*

*AU : **DR. TAHAR BELKACEM BELHAMITI**, QUI NOUS
A GUIDÉ ET CONSEILLÉ TOUT AU LONG DE LA RÉALISATION
DE CE TRAVAIL, POUR LE CHOIX DU SUJET, ET SON
ENCOURAGEMENT. QU'IL TROUVE ICI L'EXPRESSION DE
TOUTES NOS RECONNAISSANCES.*

*AUX MEMBRES DU JURY POUR AVOIR ACCEPTER D'ÉVALUER
NOTRE TRAVAIL.*

*SANS OUBLIER TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRÈS OU
DE LOIN À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL, Y TROUVENT NOS
REMERCIEMENTS LES PLUS SINCÈRES.*



Dédicace

A mes parents :

J'offre ce travail, résultats de mes efforts et fruits de votre éducation, à toi ma chère maman, source du plus précieux soutien, pour ta douceur, ta bonté et ta précieuse tendresse. Je te témoigne respectueusement ma reconnaissance et ma gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi depuis ma naissance.

A toi mon cher père, merci infiniment pour tout. Pour l'éducation que tu m'as donnée, pour l'enseignement de la vie, pour ton dévouement et pour les sacrifices que tu t'es imposé pour m'assurer la belle vie et la réussite.

« Mon père, ma mère, je ne vous remercierai jamais assez, que Dieu vous garde ».

A mon frère Omar

et mes sœurs Meftahia Nacira

A ma future femme

A mon binôme Farid Afif

A tous mes amis Abdallah, Mohamed, Kader, Abderrahmane, Majid, Ahmed et Khel

A tout mes camarades Ali kaki Hami Brahim Mourad Samir Amine Mourad02 Mourad20 Omar Djilali et tout qui j'aime aux prés et loin

Kecir Ali



Dédicace

*J'ai l'honneur de dédier ce travail à ma mère, l'être le plus cher au
Monde et le symbole d'amour.*

Mon défunt père qu'Allah lui fasse miséricorde et accueille

Dans son vaste paradis

A mes frères : Mohammed ; Bouyakoub ; Hamza ;

Othmen ; Abdelatif

A ma sœur : Fatima

A mon binôme : Kecir Ali

A tous mes amis : Kamal ; Karim ; Sadek ; Faci ; Youcef ;

Baroudi ; Makboule ; Mohammed ; Maamar ; Manseur ;

Machri

A mes camarades : Djamel ; Ameer ; Djilali ; Ihab et tout qui

Me connaissent.

Farid Afif

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

DEDICACES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX

INTRODUCTION 9

CHAPITRE I : Anatomie des testicules

I : Anatomie de testicule 10

1. Les enveloppes testiculaires 10

1.1. Le scrotum 10

1.2. Le dartos..... 11

1.3. La tunique celluleuse 11

1.4. Le crémaster ou tunique érythroïde 11

1.5. La tunique fibro-séreuse ou tunique vaginale..... 11

2. Vascularisation 12

3. Les vaisseaux lymphatiques 14

4. Innervation..... 14

5. Régulation de la température du testicule..... 14

II : Rôle physiologie des testicules 15

A. Testicule exocrine..... 15

1. Histologie 15

1.1. Capsule testiculaire 15

1.2. Tubes séminifères 16

2. Histophysiologie..... 18

2.1. La spermatogenèse..... 18

2.1.1. Cytologie de la lignée germinale 20

2.1.1.1. Spermatogonies.....	21
2.1.1.2. Spermatocytes et méiose.....	21
2.1.1.3. Spermatides et spermiogenèse.....	22
2.1.1.3.1. Réorganisation du noyau.....	23
2.1.1.3.2. Développement et mise en place de L'acrosome.....	24
2.1.1.3.3. Assemblage des structures de la queue.....	24
2.1.2. Cinétique de la spermatogenèse.....	24
2.1.2.1. Renouveau des spermatogonies souches.....	24
2.1.2.2. Cycle spermatogenetique.....	25
2.1.2.3. Cycle de l'épithélium séminal.....	26
3. Cellules de Sertoli.....	30
3.1. Caractéristiques structurales.....	30
3.2. Rôle de cellules Sertoli.....	32
3.2.1. Rôle de structure.....	32
3.2.2. Rôle dans la barrière hémato-testiculaire.....	33
3.2.3. Rôle dans la phagocytose et la pinocytose.....	34
3.2.4. Rôle dans le mouvement des cellules germinales et dans la Spermiation.....	34
3.2.5. Rôles sécrétoires.....	34
3.2.6. Fluide testiculaire.....	35
3.2.7. Nutriments.....	35
3.2.8. Protéines et facteurs de croissance.....	35
4. Barrière hémato-testiculaire.....	37
4.1. Son existence.....	37
4.2. Son rôle.....	37
4.2.1. Modifications structurales au cours de la méiose.....	37
4.2.2. Régulation du transport des hormones.....	37
4.2.3. Protection immunitaire.....	38
B : Testicule endocrine.....	38

1. Histologie	39
1.1. Cellules de Leydig	39
2. Histophysiologie	40
2.1. Biosynthèse des hormones testiculaires.....	40
2.1.1. La biosynthèse des hormones stéroïdes	40
2.2. L'action de la testostérone sur la fonction sexuelle	43
2.3. D'autres hormones ou neuromédiateurs	43
 CHAPITRE II : contrôle hormonal de la spermatogenèse	
A. GnRH.....	45
B. Contrôle par les hormones.....	46
B.1. FSH.....	46
B.2. LH.....	47
B.3. La testostérone.....	48
B.4.L'œstradiol	49
B.5. La prolactine.....	50
C. Régulation paracrine ou contrôle local.....	50
1. L'androgen binding protein	50
2. Les cytokines	50
2.1. SCF	50
2.2. TNF.....	51
2.3. IL-1 α	51
3. Les facteurs de croissance.....	51
3.1. Inhibine et activine.....	51
3.2. BMP	52
 CHAPITRE III : le sperme	
A. les spermatozoïdes	53
1. Morphologie du spermatozoïde	53

1.1. La tête.....	54
1.2. Le col	55
1.3. Le flagelle	55
1.3.1. La pièce intermédiaire.....	55
1.3.2. La pièce principale	55
1.3.3. La pièce terminale	56
B. Plasma séminal	56
C. Examen de la semence	57
1. Examen macroscopique	57
1.1. Volume	57
1.2. La couleur de sperme	58
1.3. Consistance et aspect du sperme	58
2. Méthodes des examens microscopique	59
2.1. Concentration des éjaculat	59
2.1.1. Comptage par hématimètre	59
2.1.2. Spectrophotomètre	59
2.1.3. Motilité	60
2.1.3.1. Motilité massale	60
2.1.3.1.1. Pourcentage de spermatozoides mobiles	60
2.1.3.2. Motilité individuelle.....	61
2.1.4. Morphologie de sperme	61
2.1.4.1. Colorations totales	61
2.1.4.2. Coloration vitales	62
3. Anomalies morphologiques	62
3.1. Anomalies de la tete	64

3.1.1. Lesion en bouton de l'acrosome (Knobbed acrosome defect)	64
3.1.2. Tête Piriforme Ou Fuselée	64
3.1.3. Vacuoles Nucléaires (Spermatozoïde En Diadème)	64
3.1.4. Condensation Anormale Du DNA	64
3.1.5. Tête Détachée.....	64
3.1.6. Micro Et Macrocéphalie.....	65
3.2. Lésions De La Queue.....	65
3. 2.1. Courbure De L'extrémité Distale De La Pièce Intermédiaire DMR : Distal Midpiece Reflex)	65
3.2.2. Lésion Dite De Dag (Dag Defect)	65
3.2.3. Gouttelettes Cytoplasmiques.....	66
3.2.4. Implantation Abaxiale De La Queue.....	66
3.2.5. Queue En Moignon	67
3.2.6. Pièce Intermédiaire En U Ou En Arc-en-ciel	67
3.2.7. Pièce Intermédiaire En Tire-bouchon	68
4. Examens biochimiques	68
4.1. La mesure du PH	68
4.2. Le test de fructolyse	68
4.3. La réduction du bleu de méthylène	69
4.4. La thermorésistance	69
Annexes	
References bibliographique	70

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET PHOTOS

FIGURES :

Figure 1.1: Le testicule et ses enveloppes	10
Figure 1.2: Vascularisation du testicule chez l'homme	13
Figure 1.3: Structure histologique du testicule.....	16
Figure 1.4: Structure histologique des tubes séminifères.....	18
Figure 1.5: les étapes de la spermatogenèse	19
Figure 1.6: schéma récapitulatif de l'évolution des cellules de La lignée germinale male exemple de l'homme	20
Figure 1.7 Les étapes de la spermatogenèse	23
Figure 1.8: cycle de l'épithélium séminal chez l'homme	28
Figure 1.9: Représentation schématique des stades spermatogénique Chez la Rat	29
Figure 1.10: Structure des cellules de Sertoli.....	31
Figure 1.11: Schéma représentatif des différentes fonctions des cellules de Sertoli	33
Figure 1.12: Le tissu interstitiel.....	39
Figure 1.13: la stéroïdogénèse.....	42
Figure 2.1: Contrôle neuroendocrinien de la spermatogenèse.....	44
Figure 2.2: contrôle paracrine	52
Figure 3.1: Structure d'un spermatozoïde	54
Figure 3.2 : les anomalies morphologiques	63
Figure 3.3 : gouttelette distale	66
Figure 3.4 : a : Queue en moignon b:queues en moignon et autres anomalies De la queue.....	67
Figure 3.5 : enroulement de la queue	68

TABLEAUX :

Tableau 1.1: Poids Testiculaires de quelques mammifères.....	12
Tableau 1.2: Volumes relatives' des structures testiculaire Chez quelques espèces.....	17
Tableau 1.3: Durée du cycle de la spermatogénèse chez Différents espèces.....	26
Tableau 1.4: la durée de cycle de l'épithélium séminal chez Différentes espèces.....	27
Tableau 3.1: Dimensions des spermatozoïdes de Mammifère	56
Tableau 3.2: volume et concentration spermatiques de l'éjaculat Des quelques mammifères	58

INTRODUCTION

Introduction

Le mot et le concept de reproduction ne sont apparus que vers la fin du XVIII^e siècle pour signifier la formation des corps vivants, auparavant, les êtres sont engendrés. La génération est toujours le résultat d'une création qui, à une étape ou une autre, exige l'intervention directe des forces divines.

La génération est cette fonction par laquelle les animaux se reproduisent et donnent naissance à des individus semblables à eux.

La fonction génératrice est en même temps placée à la base et au sommet de l'édifice biologique... c'est grâce à elle que la vie se recommence perpétuellement, que l'espèce est contenue dans l'individu, l'infini dans la fin.

La reproduction est la fonction par laquelle les êtres vivants produisent d'autres êtres vivants semblables à eux-mêmes. Chaque individu est voué à la mort, mais la reproduction assure la continuité de l'espèce.

Tout être vivant tend à se conserver en tant qu'individu et à se perpétuer en tant qu'espèce ; ces deux tendances reposent l'une et l'autre sur une faculté fondamentale de la matière vivante, la faculté de se reproduire.

La fonction de reproduction représente pour tous les êtres vivants un aspect essentiel de sa physiologie, intégré à l'ensemble des autres grandes fonctions de l'organisme indissociables d'elles.

CHAPITRE 1 :

ANATOMIE DES TESTICULES

I: ANATOMIE DE TESTICULE :

La région testiculaire forme, chez les ruminants, une masse ovoïde, bilobée, pendante sous la région inguinale ; (Montané, 1917 ; Bourdelle, Bressou, 1953, 1964).

1. Les enveloppes testiculaires :

Les testicules se trouvent suspendus dans des bourses, constituées de l'extérieur à l'intérieur de 5 tuniques superposées (figure 1.1)

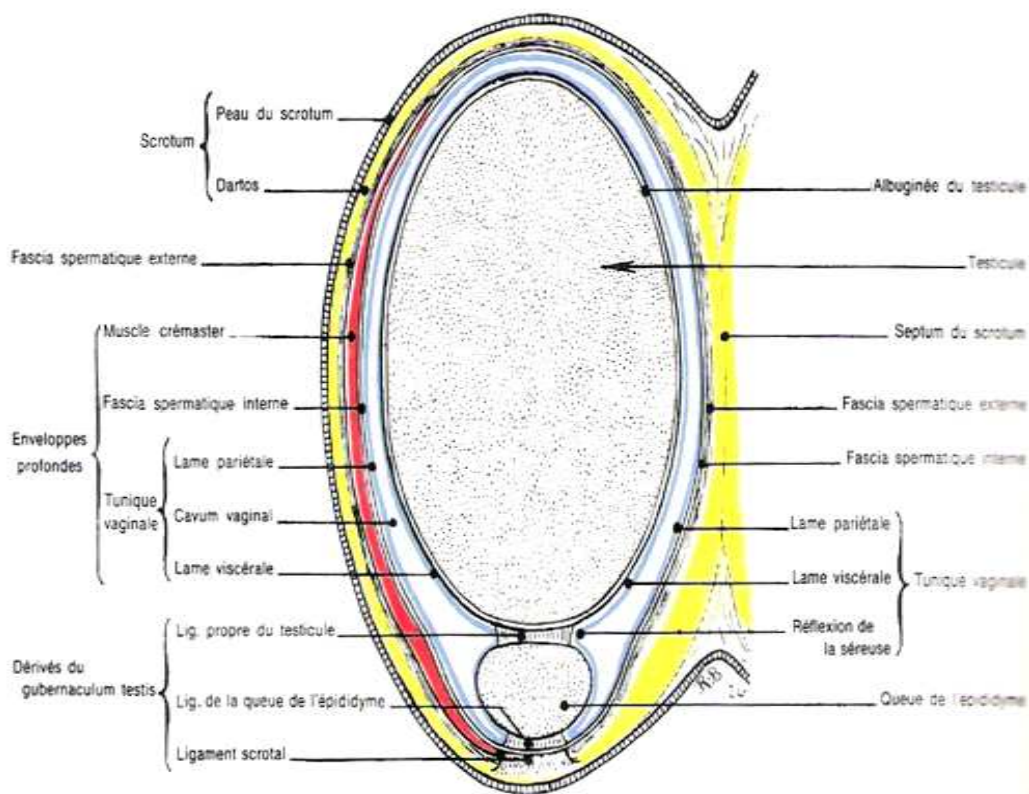


Figure 1.1: Le testicule et ses enveloppes (Barone, 1978).

1.1. Le scrotum : est constitué par la peau qui présente des caractères particuliers. Elle est fine, mince, souple, pigmentée, souvent riche en glandes sébacées.

Généralement glabre chez le taureau, elle est recouverte d'un fin duvet chez le bélier, de quelques soies chez le verrat, de poils durs chez le bouc et de poils fins chez le chien. (VAISSAIRE, 1977).

Le scrotum forme un sac commun aux deux testicules pourvu d'un sillon médian (raphé). (VAISSAIRE, 1977).

1.2. Le dartos : est un muscle peaucier à fibres lisses constituant l'appareil suspenseur des bourses. (VAISSAIRE, 1977).

1.3. La tunique celluleuse : ou fascia lamelleux de Cowper, équivalent d'une conjonctif sous-cutané, présente une grande mobilité. (VAISSAIRE, 1977).

1.4. Le crémaster ou tunique érythroïde : est un muscle à contraction volontaire. Localisé au côté externe de l'enveloppe fibro-séreuse du testicule (il constitue une tunique complète chez les rongeurs) (VAISSAIRE, 1977). Il détermine par sa contraction brusque l'ascension du testicule, c'est un muscle rouge et strié fixé dorso-latéralement sur chaque saque fibreux, joue un rôle de thermorégulateur grâce à ses contractions importantes, il éloigne ou rapproche le testicule de corps. (OZIL. LANCEAU.1988).

1.5. La tunique fibro-séreuse ou tunique vaginale :

Sac allongé engainant le testicule, l'épididyme et le cordon testiculaire, est constituée d'un feuillet fibreux et d'une séreuse. (VAISSAIRE, 1977).

Le testicule est un organe ovoïde, de taille très variable selon l'espèce, ainsi les testicules du bélier, du verrat et du bouc sont volumineux par rapport au format de l'animal, alors que ceux des carnivores sont relativement petits. Le testicule gauche est souvent plus gros que le droit. Leurs poids sont mentionnés dans (table 1.1).

Tableau 1.1: Poids Testiculaires de quelques mammifères

(1); Baron (1956); (2): Schultz (1938); (3): Altman (1962) (4): Spector (1956); (5): Hafez (1968); (6): Vaissaire (1972); (7): Nickel (1973); (8): Hafez (1974); (9): Eleftheriou (1974)

ESPÈCES	AGE	POIDS DU DEUX TESTICULES(G)	REFERENCES
Taureau	Adulte	400-1 000	(3)
Bélier	Adulte	320-600	(4)
Bouc	Adulte	500-750	(7)
Verrat	Adulte	300-800	(8) (2)
Cheval	Adulte	300-600	(1)
Chien	Adulte	6-60;0,69-2,2 g/kg	(6)
Chat	Adulte	2,01 (0,5-4,26)	(4) (3)
Souris	12 mois	0,200-0,230	(9)

2. VASCULARISATION :

Les testicules sont suspendus dans le scrotum à l'extrémité du cordon spermatique. Il renferme un complexe vasculaire constitué par l'artère testiculaire, et les veines testiculaires et épидидymaire. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

L'artère, très pelotonnée à son extrémité distale se divise en branches terminales qui parcourent l'albuginée et les cloisons inter lobulaire. Les veines se regroupent au pole distal du testicule pour former le plexus pampiniforme étroitement appliqué sur l'artère testiculaire. Des vaisseaux lymphatiques en provenance du testicule et de l'épididyme et des filets nerveux sont disposés à la périphérie du complexe vasculaire. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

Le cordon spermatique renferme en outre le canal déférent accompagné de l'artère et des veines différentielles et logé dans un diverticule séparé du péritoine. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991). (Figure : 1.2)

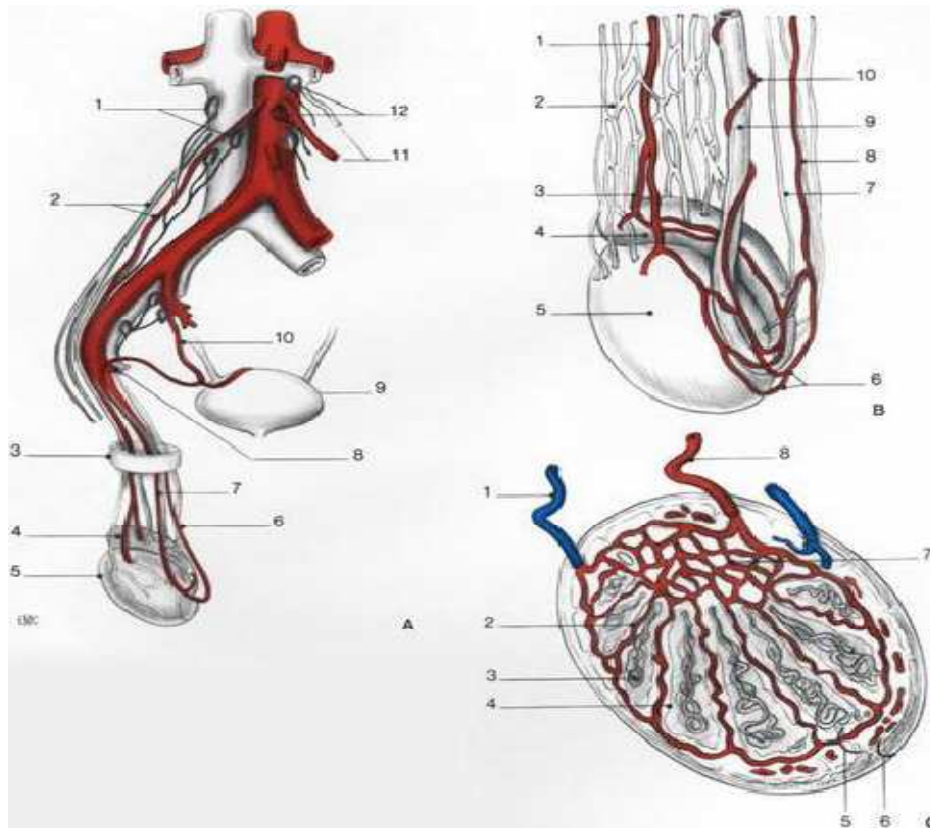


Figure : 1.2 : Vascularisation du testicule chez l'homme
(D'après Rouvière 1991) .

A.1. Nœuds lymphatiques pré- et latérocaves ; 2. Artère et veine testiculaire droite ; 3. Cordon spermatique ; 4. Épидidyme ; 5. Testicule ; 6. Artère crémastérienne ; 7. Artère du conduit déférent ; 8. Artère épigastrique inférieure ; 9. Vessie ; 10. Artère du conduit déférent ; 11. Artère et veine testiculaire gauches ; 12. Nœuds lymphatiques pré et latéroaortiques.

B. Veine et artères du testicule et de l'épididyme. 1. Artère testiculaire ; 2. Plexus pampiniforme ; 3. artère épидidymaire ; 5. Épидidyme ; 6. Testicule ; 7. Anastomoses multiartérielles ; 8. Veine de la queue de l'épididyme ; 9. Artère crémastérienne ; 10. Conduit déférent ; 11. Artère du conduit déférent.

C. Vascularisation intra testiculaire. 1. Veine testiculaire ; 2. Artère inter lobulaire ; 3. Lobule testiculaire ; 4. Septum inter lobulaire ; 5. Tunique vasculaire ; 6. Albuginée ; 7. Réseau dumédiastinum testis ; 8. Artère testiculaire.

Par comparaison avec d'autres tissus, le débit sanguin testiculaire apparaît faible. Le sang veineux testiculaire contient moitié moins d'oxygène que le sang artériel. Aussi toute augmentation du métabolisme ou de la température qui n'est pas accompagnée

d'une augmentation du débit sanguin est susceptible de produire une hypoxie testiculaire. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

3. Les vaisseaux lymphatiques :

La lymphe est une voie importante de transport pour les stéroïdes. Chez le Bélier, la concentration en testostérone et en androsténone atteint environ les deux tiers de celle du sang veineux. Mais la lymphe est surtout riche en stéroïdes conjugués. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

4. INNERVATION :

L'innervation du testicule est assurée par des rameaux qui accompagnent l'artère testiculaire (spermatique interne).

Près du testicule, ils se divisent en fines branches qui accompagnent les branches terminales de l'artère testiculaire. De nombreuses terminaisons adrénergiques sont distribuées aux vaisseaux dont elles contrôlent la vasomotricité, aux cellules musculaires lisses de la gaine péri tubulaire et, chez certaines espèces, aux cellules de Leyding elles-mêmes. Des terminaisons cholinergiques ont été détectées, en particulier dans la tunique fibreuse. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

Outre les fibres efférentes motrices, le tractus nerveux contient des fibres afférentes à tout traumatisme testiculaire. Trois types différents de récepteurs sensoriels ont été identifiés chez le Rat et le Chien : des mécanorécepteurs, des récepteurs chimiques et des thermorécepteurs. L'échauffement du testicule entraîne une hyperventilation chez le Bélier. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

5. REGULATION DE LA TEMPERATURE DU TESTICULE :

Chez la plupart des Mammifères sont localisés dans le scrotum (espèces exorchides) dont la température est de 3 à 5 °C inférieure à celle du corps. La spermatogénèse ne peut se dérouler complètement qu'à cette température.

Cependant, il existe des espèces où le testicule reste intra-abdominal, ne descendant pas ou peu (éléphant, Cétacés, Siréniens, certains Insectivores). En outre, chez certaines espèces à activité sexuelle saisonnière, le testicule n'est extra-abdominal que

pendant la période de reproduction (certains Rongeurs, Chauve-souris). (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

II : ROLE PHYSIOLOGIQUE DES TESTICULES :

A. TESTICULE EXOCRINE :

1. Histologie :

La structure du testicule exocrine comporte :

- Une charpente de tissu conjonctif dense, avec des fibres élastique, des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, elle comprend :

1.1. CAPSULE TESTICULAIRE :

Une épaisse enveloppe ou capsule conjonctive, entourant tout l'organe et qui envoie à l'intérieur de la gonade des septas conjonctifs qui le subdivisent en lobules, sauf chez les rongeurs. C'est la tunique albuginée, ou albuginée. (VAISSAIRE, 1977).

- L'albuginée est constituée de trousseaux de fibres de collagène et renferme parfois (Lapin, Cheval, Chien, Chat, Homme, Verrat) des cellules musculaires lisses. Elle est innervée par des terminaisons nerveuses adrénérgiques et quelques terminaisons cholinérgiques ou peptidérgique (vip). Cependant l'activité contractile des cellules musculaires lisses est probablement myogénique. La tunique albuginée se contracte spontanément et rythmiquement. Ces contractions contribuent à propulser les spermatozoïdes et le liquide testiculaire hors du testicule. L'albuginée s'enfonce dans la profondeur du testicule pour constituer le corps de Highmore perforé par les vaisseaux et le rete testis (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).
- Le corps de Highmore (mediastinum testis), sorte de hile à la face postérieure du testicule, vers lequel les travées conjonctives convergent (VAISSAIRE, 1977).
- Des travées conjonctives partant de l'albuginée et qui délimitent des lobules à l'intérieur desquels se trouve un tissu conjonctif lâche de soutien entre les

tubes séminifères. Ce tissu testiculaire constitue une pulpe brun jaunâtre chez le cheval et brun foncé chez le porc. (VAISSAIRE, 1977). (figure 1.3)

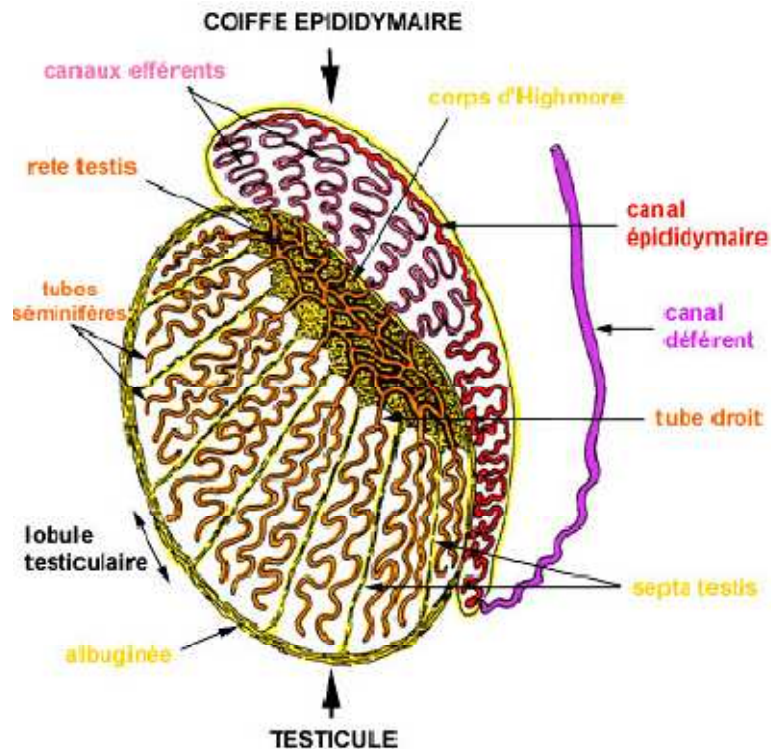


Figure: 1.3 : Structure histologique du testicule [VACHERET, 1999].

1.2. TUBES SEMINIFERES :

Les tubes séminifères ou séminipares : ou tubules testiculaire, dans lesquels les cellules germinales se multiplient et évoluent pour donner des spermatozoïdes. Un lobule contient 2à4 tubes séminifères. (VAISSAIRE, 1977). Sont très flexueux forment des anses qui s'ouvrent à leurs deux extrémités dans les tubes droits. Leur longueur totale dépasse plusieurs milliers de mètres chez certaines espèces. (Thibault, 1969),

La paroi des tubes est formée de dedans en dehors par la membrane basale, constituée principalement de laminine, de collagène de type 4, d'héparine-sulfate et d'entactine.

(THIBAULT., LEVASSEUR, 1991). Les tubes séminifères occupent de 60 à plus de 80 par cent du volume testiculaire selon les espèces (tableau. 3). (VAISSAIRE, 1977).

Tableau 1.2:
Volumes relatifs' des structures testiculaires chez quelques espèces
(Swierstra, 1974).

structure	ESPECES			
	Etalon	Verrat	Taureau	Chien
Noyau des spermatogonies	0,6±0,1	0,3	0,6	0,8
Noyau des spermatocytes I	4,2±0,1	4,8	4,6	6,6
Noyau des spermatocytes II	0,1±0,0	0,1	0,2	0,1
Noyau des spermatides rondes	2,1±0,1	3,1	3,0	3,5
Noyau des spermatides allongées	1,0±0,1	1,6	0,9	0,8
Noyau des cellules de Sertoli	1,6±0,1	1,2	2,0	1,5
Cytoplasme tubulaires	45,7±0,5	56,7	57,8	64,7
lumière	3,4±0,3	6,6	4,7	2,5
Membrane basale	2,6±0,1	2,8	2,6	2,8
Espace intertubulaires	38,7±0,5	22,7	23,6	16,5
Volume des tubules séminifères dans les testicules	61,3±0,5	77,3	76,4	83,5

Leur paroi est constituée par un épithélium séminal reposant sur une vitrée ou lame basale, et comporte deux types de cellules :

- ❖ Cellules de la lignée germinale ;
- ❖ Cellules de Sertoli «cellules de soutien » (Prenant, 1887). Leur noyau est généralement ovale contenant un volumineux nucléole et situé contre la basale si les cellules sont actives. (figure 1.4)



Figure 1.4 : Structure histologique des tubes séminifères.
(Nicole VACHERET, 1999).

La membrana propria (MP), des spermatogonies sombres Ad (sgD) et des Spermatogonies B (sgB), des spermatocytes I (sC), des spermatides (sD), des Spermatozoïdes (sZ) avec leurs flagelles confluent dans la lumière du tube (LU), les Résidus cytoplasmiques de la spermiogénèse (rc).

Extérieurement à la membrane basale du tube séminifère et au niveau de la membrane des cellules de Sertoli, se situent les deux composants de la « barrière sang-testicule » qui a pour but de régulariser les échanges de substances (Dym, 1973 ; setchell ; 1975).

2. HISTOPHYSIOLOGIE :

2.1. LA SPERMATOGENESE :

La spermatogénèse débute à la puberté, Se déroule de façon continue et se poursuit encore chez l'animal âgé. C'est une des fonctions les plus actives et les plus complexes de l'organisme male. (VAISSAIRE, 1977). Est le processus de différenciation cellulaire qui à partir des cellules souches, aboutit à la production des spermatozoïdes. Trois catégories de cellules germinales sont impliquées dans la spermatogénèse : les spermatogonies ; les spermatocytes et les spermatides. (DE KRESTSER, KERR, 1988).

A chaque type cellulaire correspond une phase du processus spermatogénétique. (Figure : 1.5)

L'apparition des premiers spermatozoïdes dans les testicules se ferait vers 220 jours chez le taureau, 110-125 jours chez le porc (Hafez, 1974), 18-20 mois chez le cheval (Bouin, 1904), vers 110 jours chez le lapin (L. Ford, 1970, in Prud'hon, 1975), 45 jours chez le rat (Clermont ; 1960), et la souris in Thibault, 1969).

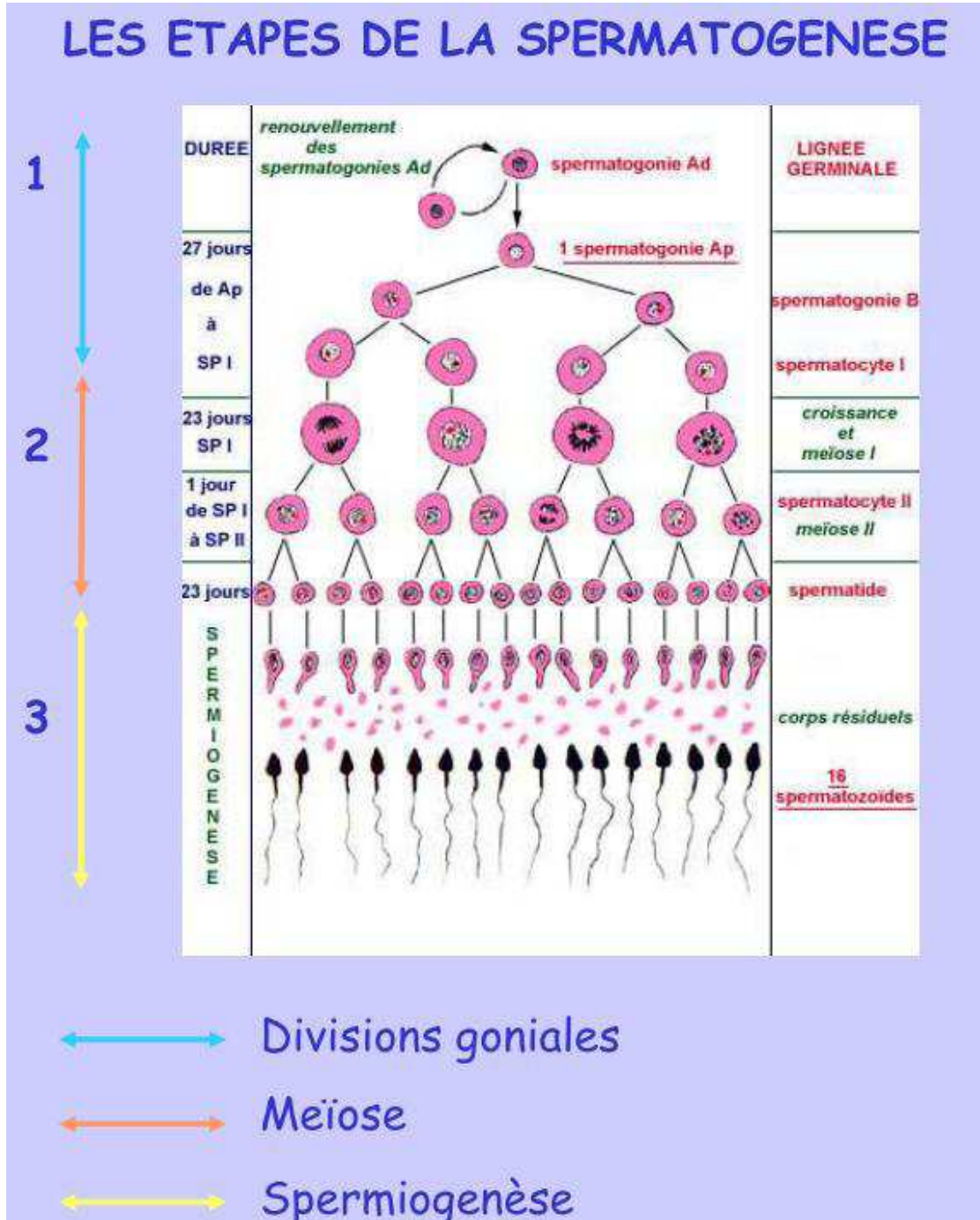


Figure 1.5: les étapes de la spermatogénèse (Dadoune et Al. 1990)

Au moment de la naissance, le male présente seulement deux types de cellules dans ses tubules séminifères :

- ❖ Des petites cellules de soutien, futures cellules de Sertoli ;
- ❖ De grandes cellules germinales primordiales ou gonocytes qui donneront les spermatogonies- souches.

2.1.1. CYTOLOGIE DE LA LIGNEE GERMINALE :

L'élaboration des spermatozoïdes se déroule dans les tubes séminifères, de la paroi vers la lumière, c'est-à-dire en direction centripète, suivant des coordonnées spatio-temporelles très précise. (Figure, 1.6). (VAISSAIRE, 1977).

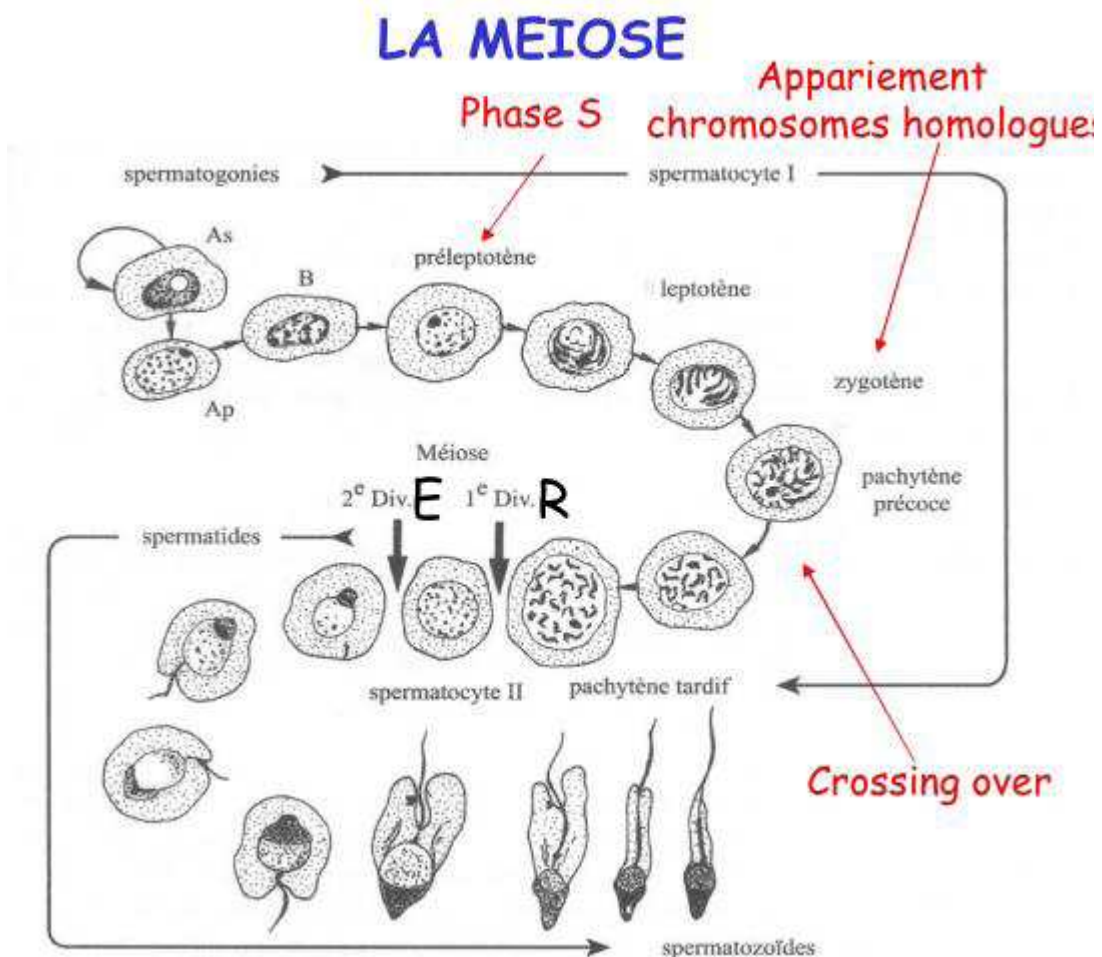


Figure 1.6

SCHEMA RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION DES CELLULES DE LA LIGNEE GERMINALE MALE EXEMPLE DE L'HOMME

2.1.1.1. Spermatogonies :

Les spermatogonies-souches sont situées à la périphérie des tubes séminifères, au voisinage immédiat de la membrane basale. Ce sont des cellules réunies par des ponts cytoplasmiques à noyau arrondi ou ovoïde, foncé, à chromatine finement dispersée, désignées depuis Clermont(1967) sous le sigle Ad (dark, type A). Au début du cycle spermatogénétique, des spermatogonies Ad entrent en mitose et se transforment chacune en une nouvelle spermatogonie Ad et en spermatogonie Ap ou spermatogonies poussiéreuse ont un noyau à chromatine plus claire mais toujours finement dispersée avec deux nucléoles. Les spermatogonies Ap évoluent ensuite de façon irréversible ; leur division donne naissance à deux spermatogonies B ou spermatogonies croutelleuses, à noyau ovoïde dont la membrane nucléaire est hérissée sur sa face interne de grosses granulations de chromatine. (Thibault, 1969).

Les spermatogonies croutelleuses ou différenciées se divisent une, deux ou trois fois selon l'espèce pour donner des spermatocytes de premier ordre ou spermatocyte 1. (VAISSAIRE, 1977).

La multiplication des spermatogonies s'effectue par des mitoses normales et les cellules filles possèdent le même équipement chromosomique que les cellules-mères. (VAISSAIRE, 1977).

2.1.1.2. SPERMATOCYTES ET MEIOSE :

Issus de la dernière division des spermatogonies B, les spermatocytes deviennent de grandes cellules ovalaires au noyau arrondi, contenant plusieurs nucléoles. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

C'est pendant cette période qui précède la prophase de la première division que s'effectuent la synthèse de l'ADN et la répllication des filaments chromosomiques (stade préleptène). (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

La prophase comprend ensuite cinq (5) stades successifs : leptotène, zygotène, pachytène, diplotène, diacinèse, caractérisés par la présence dans le noyau de

Chromosomes appariés à diverses étapes du processus de spiralisation. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

La première division méiotique conduit à la séparation des chromosomes homologues paternels et maternels appariés et à la formation de spermatocytes de 2^e ordre qui restent peu de temps en interphase. Chaque chromosome est alors formé de deux chromatides. La deuxième division aboutit à la réparation de chaque chromatide dans deux cellules filles, les spermatides haploïdes. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

2.1.1.3. SPERMATIDES ET SPERMIOGENESE :

La métamorphose des spermatides constitue la spermiogénèse. Elle comporte des étapes bien identifiées (Homme : 8, Babouin : 10, Bélier, Taureau, Verrat : 15, Souris : 16, Rat : 19). (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991). La spermatogénèse concerne :

- la réorganisation du noyau.
- le développement et la mise en place de l'acrosome à partir de l'appareil de Golgi.
- assemblage des structures de la queue.

la réorganisation du cytoplasme dont la phase terminale aboutit à libération des spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères (spermiation) (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991). (Figure : 1.7).

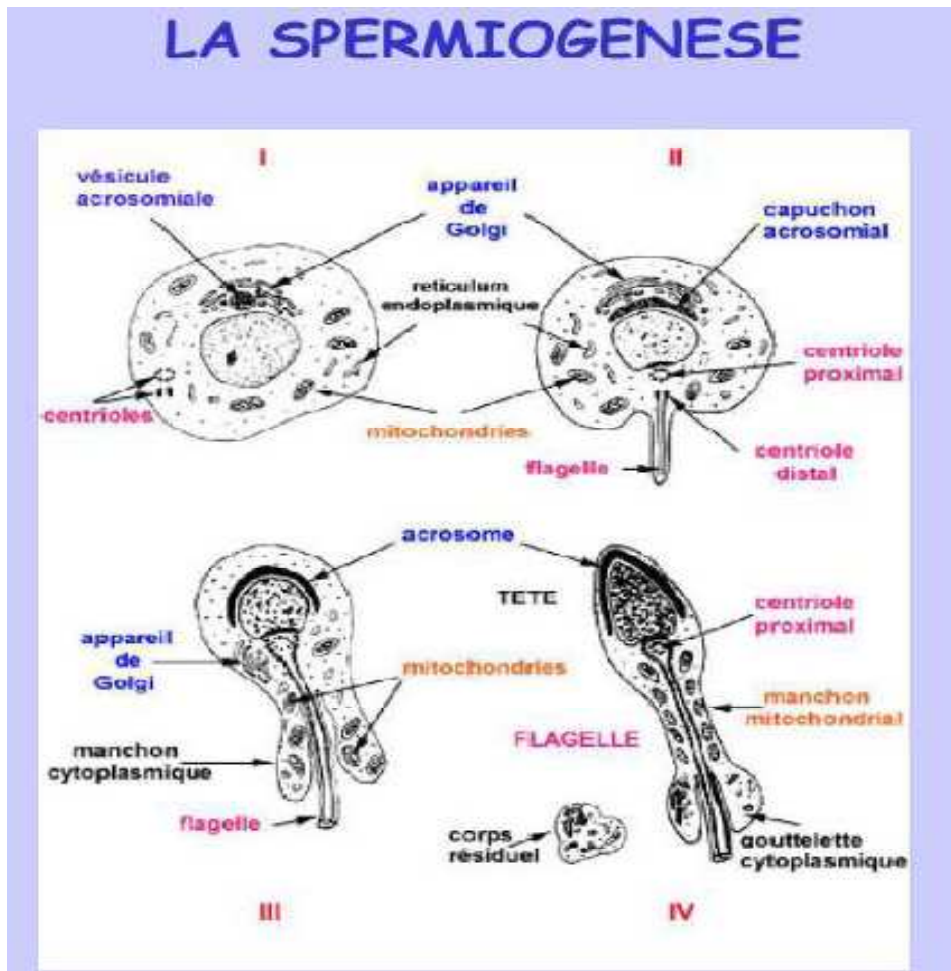


Figure : 1.7 : Les étapes de la spermatogénèse. (VACHERET, 1999).

2.1.1.3.1. REORGANISATION DU NOYAU :

Dans les spermatides jeunes, le noyau ovoïde contient une chromatine dispersée et un ou deux nucléoles de structure atypique.

Au début de la phase d'élongation nucléaire, le noyau, aplati latéralement et distinctement polarisé, effectue une rotation dirigeant le pôle acrosomique vers la lame basale du tube séminifère. Les remaniements structuraux de la chromatine sont associés à des modifications des nucléoprotéines basiques et la condensation nucléaire se produit. (THIBAULT., LVASSEUR, 1991).

Une manchette constituée de microtubules, sorte de demi-fuseau, apparaît autour de la région équatoriale du noyau. Les microtubules sont fixés à la membrane nucléaire et liés avec la chromatine en cours de condensation. Cette structure intervient

probablement dans l'élongation du noyau. Elle disparaît à la fin de la spermiogenèse. (THIBAULT., LVASSEUR, 1991).

2.1.1.3.2. DEVELOPPEMENT ET MISE EN PLACE DE L'ACROSOME :

Dès le début de la spermiogenèse, l'appareil de Golgi migre au pôle apical du noyau. C'est à partir de vésicules golgiennes coalescentes que se forme la vésicule pro-acrosomique qui s'étale sur le pôle antérieur du noyau. Puis l'acrosome se densifie et s'étend vers le pôle basal du noyau en élongation, tandis que la lame dense post-acrosomiale se différencie son bord postérieur. (THIBAULT., LVASSEUR, 1991).

2.1.1.3.3. ASSEMBLAGE DES STRUCTURES DE LA QUEUE :

Le développement de la queue commence dès le début de la spermiogenèse avec le déplacement des centrioles en regard de la région équatoriale du noyau. Le centriole distal s'oriente perpendiculairement à la surface cellulaire et donne rapidement naissance aux microtubules du complexe axonémal, alors que, juste au-dessus, se constituent les premiers éléments des colonnes segmentées, ensuite les centrioles migrent vers la fossette d'implantation localisée tout près du pôle basale du noyau. Au cours des stades suivants, la pièce connective, les fibres denses et la gaine fibreuse se mettent successivement en place. Durant la réorganisation du cytoplasme, les mitochondries se groupent dans la région adjacente à la pièce intermédiaire et se joignent bout à bout pour former un manchon hélicoïdal autour des fibres denses externes. La spirale mitochondriale est limitée à son extrémité par un anneau (anneau de Jensen). (THIBAULT., LVASSEUR, 1991).

Sous l'influence de LH, une rétention d'ions Na^+ se produirait, suivie d'une turgescence. Ainsi, les cellules de Sertoli se déplisseraient. Les cryptes logeant les têtes spermatiques seraient progressivement comblées. Effacées et les spermatozoïdes seraient poussés dans la lumière du tube séminifère par une force centripète axiale (Fouquet, 1972).

2.1.2. CINÉTIQUE DE LA SPERMATOGÈNESE :

2.1.2.1. RENOUVELLEMENT DES SPERMATOGONIES SOUCHES :

La production continue de spermatozoïdes nécessite la prolifération des spermatogonies souches qui entament leur différenciation (cellules souches de

renouvellement), mais également le maintien constant du pool des cellules souches (cellules souches de réserve). (THIBAUT., LVASSEUR, 1991).

Chez le Rat, deux modèles ont été proposés, ils diffèrent par la nature des cellules souches qui forment le compartiment de réserve (spermatogonies de type A0 au As) et le stade de division où se reforme une spermatogonie souche. Les spermatogonies de type A0, seraient les vraies cellules souches de réserve, car elles sont capables de proliférer après la destruction des cellules souches de renouvellement (irradiation par exemple). (THIBAUT., LVASSEUR, 1991).

Chez l'Homme, les cellules Ad sont considérées comme des cellules souches de réserve qui par mitose produiraient une nouvelle paire de cellules souches ou à certains moments une paire de spermatogonies Ap plus différenciées à partir desquelles prendraient naissance les spermatogonies B. (THIBAUT., LVASSEUR, 1991).

2.1.2.2. CYCLE SPERMATOGÉNÉTIQUE :

Le cycle spermatogénétique est défini comme la succession chronologique des différents stades de maturation d'une génération de cellules germinales, depuis la première division goniale jusqu'au détachement des spermatozoïdes, en un point fixe du tube. La durée de la spermatogénèse est constante pour une espèce donnée. (Tableau 1.3). (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

Chacune des étapes de la spermatogénèse a une durée fixe et constante. Ainsi, chez l'Homme la durée de vie moyenne des cellules germinales est respectivement de 16 à 18 jours pour les spermatogonies B : De 23,02 jours pour les spermatocytes 1, de 1 jour pour les spermatocytes 2 et de 22,5 à 23 jours pour les spermatides. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

Tableau : 1.3

Durée du cycle de la spermatogénèse chez Différents espèces

espèces	Durée spermatogénèse (jours)	
Bélier	49	(1)
Lapin	51,8	(1)
Taureau	54	(1)
Chien	54,4	(3)
Homme	74	(1)
Souris	35	(1)
Verrat	34 ,1	(1)
Rat(Wistar)	53,2	(1)
Singe (Macaca Fascicularis)	42	(1)

(1) : références in Clermont, physio. Rev., 1972, 52,198-236

(2) : Fouquet et al. Biol.Repro., 1986,35 :199-207

(3) : Foote et al. Anat. Rec., 1973, 175 : 241-352.

2.1.2.3. CYCLE DE L'EPITHELIUM SEMINAL :

La durée du cycle de l'épithélium séminal est déterminée par l'intervalle de temps qui rythme l'entrée des spermatogonies dans la spermatogénèse. Elle est de 16 chez l'Homme et se situe entre 8,6 et 13,6 jours pour les différentes espèces étudiées (tableau 1.4). (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

**TABLEAU : 1.4 : LA DUREE DE CYCLE DE L'EPITHELIUM SEMINAL
CHEZ DIFFERENTES ESPECES (VAISSAIRE, 1977).**

espèces	La durée de cycle de l'épithélium séminal (jours)	
le Bélier	10,4	(Swierstra, 1968)
le Verrat	8,6	(Swierstra, 1968)
le Rat	12	(Clermont, 1960)
le Chien	13,6	(R. H. Foote, 1972)
la Souris	8,3	(Dang, 1971)
le Macaca fascicularis	9,3	(Dang, 1971)
le Singe Rhesus	9,5	(Barr. 1973)
le Babouin	10,2	(Barr. 1973)

Ainsi il apparait qu'une même cellule germinale au cours de son évolution change 4 à 5 fois d'assise dans le tube séminifère, dans un temps qui est celui de la durée de la spermatogenèse. En d'autres termes, il faut 4 à 5 cycles successifs à l'épithélium séminal pour passer de l'état de spermatogonie à celui de spermatozoïde. (Figure : 1.8) (THIBAUT., LAVASSEUR, 1991).

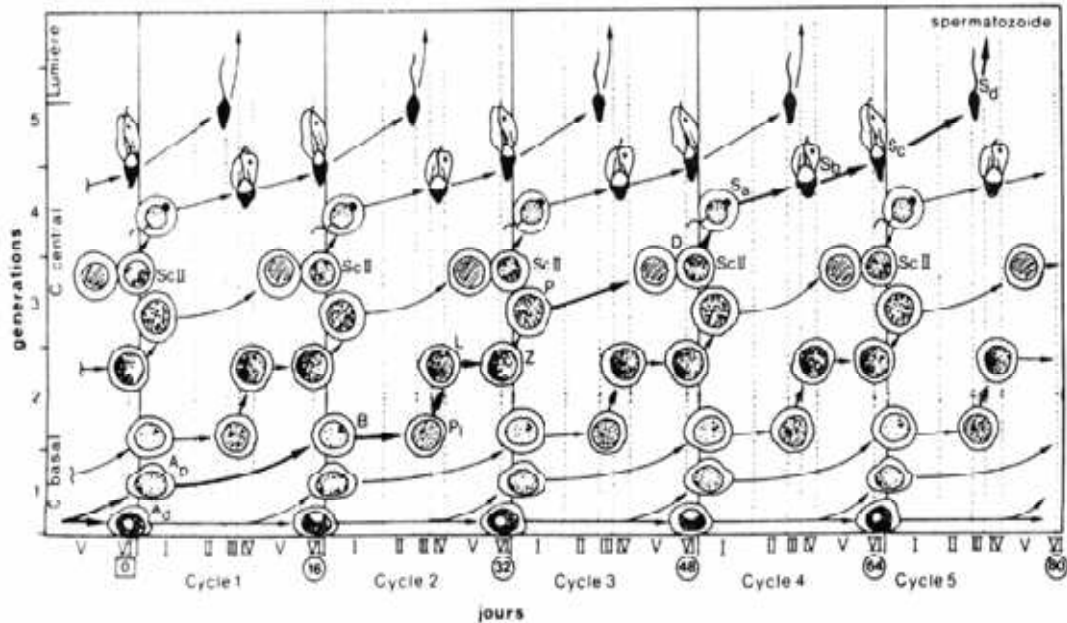


FIGURE 1.8

CYCLE DE L'ÉPITHÉLIUM SEMINAL CHEZ L'HOMME

(D'après Amon, J. Amer., 1989).

Les cellules souches de renouvellement entrent en spermatogénèse périodiquement et à des intervalles réguliers, d'une durée relativement courts, par exemple, 13,3 jours chez le Rat Wistar, 11,6 jours chez le Singe (*Macaca arctoides*) et 16 jours chez l'Homme. De plus ces spermatogonies reliées par des ponts cytoplasmiques entrent en spermatogénèse en groupes. Ces ponts persistent entre les spermatocytes de la même génération (planche 2, fig. 1) et sont retrouvés entre les cellules filles jusqu'à la fin de la spermiogénèse, de sorte que des groupes isogéniques de cellules germinales effectuent leur spermatogénèse d'une manière synchrone. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

L'examen histologique de la paroi des tubes séminifères montre la présence de 4 ou 5 générations de cellules germinales disposées en couches superposées : les générations des cellules jeunes le long de la membrane basale du tube séminifère, les générations des cellules les plus matures en bordure de la lumière. Cette stratification résulte d'une part de la longue durée de la spermatogénèse (évolution chronologique des cellules de la même génération) et d'autre part de la durée relativement courte de l'intervalle de temps entre les deux entrées successives des spermatogonies en spermatogénèse (départ de nouvelles générations) (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

Les différentes générations de cellules germinales constituent un certain nombre d'associations cellulaires de composition constante. Chaque type d'association cellulaire permet de définir un stade. Le nombre de stades (de 6 à 14). Ces stades ont une durée différente selon les espèces, ce qui a conduit les auteurs à diviser le cycle de l'épithélium séminifère en un plus ou moins grand nombre de stades : 8 ou 12 chez le Taureau (Perndston, 1974), 8 chez le Bélier (Ortavant, 1958), le Verrat (Swierstra, 1968), le Cheval (Swierstra, 1974), le Chien (R.H. Foote, 1972), le Lapin et le Macaca fascicularis (Dang, 1974), 14 chez le Rat (Leblond, 1952 : Clermont, 1960, 1967) (figure, 1.9)

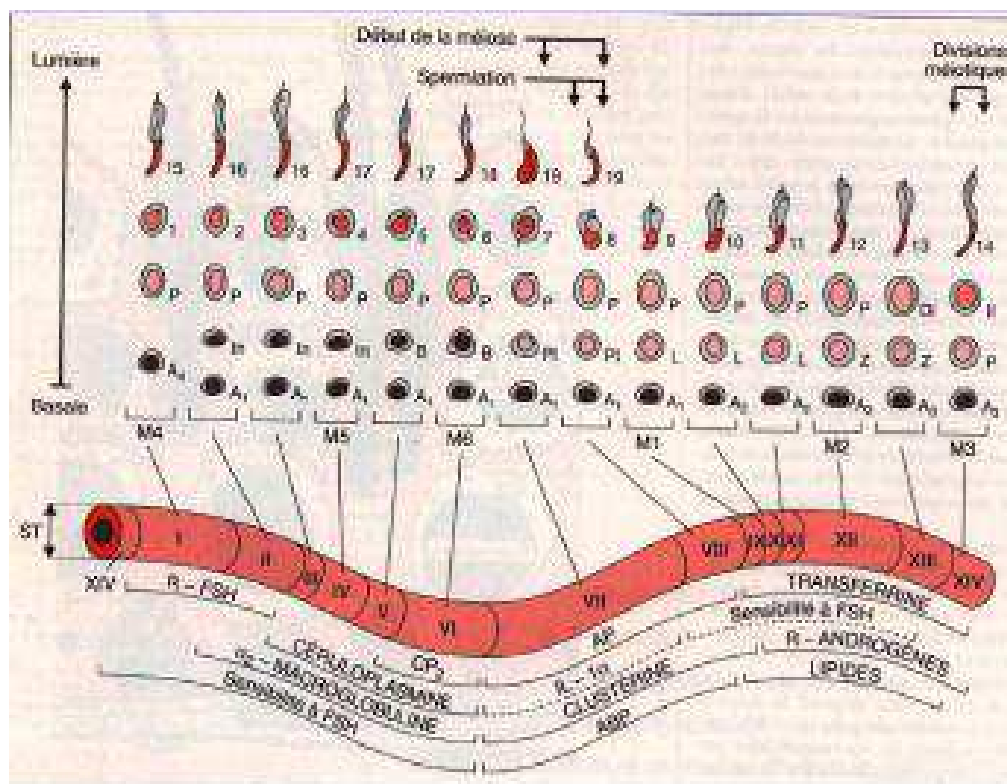


Figure : 1.9

Représentation schématique des stades spermatogénique chez la Rat

(D'après Thèse de Léo Meunier, Lyon I, 2010)

Thibault (1969) rapporte les définitions suivantes correspondant aux 8 stades du cycle de l'épithélium séminifère du Taureau par exemple :

- ❖ **Stade 1** : depuis l'élimination des spermatozoïdes de la lumière du tube séminifère jusqu'à l'allongement du noyau des spermatides.

- ❖ **Stade 2** : depuis l'allongement du noyau des spermatides jusqu'à leur groupement en faisceau.
- ❖ **Stade 3** : depuis le groupement en faisceau des spermatides jusqu'au commencement de la première division réductionnelle des spermatocytes de la génération précédente.
- ❖ **Stade 4** : c'est le stade des divisions méiotique.
- ❖ **Stades 5** : les nouvelles spermatides ont un noyau croutelleux (5 à 6 karyosomes) qui devient poussiéreux à la fin du stade.
- ❖ **Stade 6** : depuis le début de l'apparence poussiéreuse des spermatides jeunes jusqu'au début du détachement centripète des spermatozoïdes provenant des vieilles spermatides qui s'étaient fixées au stade 2 sur les cellules de Sertoli.
- ❖ **Stade 7** : du début à la fin de la migration centripète des spermatozoïdes.
- ❖ **Stade 8** : de la fin de la migration centripète des spermatozoïdes jusqu'au leur élimination complète de la lumière de tube séminifère.

3. CELLULES DE SERTOLI :

3.1. CARACTERISTIQUES STRUCTURALES :

La cellule de Sertoli est une grande cellule pyramidale qui s'étend sur toute la hauteur de l'épithélium séminifère. Sa forme et son volume varie au cours du cycle de l'épithélium séminal montrant une plasticité de cette cellule synchronisée avec l'évolution des cellules germinales. Le corps cellulaire repose sur la lame basale de la gaine périvitubulaire. Ses faces latérales sont en contact étroit avec les cellules de Sertoli adjacentes et les cellules germinales aux divers stades de la spermatogenèse (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991). (Figure .1.10).

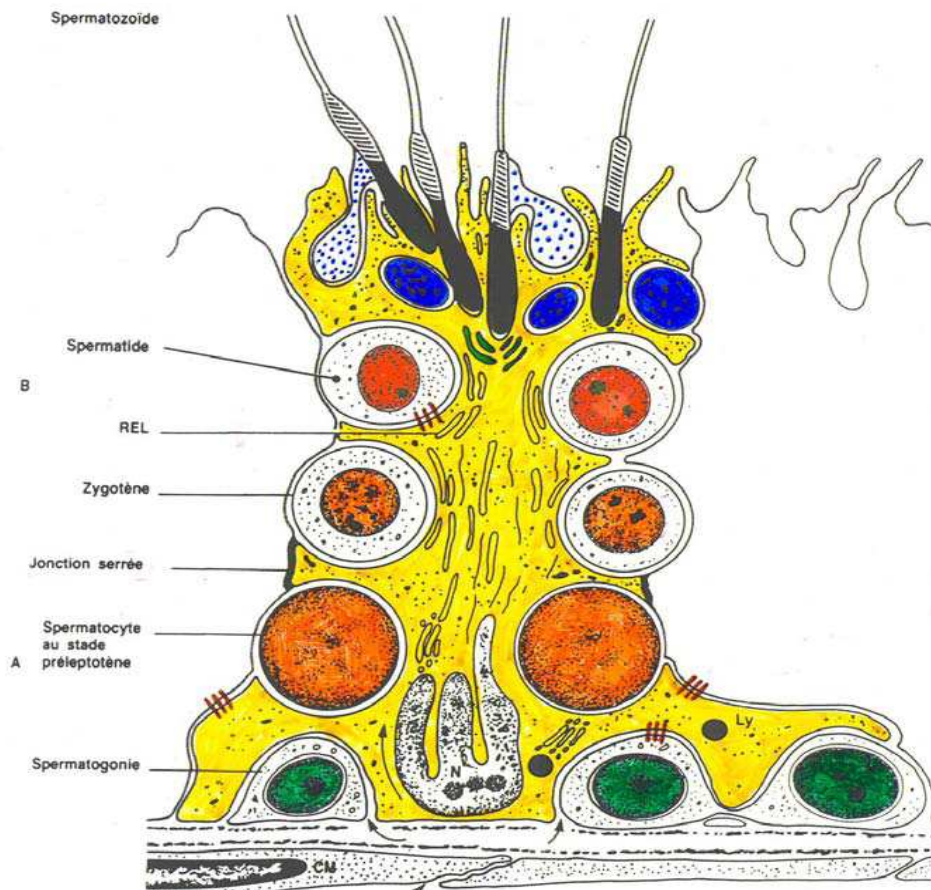


Figure 1.10 : Structure des cellules de Sertoli. (Jean Pierre Siffroi, 2001) .

Chaque cellule de Sertoli est connectée aux cellules adjacentes par des jonctions serrées disposées au pôle basale. Ainsi deux compartiments anatomiques et fonctionnels se trouvent délimités dans les tubes séminifères, de part et d'autre des jonctions serrées : un compartiment basale, périphérique qui contient les spermatogonies et les spermatocytes jusqu'au stade préleptotène et un compartiment central ou adjacent à la lumière qui contient spermatocytes et spermatides. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

D'autres types de jonctions relient les cellules de Sertoli et les cellules germinales : des structures semblables à des desmosomes, des jonctions de type gap en regard des spermatides (à l'exception de l'Homme). L'engrènement des expansions cytoplasmiques des spermatides matures dans le cytoplasme sertolienne (complexes

tubulo-bulbaires) peut être considéré comme un dispositif jonctionnel particulier. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

Le cytosquelette est responsable en premier lieu du maintien de la forme cellulaire et des mouvements actifs du cytoplasme nécessaires au déplacement des cellules germinales. Il comprend des microtubules, et un réseau dense de microfilaments d'actine et des filaments intermédiaires de vimentine. Les faisceaux de microfilaments d'actine sont particulièrement abondants au niveau des différenciations de la membrane plasmique avec laquelle ils sont en liaison étroite. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

En dépit de la capacité de la cellule de Sertoli à synthétiser des protéines spécifiques, l'appareil de Golgi est relativement pauvre en vésicules et en vacuoles et les citernes du réticulum endoplasmique granulaire y sont peu nombreuses. En revanche, le réticulum endoplasmique lisse est bien développé. Il présente une organisation caractéristique en lamelles concentriques dans les régions en regard des têtes des spermatides en élongation. Comme toutes les cellules impliquées dans la synthèse ou le métabolisme des stéroïdes, la cellule de Sertoli renferme de nombreuses et volumineuses enclaves lipidiques qui chez certains espèces (ruminants) sont entourées par plusieurs couches de saccules de réticulum lisse. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

Les lysosomes, les corps multivésiculaires et les vacuoles hétérophagiques impliqués dans la résorption du matériel endocyté (corps résiduels des spermatides, cellules germinales en dégénérescence) sont répartis alternativement au pôle basale, dans la région périnucléaire, et au pôle apical de la cellule. (DE KRESTSER D.M., KERR J.B., 1988), (RITZEN E.M., HANSONN V., FRENCH F.S., 1998.).

3.2. ROLE DE CELLULES SERTOLI :

3.2.1. Rôle de structure :

Les cellules de Sertoli enveloppent les cellules germinales en développement et constituent un support physique, type "échafaudage", permettant le maintien des cellules germinales dans le compartiment albuminal. Elles participent également à la constitution de la matrice extracellulaire en entraînant la formation de jonctions

cellulaires spécialisées, et maintiennent l'architecture de l'épithélium séminifère (Endocr Rev, 2004). (Figure : 1.11).

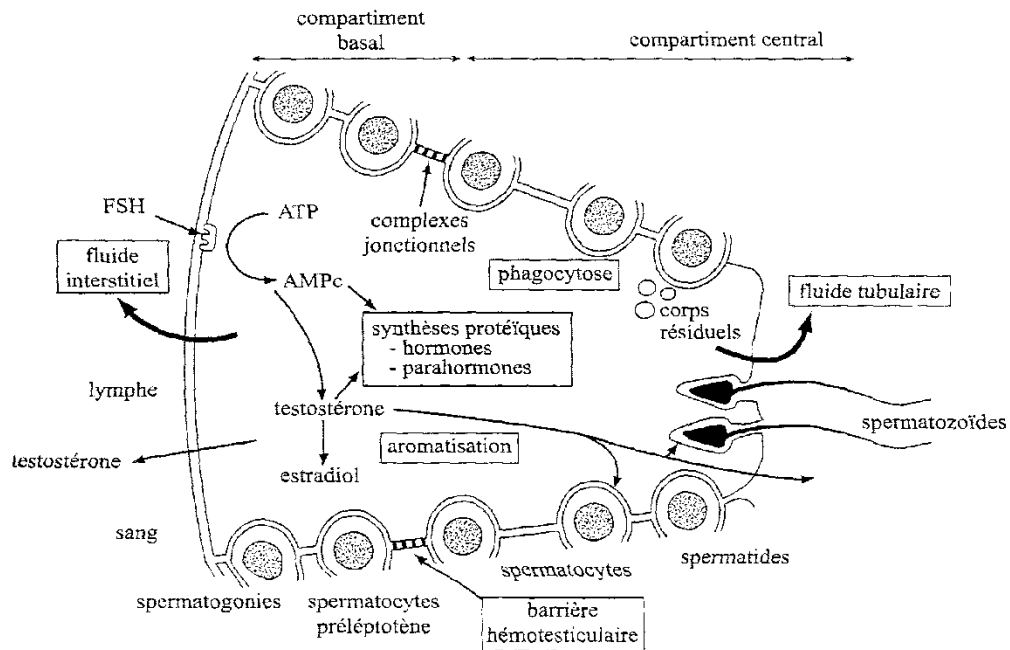


FIGURE : 1.11

Schéma représentatif des différentes fonctions des cellules de Sertoli (Dadoune et Demoulin, 2001).

3.2.2. Rôle dans la barrière hémato-testiculaire :

Le contact entre les faces basolatérales des cellules de Sertoli forme un complexe de jonctions continues essentiellement composé de jonctions serrées. Au niveau du tiers basal de l'épithélium séminifère, elles créent une véritable barrière avec le flux sanguin : c'est la barrière hémato-testiculaire (Wong, C.H. and C.Y. Cheng 2005). (Pelletier, R.M. and S.W. Byers 1992). La mise en place des jonctions serrées formant la barrière hémato-testiculaire permet de maintenir un environnement spécialisé et adéquat pour assurer le développement des cellules germinales. En conséquence, les cellules de Sertoli sont dans l'obligation de délivrer un ensemble de molécules nécessaires à la croissance et à la différenciation des cellules germinales (Petersen, C. and O. Soder 2006). Les substances provenant des espaces interstitiels passent donc obligatoirement par le cytoplasme des cellules de Sertoli. Cette barrière est perméable à l'eau, aux acides aminés, aux ions et aux sucres. Elle empêche le

passage des grosses molécules hydrophiles comme les protéines. Par la mise en jeu d'un mécanisme de diffusion facilitée, elle permet la pénétration intra-tubulaire des stéroïdes. La barrière hémato-testiculaire joue donc deux rôles : elle contrôle le transit des composants du sang vers le compartiment albuminal, et elle protège l'organisme des réactions immunitaires que pourraient induire les cellules germinales, porteuses d'antigènes spécifiques. Cette notion est importante, car le système immunitaire général ne tolère pas les antigènes des spermatozoïdes, et peut alors développer des anticorps anti-spermatiques pouvant être responsables d'une orchite (inflammation des testicules) auto-allergique, et donc d'une stérilité (Mital, P., B.T. Hinton, and J.M. Dufour 2011).

3.2.3. Rôle dans la phagocytose et la pinocytose :

Les cellules de Sertoli sont capables de phagocytose, et interviennent dans l'élimination des cellules germinales en dégénérescence lors de la spermatogenèse (Nakanishi, Y. and A. Shiratsuchi, 2004). Telles que les corps résiduels issus des spermatozoïdes lors de la spermiation (Kerr, J.B. and D.M. de Kretser 1974). De plus, elles sont capables de pinocytose ou d'endocytose au niveau apical. Enfin, elles suppriment les complexes de jonctions qui sont sans cesse renouvelés ;

3.2.4. Rôle dans le mouvement des cellules germinales et dans la Spermiation :

Les cellules de Sertoli jouent un rôle dans le mouvement des cellules germinales en développement, ainsi que dans le relargage des spermatides matures de l'épithélium séminifère dans la lumière du tube (spermiation). Par des modifications au niveau de leur cytoplasme, elles vont promouvoir l'encapsidation individuelle des spermatides par des processus cytoplasmiques, l'expulsion des spermatides allongées des cryptes Sertoliennes dans la lumière du tube, le relargage des têtes de spermatides de la région apicale des cellules de Sertoli, le détachement, et la rétention des spermatozoïdes (Lui, W.Y., et al. 2003).

3. 2.5. Rôles sécrétoires :

Les cellules de Sertoli possèdent une activité de sécrétion essentielle au bon déroulement de la spermatogenèse, qui leur permet de communiquer directement et

simultanément avec les autres cellules, leur conférant un rôle prépondérant dans le contrôle de l'activité de l'épithélium séminifère. Les cellules de Sertoli sécrètent notamment le fluide testiculaire, des nutriments, des protéines ainsi que différents facteurs de croissance (Mruk, D.D. and C.Y. 2004).

3.2.6. Fluide testiculaire :

Il joue un rôle important dans la distribution des éléments nutritifs aux cellules germinales en maturation, dans le relargage des spermatozoïdes et dans le transport des facteurs régulateurs enrôlés dans la communication entre les deux parties du tube séminifère. Il permet l'acheminement des spermatozoïdes du tube séminifère vers le *rete testis*, les canaux efférents et l'épididyme.

3.2.7. Nutriments :

Les prolongements cytoplasmiques des cellules de Sertoli apportent des nutriments (acides aminés, glucides, lipides, vitamines et ions métalliques) aux cellules germinales en développement, isolées par les jonctions serrées (Mruk, D.D. and C.Y. 2004). Le lactate est le substrat énergétique le plus utilisé par les cellules germinales. Pour cela, les cellules de Sertoli captent le glucose dans le sang, le transforment en pyruvate par glycolyse, puis en lactate grâce à une enzyme spécifique : le lactate déshydrogénase (Boussouar, F. and M. Benahmed 2004.). Elles assurent également le transport des déchets métaboliques vers les systèmes vasculaires sanguins et lymphatiques entourant les tubes séminifères.

3.2.8. Protéines et facteurs de croissance :

Les cellules de Sertoli sont les cellules pivots autour desquelles s'organise toute l'activité fonctionnelle du testicule. Elles synthétisent environ soixante protéines différentes nécessaires à la spermatogenèse (Petersen, C. and O. Soder 2006), (Jegou, B., 1993). L'ABP (*androgen binding protein*) fut la première à être caractérisée, permettant le transport de la testostérone depuis la partie basale vers les cellules germinales (Hagenas, L., et al. 1975). Les protéines sécrétées par les cellules de Sertoli peuvent être regroupées en quatre grandes classes :

- ❖ Les protéines de transport et de liaison sont responsables de l'acheminement de nutriments, vitamines et hormones vers les cellules germinales. Parmi

celles-ci, on peut citer des protéines liant les métaux (transferrine, ceruloplasmine), les lipides (clusterine, saposine) ou les hormones (protéines de liaison aux androgènes ou à l'acide rétinoïque) (Forti, G., et al.1989). (Griswold, M.D.1988).

- ❖ Les protéases (cathepsine-D, -L et -S, métalloprotéases) et inhibiteurs de protéases (cystatin C) jouent un rôle dans les processus de remodelage tissulaire, au cours de la spermiation par exemple, ou nécessaires à la migration des cellules germinales vers la lumière du tube séminifère. Pour cela, les protéases digèreraient les complexes de jonctions formées entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales (Chung, S.S., et al. 1998).
- ❖ Les composants de la membrane basale, tels que le collagène et la laminine (Davis, C.M., et al.1990 contribuent à l'intégrité de la structure de l'épithélium séminifère (Mruk, D.D. and C.Y.2004).
- ❖ Les facteurs de croissance et autres facteurs de régulation cellulaire incluent les facteurs de croissance transformant, les interleukines, le MIS (*Müllerian inhibiting substance*) et l'inhibine. Certains d'entre eux sont capables de contrôler la prolifération des spermatogonies ainsi que les productions hormonales (Mruk, D.D. and C.Y.2004). En effet, une régulation mettant en œuvre l'inhibine, l'activine et la follistatine permet d'interférer sur le niveau de FSH (de Kretser, D.M., et al- 2004). (Welt, C., et al 2002).
- ❖ L'inhibine B est l'isoforme majeure sécrétée chez le mâle, principalement par les cellules de Sertoli en réponse à la FSH. La concentration de cette hormone constitue un indicateur de l'état de la spermatogenèse. Lorsque le nombre de spermatozoïdes est élevé, la sécrétion d'inhibine augmente, réprimant directement la synthèse/libération de FSH par l'adénohypophyse, et inversement. La synthèse d'inhibine B serait également dépendante du nombre de cellules de Sertoli présentes ;

Les différentes isoformes d'activine dont l'activine A produite par les cellules de Sertoli, ont la capacité de stimuler la sécrétion de FSH au niveau de l'adénohypophyse ; La follistatine est synthétisée par les cellules de Sertoli, les cellules germinales et les cellules pituitaires. Elle est capable de se lier à l'activine, et de neutraliser ses effets en prévenant sa fixation au récepteur. De ce fait, la follistatine est capable d'inhiber la sécrétion de FSH par les cellules hypophysaires.

4. BARRIERE HEMATO-TESTICULAIRE :**4.1. SON EXISTENCE :**

Les jonctions serrées, disposées entre les cellules de Sertoli, constituent la composante structurale essentielle de la barrière hémato-testiculaire. Cependant d'autres structures sont également impliquées : l'endothélium et la lame basale des capillaires sanguins et les cellules myoïdes (gaine périvitulaire) dont les espaces intercellulaires assurent la diffusion des molécules de taille réduite. Les jonctions serrées sont particulièrement stables. (THIBAUT., LAVASSEUR, 1991).

4.2. SON ROLE :**4.2.1. MODIFICATIONS STRUCTURALES AU COURS****DE LA MEIOSE :**

Quand se forment les spermatozoïdes, la barrière s'ouvre et se referme derrière eux. De plus, les études ultrastructurales suggèrent que, vers la fin, en stade leptotène, une deuxième série de jonctions se forme à l'extérieur des spermatozoïdes sorte que les cellules au stade pachytène se trouvent dans un compartiment intermédiaire. Les jonctions internes doivent ensuite s'ouvrir pour permettre le passage du stade suivant dans le compartiment central. La signification physiologique de cette Compartmentalisation n'est pas connue. (THIBAUT., LAVASSEUR, 1991).

4.2.2. REGULATION DU TRANSPORT DES HORMONES :

Outre son rôle dans la diffusion facilitée de la testostérone, la barrière régule le mouvement d'hormones peptidiques comme l'inhibine et les gonadotropines.

Alors qu'elle assure le maintien d'une concentration élevée d'inhibine dans les tubes séminifères, elle exclut totalement FSH et LH de liquide tubulaire.

La fraction active de l'inhibine qui module la sécrétion de FSH au niveau de l'hypophyse transit vraisemblablement par la base des cellules de Sertoli et les lymphatiques.

L'ABP ne paraît pas avoir d'effet sur le passage et l'accumulation des androgènes dans les tubes séminifères mais pourrait plutôt agir en réduisant la concentration des stéroïdes libres autour des cellules germinales. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

4.2.3. PROTECTION IMMUNITAIRE :

La barrière empêche la reconnaissance par le système immunitaire de l'organisme des protéines spécifiques de surface qui apparaissent sur les cellules germinales, dès le stade pachytène moyen. Si ces cellules sont introduites dans l'organisme par injection dans le sang avec des adjuvants appropriés ou dans les lymphatiques, on observe une réponse auto-immune. Cependant, les anticorps ne réagissent pas avec les cellules germinales au-delà du stade de leptotène car la barrière interdit leur diffusion. Le moindre traumatisme du testicule, chez un sujet immunisé, entraîne une réaction plus intense que la normale en relation avec l'entrée des anticorps circulants dans le tube. Le rete testis semble être un point de moindre résistance de la barrière immunologique à partir duquel se développe l'orchite allergique induite expérimentalement (SETCHELLB.P., 1984), (SETCHELLB.P., BROOKS D.E., 1988).

B : TESTICULE ENDOCRINE :

Les espaces compris entre les tubes séminifères sont occupés par du tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques et en nerfs, au sein duquel sont répartis des petits amas de cellules interstitielles ou cellules de Leydig et diverses cellules libres (fibroblastes, macrophages, lymphocytes, mastocytes). (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

Le réseau lymphatique des espaces interstitiels est particulièrement développé chez les rongeurs. Chez les gros mammifères (Taureau, Bœuf, éléphant, Singe, Homme) l'association entre cellules de Leydig et vaisseaux sanguins et lymphatiques est moins nette. (THIBAUT., LEVASSEUR, 1991).

Les espaces interstitiels contiennent un nombre appréciable de macrophages et de mastocytes.

- Les macrophages jouent un rôle primordial dans la régulation de la fonction endocrine des cellules de Leydig. En effet, ces cellules via la sécrétion de cytokines (ex. IL-1, TNF- α) sont capables d'inhiber la synthèse des stéroïdes

et d'intervenir dans le contrôle de la prolifération et le développement des cellules de Leydig. (Hales, D.B., 2002.). Les macrophages phagocytent également les cellules de Leydig qui dégènèrent ;

- Des artérioles et un grand nombre de capillaires délivrent les facteurs de régulations endocrines, en particulier la FSH et la LH, aux cellules cibles du testicule. Enfin, le tissu interstitiel contient des fibroblastes (Christensen, A.K. and D.W. Fawcett 1966). (Neaves, W.B. 1975).

1. HISTOLOGIE :

1.1. CELLULES DE LEYDIG :

Les cellules de Leydig sont des cellules polyédriques groupées par petits amas dans le tissu conjonctif lâche entourant les tubes séminifères à l'intérieur des lobules. Elle sont en rapport avec de nombreux capillaires sanguins dans lesquels elles déversent leur produit de sécrétion » (Ooirier, 1970). (Figure : 1.12)

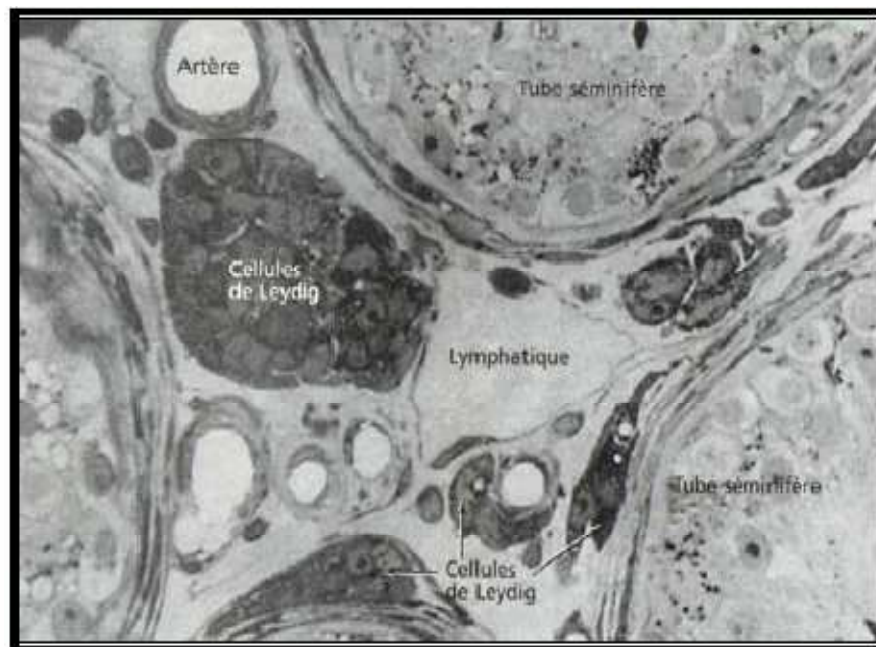


Figure : 1.12

Le tissu interstitiel.(Jean Pierre Siffroi, 2001).

Le noyau rond, en position excentrée contient de volumineux nucléoles. Le cytoplasme est riche en citernes de réticulum endoplasmique lisse. Les mitochondries de taille variable et peu nombreuses sont garnies de crêtes généralement lamellaires. Les enclaves lipidiques sont abondantes dans le cytoplasme des cellules matures. Des cristaux (cristalloïdes de Reinke) sont caractéristiques des cellules de Leydig humaines. Leur présence peut être considérée comme un signe d'activité fonctionnelle. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

Le système microtubulaire semble jouer un rôle dans la régulation de la stéroidogénèse. L'induction in vitro de la stéroidogénèse dans les lignées de cellules de Leydig tumorales s'accompagne du développement des microtubules. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

Chez les animaux à reproduction saisonnière, les cellules de Leydig ne présentent un aspect caractéristique de cellules fonctionnelles que durant la saison de reproduction. En dehors de cette période, elles apparaissent dédifférenciées. (THIBAULT., LEVASSEUR, 1991).

Le nombre et le volume des cellules interstitielles sont très variables selon les espèces. Ainsi ces cellules sont très abondantes chez le Verrat, le Cheval et l'Ane, moins nombreuses chez le Chien et le Chat, assez rares chez le Taureau, le Bélier et surtout chez le Rat, le Cobaye et le Lapin (Sainton, 1952).

2. HISTOPHYSIOLOGIE :

Les hormones testiculaires sont essentiellement synthétisées dans les cellules de Leydig. La glande interstitielle est capable d'élaborer des androgènes, des œstrogènes et peut-être l'inhibine (Gallagher (1929), Laqueur (1935), Simonnet (1941), Lesbouyries (1949), Girod (1969) Eik-Nes (1970, 1975), Hafez (1974).

2.1. BIOSYNTHESE DES HORMONES TESTICULAIRES :

2.1.1. La biosyntheses des hormones stéroïdes :

Le cholestérol: est le précurseur communes à toutes ces hormones, IL est transformée de façon d'autant plus poussée que l'équipement enzymatique des cellules endocrines est plus important.

Les étapes intermédiaires de la transformation du cholestérol peuvent se dérouler, à un stade plus ou moins avancé. Les produits de ces étapes sont

Appelées hormones faibles car elles ne s'expriment généralement pas; on comprend ainsi que chaque sexe possède les hormones faibles du sexe opposé. Seules les cellules spécifiques de chaque glande possèdent les enzymes permettant la synthèse des produits finaux ou hormones fortes, actives dans la glande qui possède les récepteurs hormonaux appropriés. (OZIL. LANCEAU.1988). (figure 1.13).

Les étapes de stéroïdogénèse:

- une partie commune à toutes les glandes du groupe, où se déroule la transformation du cholestérol en 17- α -hydroxyprogestérone;
- une partie spécifique aux glandes surrénales, où sont produites l'aldostérone et le cortisol, hormones fortes des glandes surrénales;
- une partie commune aux ovaires et aux testicules, où sont produites à la fois l'androstènedione, androgène faible et l'œstrone, œstrogène faible;
- une partie spécifique aux testicules, où l'androstènedione évolue en testostérone, androgène fort ;

La testostérone appartient au groupe des androgènes, elle est sécrétée par les cellules du tissu interstitiel, ou cellules de Leydig, du testicule. Elle contrôle la croissance et la fonction sexuelle mâle. (OZIL. LANCEAU.1988).

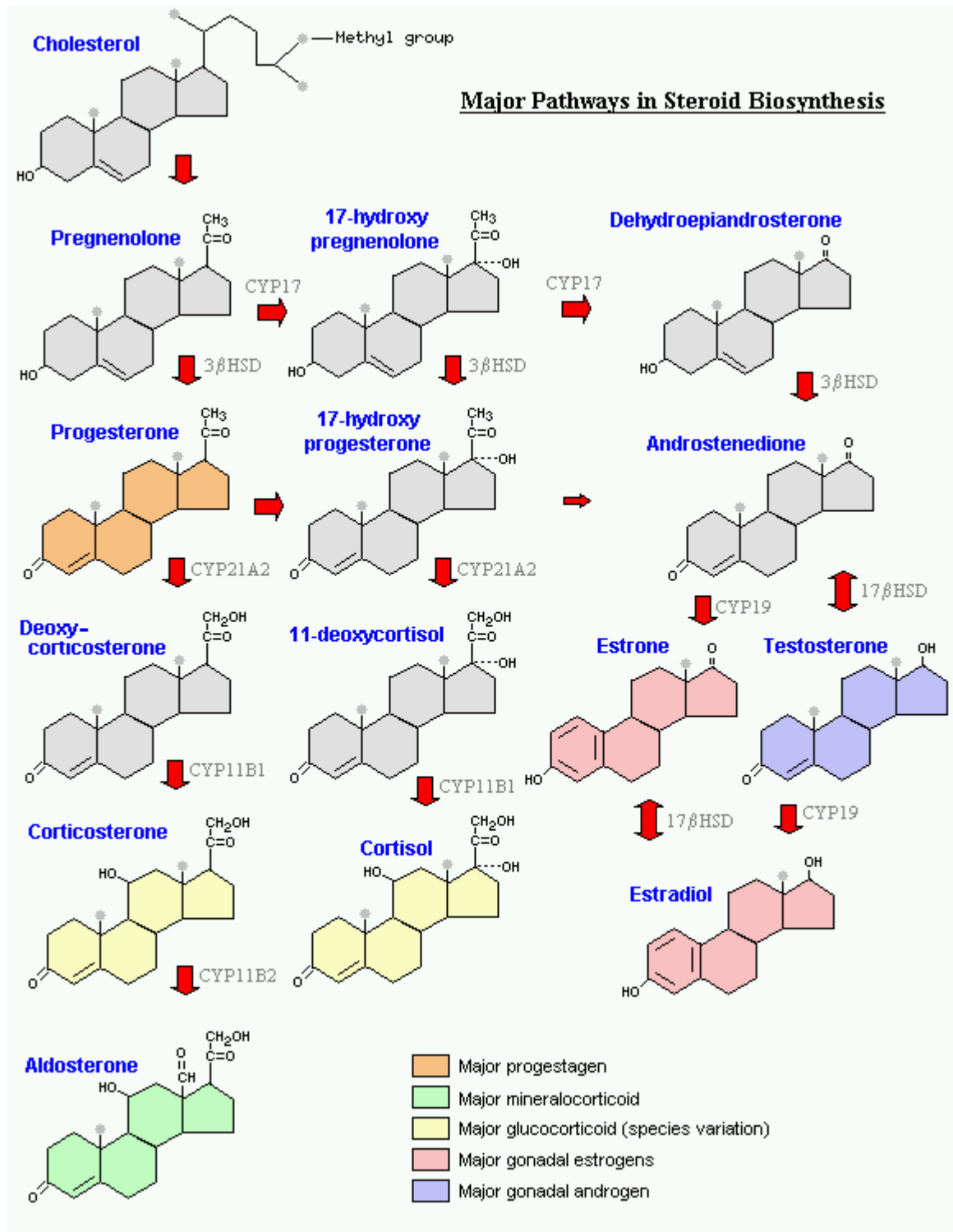


Figure 1.13: la stéroïdogénèse

2.2. L'ACTION DE LA TESTOSTÉRONE SUR LA FONCTION SEXUELLE :

La testostérone contrôle:

- ✓ la différenciation de type mâle sur les organes génitaux embryonnaires
- ✓ la spermatogenèse par action direct sur les tubes séminifères et la maturation épидидymaire des spermatozoïdes
- ✓ l'activité sécrétrice des glandes annexes chez le mâle.

En outre, la testostérone détermine le comportement sexuel mâle et le développement des caractères sexuels secondaires du mâle. Enfin, elle exerce UN rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus pour la sécrétion de GnRH et sur l'antéhypophyse pour la sécrétion de LH. (OZIL. LANCEAU.1988).

2.3. D'AUTRES HORMONES OU NEUROMÉDIATEURS :

La cellule de Leyding synthétise et libère :

- ❖ De l'IGF-1 et sa protéine porteuse (IGF1-BP),
- ❖ De l'ocytocine et de la vasopressine,
- ❖ Des peptides opioïdes

CHAPITRE 2 :

CONTROLE HORMONAL DE LA SPERMATOGENESE

L'existence et le rôle de l'axe cérébro-testiculaire (ou axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire) ont été suspectés dès le début du siècle, par l'étude de syndromes humains qui associaient des troubles génitaux à des troubles métaboliques, et ont été confirmés expérimentalement. En 1909, Cushing réalisait l'hypophysectomie d'un chien et constatait, entre autres symptômes, l'arrêt des fonctions gonadiques. (Figure : 2.1)

Les fonctions gonadiques sont principalement régularées par des interactions endocriniennes entre l'hypothalamus, l'hypophyse, les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig. Ces interactions constituent l'axe cérébro-testiculaire. La représente la succession des phénomènes qui forment cet axe (Amory, J.K. and W.J. Bremner, 2003. Vadakkadath Meethal, S. and C.S. Atwood 2005). L'hypothalamus sécrète la GnRH qui est transportée jusqu'à l'adénohypophyse par le sang circulant dans le système porte hypophysaire

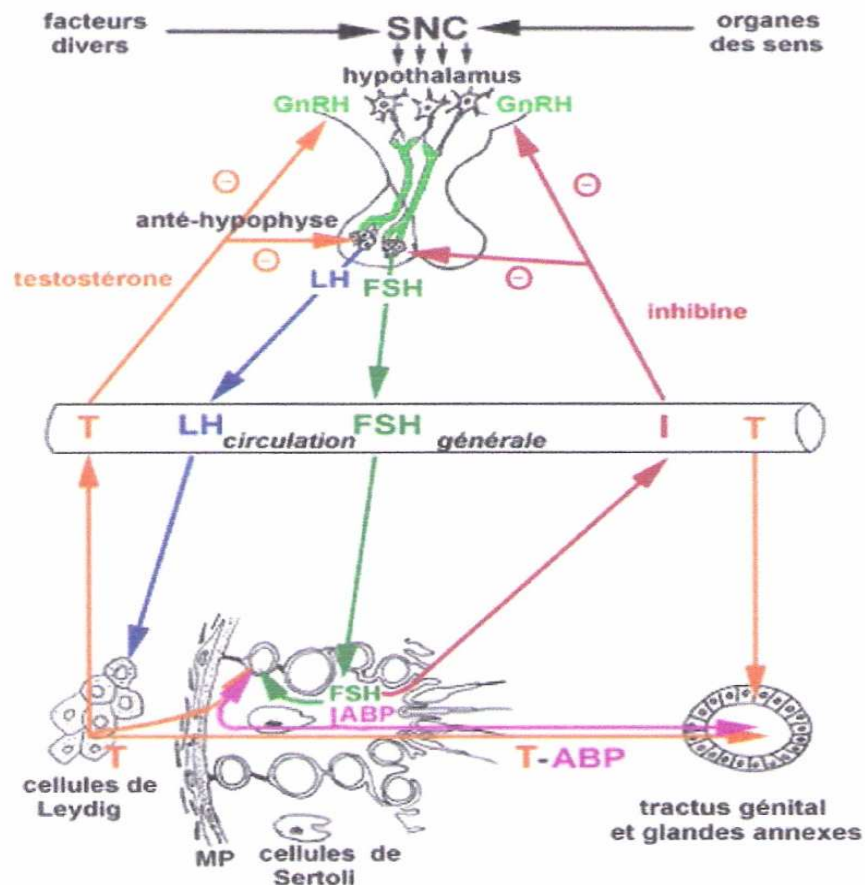


FIGURE : 2.1: *Contrôle neuroendocrinien de la spermatogenèse*
(Albert et Jean, 2001).

A. GnRH :

La gonadolibérine (GnRH ou LHRH). En phase de repos, cette hormone est libérée de façon pulsatile toutes les 30 à 120 minutes, par les neurones du noyau arqué ou de l'aire pré-optique hypothalamique, en fonction de l'espèce. Son récepteur est exprimé par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure. Il appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, liés à des protéines G. Sa stimulation par la GnRH induit une augmentation de la transcription de son propre gène, et des gènes codant pour les hormones FSH et LH

La liaison de la GnRH aux cellules hypophysaires entraîne la libération de FSH et de LH dans la circulation générale ;

- ❖ La LH se lie spécifiquement aux cellules interstitielles et les stimule pour qu'elles sécrètent la testostérone (et faiblement des œstrogènes). Les grappes de cellules interstitielles, contiennent de nombreux vaisseaux lymphatiques, qui contribuent à la forte concentration locale de testostérone dont bénéficient les tubes séminifères contournés. Le taux de testostérone local est le facteur qui déclenche finalement la spermatogenèse. La testostérone qui entre dans la circulation sanguine produit également plusieurs effets dans d'autres régions de l'organisme.

La FSH stimule la spermatogenèse dans les testicules, mais n'influence toutefois pas directement les cellules germinales. En effet, elle agit sur les cellules de Sertoli qui sécrètent alors l'ABP. L'ABP se lie à la testostérone et permet le maintien d'une concentration élevée de cette hormone dans les tubes séminifères contournés. La testostérone va se lier aux AR localisés au niveau des cellules de Sertoli et favoriser la poursuite de la méiose et de la spermatogenèse. La FSH contribue donc à rendre les cellules réceptives aux effets stimulateurs de la testostérone ;

- ❖ L'hypothalamus et l'adénohypophyse peuvent subir l'action inhibitrice de certains facteurs présents dans le sang, dont l'inhibine ou les hormones gonadiques. En effet, ces dernières peuvent moduler la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH, à la fois en diminuant la synthèse/sécrétion de la GnRH par l'hypothalamus, et/ou en affectant la capacité de la GnRH à stimuler la synthèse/sécrétion des gonadotrophines par l'adénohypophyse

(Tilbrook, A.J. and I.J. Clarke 2001). Ainsi, la testostérone sécrétée par les cellules de Leyding est capable d'exercer un rétrocontrôle inhibiteur sur l'hypothalamus. Ce rétrocontrôle régule à la baisse la sécrétion hypothalamique de GnRH, ce qui conduit à une réduction de la libération de FSH et de LH (Matsumoto, A.M. and W.J. Bremner. 1984). L'œstradiol régule également la sécrétion et l'action de la GnRH. Elle agit au niveau de l'hypothalamus pour inhiber la sécrétion de GnRH, et au niveau de l'adénohypophyse pour inhiber les réponses à la GnRH (Hayes, F.J., et al. 2000). Enfin, l'œstradiol comme la testostérone est capable d'inhiber directement la libération de LH par l'adénohypophyse, (Sheckter, C.B., A.M. Matsumoto, and W.J. Bremner 1989). (Nett, T.M., et al. 2002).

En conclusion, la régulation hormonale de la spermatogenèse et de la production d'androgènes testiculaires peut être interprétée, en première analyse, comme résultant d'un contrôle exercé par l'hypophyse et les gonades. En réalité, on constate que les schémas régulateurs sont plus complexes : d'une part, du fait de l'existence de mécanismes indépendants du système hypothalamohypophysaire, impliquant le testicule lui-même, et d'autre part, du fait des rétrocontrôles qui s'exercent sur le système hypothalamohypophysaire.

B. Contrôle par les hormones :

B.1. FSH :

Dans le testicule, les récepteurs de la FSH sont localisés exclusivement sur les cellules de Sertoli. Cette Hormone est le stimulant majeur de la croissance des tubes séminifères au cours du développement.

L'importance de la FSH dans l'initiation de la spermatogenèse à la puberté est largement reconnue, et cette gonadotrophine agirait en synergie avec la testostérone (Ganguly et al. 1994).

La FSH agit sur ces cellules cibles, stimulant la spermatogenèse. Précisément, son intervention au niveau du récepteur active la protéine CREB (cAMP-réponse élément binding), qui initie à son tour la transcription de gènes essentiels à la différenciation des cellules germinales au niveau de la cellule de Sertoli (Walker, W.H., L. Fucci, and J.F. Habener 1995). Parmi ces gènes se trouvent les proto-oncogènes *c-fos* et *jun-B*, l' *α -inhibine*, et l'*abp* dont les produits vont agir sur les cellules germinales (Walker, W.H., L. Fucci, and J.F. Habener 1995). Ainsi que d'autres gènes dont *Fabp5*, *Tesc*,

Scara5, et *Aqp5* (Abel, M.H., et al. 2009). La FSH est essentielle au maintien de la taille testiculaire, du volume des tubes séminifères, ainsi que du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité (Dierich, A., et al, 1998. Sairam, M.R. and H. Krishnamurthy 2001).

Enfin, une récente étude de mutagenèse a établi les effets directs de la FSH sur la spermatogenèse, démontrant : son rôle principal dans le contrôle du nombre de cellules de Sertoli (O'Shaughnessy, P.J., et al.2009). Son implication dans l'augmentation du nombre de spermatogonies et l'entrée de ces cellules en méiose ; et son absence d'effet direct dans l'achèvement de la méiose (O'Shaughnessy, P.J., et al. 2010).

B.2. LH :

La LH (récepteurs présents au niveau des cellules de Leydig) joue également un rôle important dans la maturation sexuelle mâle et la fertilité. Un exemple clinique a démontré que l'hypogonadisme d'un homme de 30 ans, relié à un retard de puberté et à une infertilité, était corrélé à une absence de LH circulante. Cet homme présentait une mutation anti-sens sur le gène codant pour la sous-unité β de la LH, mutation qui abroge l'hétérodimérisation et la sécrétion de cette hormone. Un traitement par l'hCG (hormone chorionique gonadotrope) a finalement permis l'augmentation du taux de testostérone circulante, provoquant une virilisation associée à une concentration normale des spermatozoïdes (Beckers, A., 2007.). Par ailleurs, il a été rapporté que l'inactivation complète du récepteur à la LH chez des patients induisait des dysfonctionnements testiculaires comme les pseudohermaphrodismes, associés à une hypoplasie des cellules de Leydig (Kremer, H., et al. 1995).

Les souris n'exprimant pas de LH fonctionnelle présentent un hypogonadisme et une infertilité (Ma, X., et al.2004). L'inactivation du gène codant pour le récepteur à la LH (LHRKO) conduit quant à lui, à un arrêt de la spermatogenèse au niveau des spermatides rondes, à une cryptorchidie (absence de l'un des deux testicules dans le scrotum) et à une atrophie des organes sexuels (Pakarainen, T., et al.2005). Toutefois, le nombre de cellules de Sertoli reste le même que celui des souris "sauvages", bien que le nombre de spermatocytes tardifs soit diminué, le nombre de spermatides rondes soit dramatiquement bas et les spermatides allongées absentes.

Les actions de la LH relayée par la testostérone seraient donc nécessaires à l'achèvement de la spermatogenèse (Lei, Z.M., et al.2004).

B.3. La testostérone :

Les récepteurs aux androgènes (AR) sont présents dans les cellules de Leydig, les cellules péricubulaires et les cellules de Sertoli. Il est connu que la testostérone intervient dans le maintien de la spermatogenèse, cependant les mécanismes par lesquels elle agit ne sont pas encore définis.

En effet, la réduction du taux de testostérone testiculaire après hypophysectomie, l'administration d'anti-androgènes ou la destruction des cellules de Leydig sont responsables du détachement des spermatides en développement de la cellule de Sertoli, et de l'arrêt de la spermatogenèse au cours du processus de la méiose ou de la spermiogenèse chez le rat (Walker, W.H.2010).

Le fait que les souris invalidées pour l'AR spécifiquement au niveau des cellules de Sertoli soient infertiles, suggère que le rôle de la testostérone dans la spermatogenèse est relayé par les cellules de Sertoli (Wang, R.S., et al, 2009.). Par ailleurs, ces études ont révélé que l'AR est nécessaire au maintien de l'intégrité des complexes de jonction qui composent la barrière

hémato-testiculaire (Meng, J., et al. 2005). (Wang, R.S., et al.2006). Des conclusions analogues ont été obtenues par déplétion en testostérone chez les rats (Sharpe, R.M., et al. 1994). Un mécanisme a été proposé pour expliquer ce phénomène : la disparition de la testostérone provoquerait des changements dans l'adhésion entre les cellules de Sertoli et les spermatides associées (O'Donnell, L., et al. 1996). Conséquents à des modifications au niveau des composants intracellulaires des cellules de Sertoli : l'actine et la vinculine (Zirkin, B.R., 1998).

La perte d'adhésion empêcherait donc la maturation nécessaire à la spermatogenèse. Ceci souligne donc le rôle majeur de la testostérone dans la progression de la spermatogenèse et l'achèvement de la méiose (Wang, R.S., et al Wang, R.S., et al.2009).

B.4.L'œstradiol :

- Ce stéroïde est considéré comme un nouveau régulateur local de la spermatogenèse (Bilinska, B., et al. 2006). (Carreau, S., et al. 2003). L'importance de cette hormone dans le maintien des fonctions testiculaires a été illustrée par de nombreuses expériences, qui se répartissent en trois catégories :
- la localisation de l'aromatase et du récepteur cible des oestrogènes (ER- α et ER- β) dans les tissus de l'appareil génital mâle ;
- l'analyse des phénotypes des testicules chez les souris transgéniques déficientes en aromatase, ER- α et/ou ER- β .
- l'étude des effets de produits chimiques aux propriétés oestrogéniques sur la reproduction masculine (Akingbemi, B.T. 2005).

De récentes études ont démontré que l'aromatase tout comme les ER sont exprimés par les cellules germinales dont les spermatocytes, les spermatides, et les cellules de Leydig et de Sertoli (Carreau, S., C. de Vienne, and I. Galeraud-Denis2008). Ceci suggère que les cellules présentes dans l'épithélium séminifère sont capables de produire des oestrogènes à partir de testostérone afin de réguler la spermatogenèse (Carreau, S. and R.A. Hess2010).

Les souris déficientes en ER α présentent de sévères atteintes de la spermatogenèse, et sont infertiles. La dégénérescence progressive du tissu testiculaire, la dilatation des tubes séminifères, l'augmentation du niveau de testostérone plasmatique et l'apparition de problèmes dans le comportement sexuel, représentent les conséquences d'une telle mutation (Eddy, E.M., et al. 1999). L'invalidation du gène *Cyp19* codant pour l'aromatase entraîne aussi des altérations de la spermatogenèse chez les souris adultes, notamment des arrêts de la spermatogenèse en parallèle à une augmentation de l'apoptose, se traduisant par une diminution du nombre de spermatides (Robertson, K.M., et al. 2001).

Ces observations suggèrent un rôle pivot des oestrogènes lors de la spermatogenèse, et il est maintenant clairement admis qu'ils peuvent influencer la prolifération, la différenciation et la fonction des cellules testiculaires (Carreau, S. and R.A. Hess 2010).

B.5. La prolactine :

Des taux élevés de PRL ont pour conséquence une infertilité chez l'homme (Micic, S., et al, 1982). (Krause, W., 1978). D'autre part, les cellules de Sertoli expriment les récepteurs à la PRL (Guillaumot, P. and M. Benahmed 1999). Et la fixation de celle-ci stimule leur croissance, la sécrétion de lactate et la synthèse de nombreuses protéines nécessaires à la spermatogenèse (Scarabelli, L., et al 2003).

C. Régulation paracrine ou contrôle local :**1. L'androgène binding protéine :**

L'ABP est produite dans les tubes séminifères par les cellules de Sertoli, puis sécrétée dans le fluide interstitiel et le fluide des tubes séminifères (Danzo, B.J. and B.C. Eller, 1985). Elle possède une grande affinité pour la testostérone et la dihydro-testostérone (DHT). Cette protéine intervient dans le transport et la distribution de ces androgènes au niveau du testicule. La testostérone, synthétisée dans le compartiment interstitiel, peut ainsi être transportée de façon spécifique et agir au niveau des cellules germinales, capables de lier les complexes testostérone-ABP.

2. Les cytokines :**2.1. SCF :**

Le SCF (*stem cell factor*) est synthétisé et sécrété par les cellules somatiques, dont la nécessité au bon déroulement de la spermatogenèse a été clairement établie (Loveland, K.L. and S. Schlatt 1997). Son récepteur c-kit est présent sur la membrane des cellules germinales (Yoshinaga, K., et al. 1991). Des expériences sur des rongeurs ont permis de mettre en évidence que le système SCF/c-kit est un système pivot pour la différenciation des spermatogonies (Tajima, Y., et al 1994). (Ashman, L.K., 1999). Ainsi que pour leur survie et prolifération (Allard, E.K., K.T. Blanchard, and K. Boekelheide 1996). En effet, le blocage de l'interaction SCF/c-kit *in vivo* augmente l'apoptose des spermatogonies et des spermatocytes (Sofikitis, N., et al. 2008). D'autre part, il est apparu que le récepteur ckit et le SCF interviennent dans

L'adhésion des cellules de Sertoli avec les spermatocytes (Marziali, G., D. Lazzaro, and V. Sorrentino 1993).

2.2. TNF :

Le TNF semble avoir plusieurs rôles dans les communications cellulaires entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales, intervenant dans l'inhibition de la production de testostérone et d'inhibine, et l'augmentation de facteurs de croissance tels que l'IGFBP3. Il est également responsable de l'augmentation de la production de lactate, contrôle la production de transferrine, et participe au maintien de l'intégrité de la barrière hémato-testiculaire en régulant la synthèse de métallo protéases contrôlant l'ouverture des jonctions serrées (Li, M.W., et al 2006). De plus, il interviendrait dans les interactions avec le système immunitaire et la spermatogenèse (Benahmed, M. 1997).

2.3. IL-1 α :

Des études sur l'interleukine-1 α ont montré qu'elle joue un rôle important dans la synthèse d'ADN des spermatogonies et des cellules méiotiques du rat (Parvinen, M., et al. 1991). (Soder, O., et al. 1991). L'IL-1 α semble aussi impliquée dans le développement des cellules germinales, via le contrôle du métabolisme énergétique (glucose) (Nehar, D., et al. 1998).

3. Les facteurs de croissance :

3.1. Inhibine et activine :

L'inhibine est une substance protidique classée dans le groupe des cybernines : substance autres que les stéroïdes interférant sur le contrôle des gonadotropines hypophysaires et intervenant dans le processus de maturation gamétique ; leur intervention se situerait au niveau des facteurs de liaison des hormones hypophysaires sur les récepteurs gonadiques. L'inhibine sécrétée par les cellules de

Sertoli sous l'action de FSH ; elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la production de FSH par l'antéhypophyse et sont doute aussi en diminuant la synthèse de GnRH hypothalamique. (OZIL. LANCEAU.1988).

Et l'activine module le nombre de spermatogonies et de cellules de Sertoli : les activines présentent un effet stimulateur (de Kretser, D.M., et al. 2004).

3.2. BMP :

Certains membres de la famille TGF-β, tels que les protéines BMP, ont été décrits comme permettant une initiation et un maintien de la spermatogenèse (Zhao, G.Q., et al. 1996). En particulier, BMP-8A et BMP-8P procurent des signaux de survie aux spermatocytes (Sofikitis, N., et al. 2008).

Cette liste n'est pas exhaustive puisque de nombreux facteurs supplémentaires sont impliqués dans le maintien de la spermatogenèse (Sofikitis, N., et al. 2008): régulant la phase de prolifération des spermatogonies (GDNF, LIF, EGF, TGF-β) ; contrôlant la phase de méiose des cellules germinales (TGF-β, EGF) ; intervenant durant la phase de spermiogenèse (EGF) ; et engagés dans les processus de survie et d'apoptose des cellules germinales (LIF, interleukine 4, FGF, TRAIL, TGF-β).(figure : 2.2).

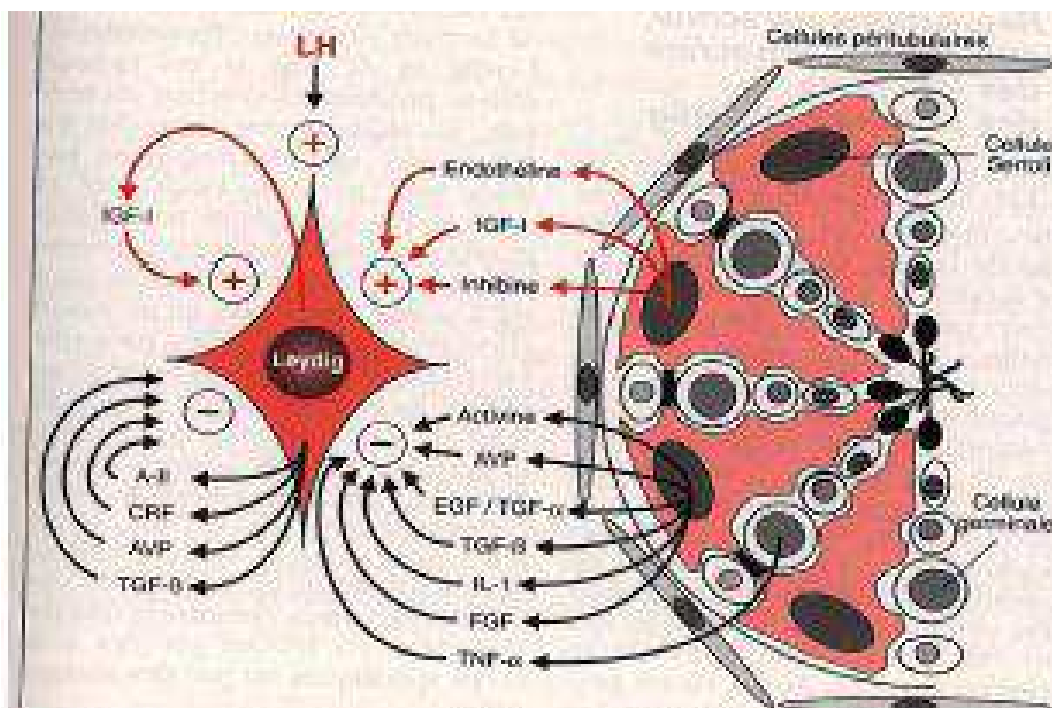


Figure 2.2: contrôle paracrin

CHAPITRE 3 :

LE SPERME

Le sperme ou semence, produit de l'éjaculation, est un liquide physiologique inodore composé de deux fractions : (VAISSAIRE, 1977).

- Des éléments cellulaires ou spermatozoïdes élaborés par les testicules ; (VAISSAIRE, 1977).
- Un milieu liquide ou milieu séminal qui est le produit des sécrétions des glandes annexes du tractus génital. (VAISSAIRE, 1977).

A. LES SPERMATOZOÏDES :

1. Morphologie du spermatozoïde :

- Cellule apte à féconder l'ovule, de forme allongée, pauvre en cytoplasme, comptant un noyau haploïdes et un flagelle Assurant sa mobilité. (VAISSAIRE, 1977).
- Cellule profondément transformée dont le seul rôle est de propulser l'ADN paternel dans l'ovocyte après lui avoir fait franchir les voies génitales femelles et les membranes de l'œuf» (Thibault, 1975).

On distingue (Fig. 3.1) et (tableau 3.1):

- Une tête.
 - un col.
 - une pièce intermédiaire.
 - une pièce principale.
 - une pièce terminale.
- } Flagelle

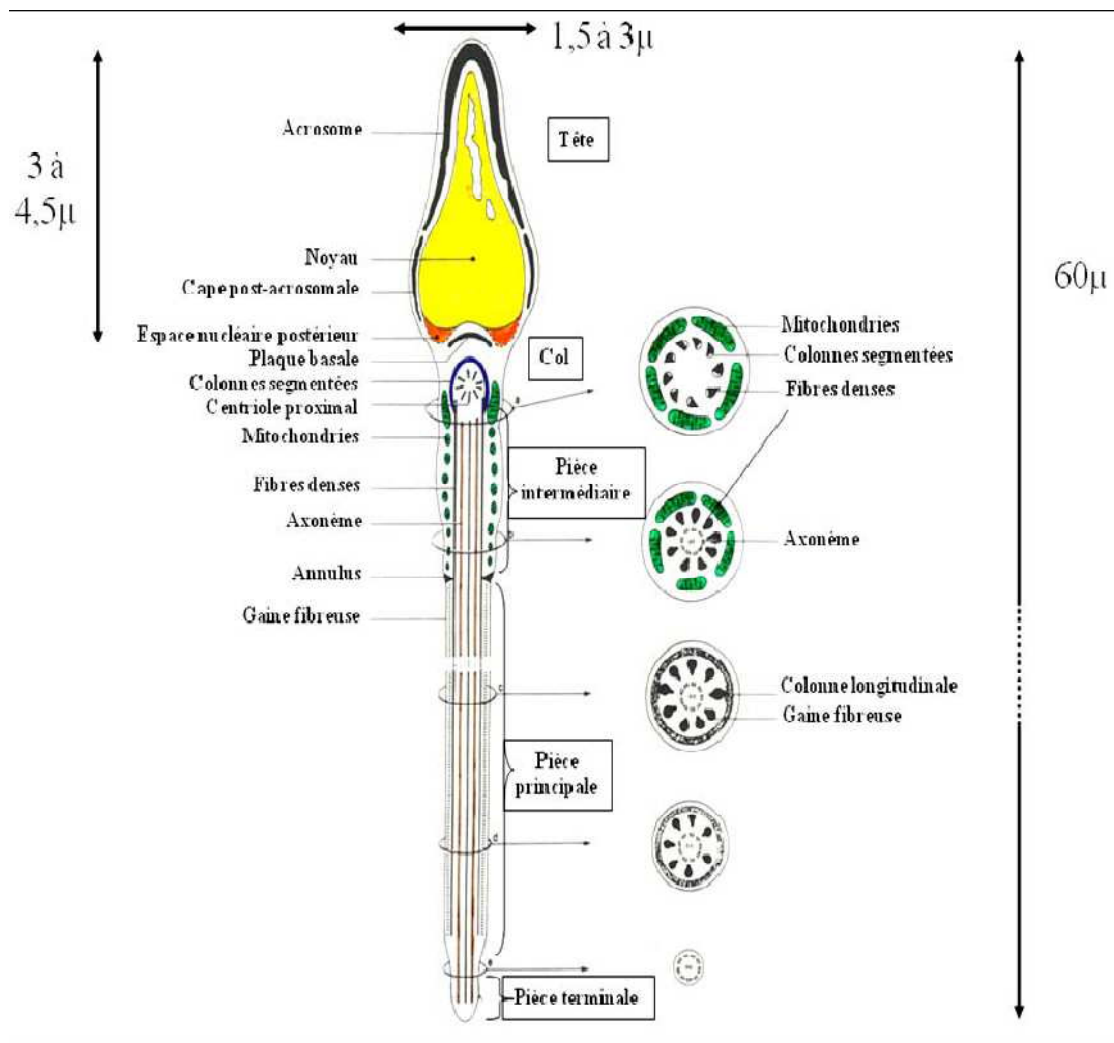


FIGURE 3.1 : Structure d'un spermatozoïde. (Jean Pierre Siffroi, 2001).

1.1. La tête :

La tête qui constitue la partie essentielle a une forme variable avec les espèces. Elle est allongée chez le *Taureau*, en masse chez le *Bélier*, le *Boue* et le *Porc*, piriforme chez les Carnivores et le *Lapin*, Talciforme chez le *Rat*. Son ultra structure comparée a été observée par Burgos (1974); chez le *Taureau*, le *Lapin* par Bernstein (1972) et chez la *Souris* par G.R. Poirier (1975).

La tête comprend le noyau reconvert par acrosome. Blom (1964) a proposé que le terme galeacapitis (anciennement partie apicale du capuchon acrosomique comprenant une membrane externe et une membrane interne formant le perforatorium) ne soit employé qu'à caractériser la membrane externe dans la partie apicale du capuchon acrosomique. Formation

qui est dégagée du reste, de la tête du spermatozoïde, au début de la fécondation. Stackpole (1974) a examiné les membranes du capuchon acrosomique de la Souris.

Le noyau du spermatozoïde est dense. Chez le *Taureau* et le *Lapin*, un corpuscule acrosomique ou corps apical se trouve sur la face dorsale de la partie antérieure (in Thibault, 1969).

1.2. Le col :

Le col contient une plaque basale. Le centriole proximal, 9 fibres denses disposées autour d'un complexe filamenteux axial comprenant 9 paires de tubules périphériques et 1 paire de tubules centraux. Le tout entouré d'une gaine mitochondriale (mitochondries disposées en spirale) elle-même entourée d'une mince couche de cytoplasme. (VAISSAIRE, 1977).

1.3. Le flagelle :

Le flagelle est l'élément moteur du spermatozoïde car les mitochondries assurent les phosphorylations oxydatives du fructose présent dans le liquide séminale fournissant l'énergie nécessaire aux mouvements de la queue, tandis que les structures de l'axonème ont des propriétés contractiles. Ainsi, les microtubules périphériques sont riches en ATPase (Mc Donald, 1980) . (Albert et Jean, 2001).

Présente, lui-même, trois parties successives :

1.3.1. La pièce intermédiaire :

Débuté au niveau du centriole distal et se termine par un épaississement de la membrane cytoplasmique en partie caudale : c'est l'*annulus*. Elle contient les éléments fibrillaires présents au niveau du col et des mitochondries disposées en gaine spiralée (Barone, 1978).

1.3.2. La pièce principale :

C'est la partie la plus longue de la queue. A son niveau, la gaine mitochondriale est substituée par une gaine fibreuse.

1.3.3. La pièce terminale :

Ne contient que le filament axial avec une mince membrane remplaçant la gaine fibreuse (Barone, 1978).

Tableau 3.1: Dimensions des spermatozoïdes de Mammifères (d'après: Salisbury (1961); Altman (1962); Cole (1969); LE. McDonald (1969) et Thibault (1969).

ESPECE S	LON G	TETE LARG. 1 (pm)	EPAIS	CO L (pm)	PIECE INTER ME DIAIRE (pm)	PIECE PRINCIPA LE ET TERMINA LE (pm)	LONG. TOTAL E (pm)
<i>Taureau</i>	8,5-9	4	0,3-0,4	>0,5	9,5-10	43,5-50	65-80
<i>Bélier</i>	9	5			14	40-45	75-80
<i>Bouc</i>	8	4,5-5					60-65
<i>Porc</i>	8	4-5	1	< 1	10	30-38	50-58
<i>Cheval</i>	6-7	3-4	< 2	< 0,5	8-10	41-42	55-60
<i>Chien</i>	6,5-7	3,5-4	>1	>0,5	9-10	40-44	60
<i>Chat</i>	5	2,6	1	0,5	7	42,5	55
<i>Rat</i>	12-18	1,5	1			164	180-190
<i>Souris</i>	8,3						125
<i>Hamster</i>	13	2,3	>1	<0,5	49	92,5	155-250
<i>Lapin</i>	6,5-9	1-3	1		9	39	55-57

B) Plasma séminal :

C'est le mélange complexe des liquides sécrété par des organes qui chez les espèces supérieur comprend ; les épидидymes, les ampoules déférents, les vésicules séminal, prostate, la glande de cowper et quelques glandes situées dans la paroi du canal urétral : glande de littré et la glande de tyson

Le plasma séminal est un liquide sensiblement neutre et isotonique.

Elles sont variable selon les espèces .il contient en particulier :

- De nombreux éléments minéraux : Cl^- , Na^+ , K^+ etc. ;
- Du fructose, principale source d'énergie pour les spermatozoïdes ; il provient essentiellement des vésicules séminales ;
- De l'acide citrique, constituant caractéristique du sperme qui, par son pouvoir tampon, limite les variations du PH du sperme ; des citrates entrent fréquemment dans la composition des dilueurs utilisés en insémination artificielle ;
- De l'acide lactique, produit du métabolisme de spermatozoïdes ;
- Des prostaglandines, produites par la prostate, qui favorisent la remontée des spermatozoïdes dans les voies génitales femelles. (OZIL. LANCEAU.1988).
- reflètent celles de la synthèse et de la sécrétion du plasma séminal par les glandes annexes qui sont stimulées quand la testostérone est haute pendant la saison sexuelle, et au repos quand elle est basse durant la contre-saison. (Baril et al, 1993)

C) Examen de la semence:

1. Examen macroscopique :

1.1. Volume :

La quantité de sperme varie suivant les espèces, suivant l'état physiologique du male, l'individu, la race, le format, le nombre de saillies, les méthodes de récolte, les facteurs hygiéniques et l'alimentation. (J.P .VAISSAIRE, 1977).

La quantité de sperme obtenu par l'électroéjaculateur est légèrement Supérieure à celle récolte par un vagin artificiel (Baril et al, 1993)

- Chez les races saisonnées, le volume de l'éjaculat est élevé durant la saison sexuelle et il diminue au printemps, pour atteindre son minimum pendant l'été.
- En dehors de la saison sexuelle, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat diminue plus rapidement avec le numéro d'ordre des éjaculats successifs, que pendant la saison sexuelle. (Baril et al, 1993)

Le tableau 3.2 : Fournit le volume et la concentration spermatique de l'éjaculat de quelques Mammifères.

TABLEAU 3.2: volume et concentration spermatiques de l'éjaculat de quelques mammifères (d'après Hafez (a) 1970, 1974; H.H. Cole, 1969; LE? Mc Donald) (veterinary endocrinology and reproduction) Lea febiger, 1975)

ESPECE	EJACULAT	
	Volume (ml)	Nombre Moyen de spermatozoides
Taureau	2-10	7-10 x 10 ⁹
Belier	0,8-2	2,4-3,6 x 10 ⁹
Bouc	1	3,5 x 10 ⁹
Verrat	150-500	30-90 x 10 ⁹
Etalon	40-300	5-40 x 10 ⁹
Chien	2-30	0,6-9 x 10 ⁹
Chat	0,01-0,3	15-600 x 10 ⁶
Rat	0,1	5810 ⁶ (1 à 150 x 10 ⁶)
Souris	0,1	50 x 10 ⁶
Lapin	0,4-6	60-300 x 10 ⁶

1.2. La couleur de sperme :

Le sperme est un liquide épais, crémeux, de couleur variable suivant les espèces : blanchâtre chez le Taureau, le Chien, et chez les Rongeurs, blanc-jaunâtre chez le Bélier et le bouc, blanc laiteux ou grisâtre chez le Verrat et l'Etalon. L'opacité est fonction de concentration spermatique. (J.P .VAISSAIRE, 1977).

1.3. Consistance et aspect du sperme :

La consistance dépend du rapport entre les spermatozoïdes et le plasma séminal.

Les échantillons à forte consistance contiennent beaucoup plus de spermatozoïdes que ceux à faible consistance (Hafez, 1987 ; Salamon, 1976).

Les principales consistances enregistrées chez les béliers reproducteurs sont : crémeuse épaisse (5 milliards spz/ml). Crémeuse (4 milliards spz/ml), crémeuse fixe (3 milliards SPZ/ml). Laitieuse (2 milliards PZ/ml). Brumeuse (0,7 milliard SPZ/ml), et aqueuse claire (insignifiante).

2. Examens microscopiques :

2.1. Concentration des éjaculats :

Elle est exprimée par le nombre de spermatozoïdes par millilitre ; diverses méthodes sont utilisées à cet effet ; hématimètre, néphélométrie ou spectrophotométrie, spermodensimétrie et la consistance de la semence.

- La concentration spermatique de l'éjaculat en spermatozoïdes suit une évolution inverse. Ces variations reflètent celles de la synthèse et de la sécrétion du plasma séminal par les glandes annexes qui sont stimulées quand la testostérone est haute pendant la saison sexuelle, et au repos quand elle est basse durant la contre-saison. (Baril et al, 1993)

2.1.1. Comptage par hématimètre :

Celle-ci suppose une dilution préalable de la semence dans un milieu susceptible pour disperser les spermatozoïdes, telle que les solutions salines de NaCl à 39 pour cents ou solutions formolées à 1 pour cents. Une dilution de 1/100 à 1/200 est conseillée pour le sperme du bélier (Baril. Et al, 1993), (Hafez, 1987).

Les hématimètres utilisés sont variables mais souvent ils ont les mêmes caractéristiques consistantes en des cellules de comptages tels que les cellules de MALLASSEZ, de THOMA, ou de NEUBEUR.

Chez le bélier la concentration spermatique varie en fonction de plusieurs facteurs et elle oscille entre 2 et 6 milliards spermatozoïdes/ml (VAISSEURE, 1977) ; (Hafez, 1987).

2.1.2. Spectrophotomètre :

C'est une technique rapide et efficace, son principe est de mesurer la densité optique (à la longueur d'onde de 500nm) de la solution salée ou formolée précédente contenant les spermatozoïdes et de la comparer à un blanc (sans spermatozoïdes). Après avoir effectué un étalonnage de l'appareil grâce au comptage hématimétrique de 20 à 50 échantillons à différentes concentrations connues en spermatozoïdes, on tracera une courbe standard en utilisant l'équation de régression linéaire. C'est une méthode qui peut présenter des difficultés

d'interprétations lorsque le sperme contient un nombre important de leucocytes ou de cellules épithéliales (DERIVEAUX et ECTORS ,1986).

2.1.3. Motilité :

La motilité devrait être examinée aussitôt que possible, car la motilité est le paramètre le plus influencé dans l'analyse du sperme. On utilise un bâton en bois pour manipuler le sperme (bâton en bois thermo neutre et pas froid choquant pour les cellules du sperme).

- un changement saisonnier de la motilité des spermatozoïdes se produit, associé à une diminution sévère de la fertilité de ceux-ci. Cette altération a été observée quatre années consécutives chez les mêmes mâles, et chaque fois pour une durée d'environ trois mois, mais à une période imprévisible au cours du printemps et de l'été. (Baril et al, 1993).

2.1.3.1. Motilité massale :

- on mélange l'échantillon du sperme à l'aide d'un bâton en bois (les cellules motiles du sperme essayeront de nager en ascendant et les cellules mortes restent en fond).
- pour la motilité massale on place une goutte de sperme sur une lame préchauffée non couverte placée sur une platine chauffante du microscope à 37-38°C
- on examine les cellules sous le microscope sous un objectif de 80x.
- l'observation doit être rapide car la motilité massale diminue au bout de 15-20 secondes
- la motilité est jugée par le mouvement tourbillonnant de l'échantillon (indication que les cellules sont vivantes)
- l'appréciation de la motilité est faite en utilisant une échelle qui va de 0 à 5 (Maxwell et Evans, 1987 ; Baril, 1993).
- la motilité massale est une bonne indication que les cellules sont vivantes, et si les cellules sont mortes leur examen pour la motilité individuelle posera un problème de manipulation.

2.1.3.1.1. Pourcentage de spermatozoïdes mobiles :

Cette mesure est réalisée une goutte de semence diluée entre la lame et la lamelle et en l'examinant au microscope. Le grossissement est d'environ 200 fois et la platine chauffante est à 37-38°C

La dilution de la semence pour une observation correcte doit être comprise entre 60 et 200 millions spermatozoïdes /ml. L'observateur décide après l'examen successif de 05 champs

d'une même préparation, d'une estimation visuelle du pourcentage de spermatozoïdes mobiles (BARIL, et AL, 1993)

2.1.3.2. Motilité individuelle :

- la motilité individuelle vérifie le mouvement progressif des cellules de sperme.
- on place une goutte du diluant (salin ou citrate de NA) sur une lame préchauffée placée sur une platine chauffante 37-38C⁰.

On met un peu de sperme dans la solution saline.

On aura un champ de la puissance d'environ 10 cellules/hauteur, afin d'estimer exactement le nombre de cellules qui se déplacent progressivement à travers le champ.

- Puis on place une lamelle chaude de couverture sur la goutte.
- On examine l'échantillon sous une haute puissance sèche (40x)
- L'examen de l'échantillon doit être rapide car la motilité individuelle change très rapidement avec la chaleur, la lumière, le froid.
- La motilité est une mesure très subjective et est affectée par beaucoup de choses, telles que le diluant (vieux et hypertonique), froid, la verrerie, l'urine, le savon, le fluide prostatique, le PH séminal, et la composition en ion.
- Les ordinateurs automatisés de motilité de sperme sont actuellement disponibles.

2.1.4. Morphologie de sperme :

L'étude de la morphologie des éléments figurée du sperme nécessite le recours aux préparations colorées.

Diverses méthodes de coloration sont utilisées, les unes dites totales ont simplement pour objet de mieux faire apparaître la morphologie générale des spermatozoïdes, les autres dites colorations vitales permettent de différencier les spermatozoïdes vivants des spermatozoïdes morts (DERIVEAUX et ECTORS, 1986).

2.1.4.1. Colorations totales :

Les unes dites simples telles que celles au bleu de méthylène, bleu de toluidine, violet de gentiane et la fluchsine.

Les autres dites dont celles de WILLIAMS, Giesma et de Karras ; ces dernières se concentrent beaucoup plus sur la structure de la tête et la pièce intermédiaire des spermatozoïdes (DERIVEAUX et ECTORS, 1986 ; HAFEZ, 1987).

2.1.4.2. Coloration vitales :

Il s'agit des méthodes de coloration différentielle permettant de déterminer le pourcentage des spermatozoïdes morts par rapport aux vivants.

Parmi les quelles on note celle faite par la solution d'opal bleu et celle de l'Eosine-Nigrosin, cette dernière est la plus utilisée dont sa technique consiste en :

- la morphologie est habituellement examinée avec une tache de l'Eosine-Nigrosin (trois gouttes de 10ml du colorant : Eosine aqueux 1g Nigrosin soluble dans l'eau 2g .Trictrate de sodium et Eau distillée 100ml) sur une lame préchauffée correctement nettoyée et séchée et placée sur une platine chauffante pour bien accentuer les cellules.
- A l'aide d'un bâton en bois on place une goutte de sperme dans la tache ; le sperme et la tache sont mélangés en utilisant une autre lame pendant 10 secondes et on laisse reposer le mélange pendant 50 secondes.
Puis pousse lentement la deuxième lame sur la tache à travers la première lame tout en serrant fermement vers le bas dans une étuve à 30C° .
- le but est d'obtenir un fond foncé, car la tache est ronde en arrière ce qui ne souillera pas les cellules.
- en fait, quelques cellules souilleront en rouge, mais ceci ne fait aucune différence dans l'évaluation.
- La lame finale devrait avoir des zones foncée et pales ce qui permet de d'observer différents milieux colorés en examinant la lame.
- pour un examen entier de la morphologie des gamètes on observe sous une objectif 1000X.
- On compte environ jusqu'à 100 à 150 pour différencier les cellules normales des cellules anormales.
- Les spermatozoïdes colorés en partie ou en totalité en rouge ou en rose sont considérés comme mort au moment de coloration (DERIVEAUX et ECTORS ,1986).

3. Anomalies morphologiques :

Les anomalies morphologiques des spermatozoïdes peuvent être dites primaires, si elles trouvent leur origine pendant la phase de spermatogenèse (testicule) ou secondaires, si elles surviennent pendant leur phase de maturation (épididyme)). La majorité des lésions du

spermatozoïde sont dites primaires. Certaines peuvent être à la fois primaires et secondaires comme la présence de gouttelettes, les têtes sans queue. Les lésions du spermatozoïde peuvent également être qualifiées de majeures ou de mineures selon qu'elles exercent ou non un effet négatif sur la fertilité. Enfin, elles peuvent concerner isolément ou simultanément les diverses parties du spermatozoïde. (Figure 3.2).

La tête peut présenter des anomalies de forme, de dimensions, de duplication, de position ou de structure de l'acrosome.

Les anomalies du col intéressent l'implantation de la queue, les têtes sans queue ou la persistance de la gouttelette protoplasmique. Le lecteur intéressé consultera avec profit le livre (Barth AD et Oko RJ, 1989).

La notion d'anomalies peut également se concevoir en terme de capacité ou non pour le spermatozoïde d'atteindre l'endroit et d'assurer la fécondation de l'ovocyte (compensable trait) et/ou d'assurer la fécondation de l'ovocyte mais aussi les premiers stades du développement embryonnaire

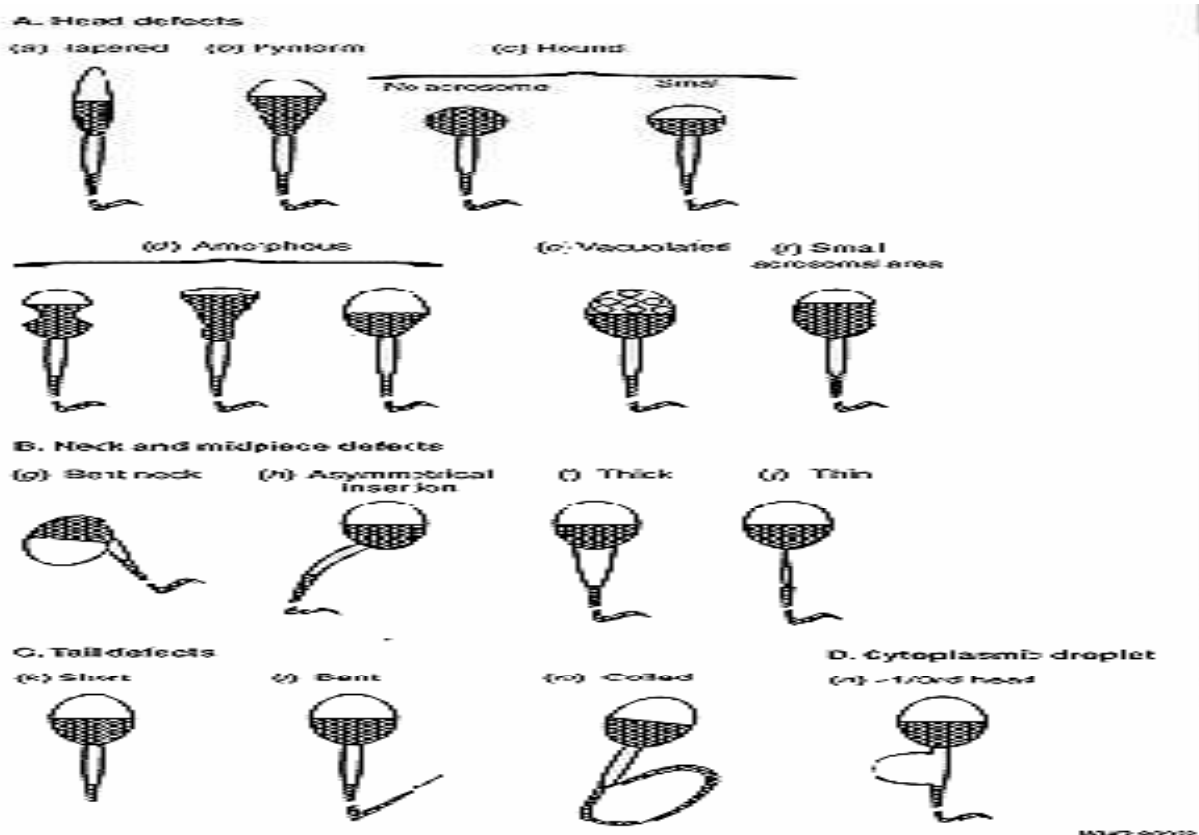


Figure 3.2 : les anomalies morphologiques (WHO manual, 1999).

3.1. Anomalies de la tête :**3.1.1. Lesion en bouton de l'acrosome (Knobbed acrosome defect) :**

Cette anomalie s'identifie sur base de l'observation d'un aplatissement ou d'un découpage anormal de la courbure de l'acrosome. Cette anomalie apparaît pendant la spermiogenèse. Un grossissement x 1000 est nécessaire à son identification. Cette anomalie semble être liée à un gène autosomal récessif. Elle exerce un effet négatif majeur sur la fertilité. (Hanzen, 2012).

3.1.2. Tête piriforme ou fuselée :

C'est une des anomalies de la tête la plus fréquemment rencontrée (10 % des taureaux de 2 à 12 ans concernés). Le plus souvent, l'aspect piriforme résulte de l'aspect plus effilé de la zone post acrosomique, la zone acrosomiale étant par ailleurs normale. Le rétrécissement concerne parfois tout à la fois la zone acrosomiale et post acrosomiale. L'héritabilité de ce type d'anomalie ainsi que ses effets négatifs sur la fertilité ont été démontrés. (Hanzen, 2012).

3.1.3. Vacuoles nucléaires (spermatozoïde en diadème) :

Cette anomalie consiste en la formation de vacuoles unique ou multiples, de taille variable dans le noyau. Elles sont localisées à l'apex ou se rassemblent en un diadème à la jonction acrosomique et Post acrosomique. Ces vacuoles résultent de l'invagination de la membrane nucléaire dans le cytoplasme. (Hanzen, 2012).

3.1.4. Condensation anormale du DNA :

Cette anomalie peut s'identifier après une coloration du spermatozoïde par le colorant de Feulgen. La chromatine nucléaire se présente sous la forme de zones régulièrement et irrégulièrement colorées. Rarement décrite, cette anomalie a un effet majeur sur la fertilité. (Hanzen, 2012).

3.1.5. Tête détachée :

L'identification d'un faible pourcentage (5 %) de têtes sans queue est classique. L'augmentation de ce pourcentage (> 30 voire 40 %) a été associée à de l'hypoplasie ou de la dégénérescence testiculaire ou à une inflammation des glandes annexes. Empêchant le déplacement normal du spermatozoïde elle est responsable d'infertilité. (Hanzen, 2012).

3.1.6. Micro et macrocéphalie :

Cette anomalie résulterait d'une distribution anormale des chromosomes lors de la division méiotique. Ces spermatozoïdes meurent le plus souvent avant d'avoir atteint le stade de spermatide. Elle serait sans effet sur la fertilité. (Hanzen, 2012).

3.2. Lésions de la queue :

La majeure partie de ces lésions concerne la pièce intermédiaire. Celles relatives à la pièce principale de la queue consistent en la présence de temps à autre de boucles et autres enroulements possibles de cette partie de la queue. Elles résultent le plus souvent des préparations du frottis comme par exemple l'exposition prolongée du sperme à des solutions hypotoniques. Il ne semble donc pas qu'elles aient une connotation pathologique importante. (Hanzen, 2012).

3. 2.1. Courbure de l'extrémité distale de la pièce intermédiaire DMR : Distal Midpiece reflex)

Chez le taureau, elle constitue l'anomalie la plus fréquente de la queue. Elle affecte pratiquement tous les taureaux dans toutes les races. L'incidence de cette anomalie est comprise entre 23 et 55 %, 8 % en moyenne des taureaux examinés étant touchés.

La pièce intermédiaire a une forme typique en J ou en bâton de berger. D'autres formes sont également possibles dont celle où la pièce intermédiaire est recourbée à 180°. Habituellement, on peut observer une gouttelette cytoplasmique au niveau de la courbure néoformée. Il en résulte une orientation anormale du flagelle et une progression du spermatozoïde à contre-courant. Il ne semble pas cependant qu'une telle anomalie puisse engendrer de manière permanente de graves problèmes de fertilité. (Hanzen, 2012).

3.2.2. Lésion dite de Dag (Dag defect) :

Le signe majeur de cette lésion concernant la partie intermédiaire de la queue consiste en la rupture ou fracture de ses éléments constitutifs. Il en résulte son aspect spiralé voire plissé à distinguer du DMR. Cette lésion serait due à un gène récessif. (Hanzen, 2012).

3.2.3. Gouttelettes cytoplasmiques :

Les gouttelettes cytoplasmiques (2 à 3 microns) peuvent être localisées en position proximale près de la tête du spermatozoïde ou en position distale au bout de la pièce intermédiaire. Cette lésion est très fréquente. Lors de la spermatogenèse, la majorité du cytoplasme nucléaire est enlevé par les cellules de Sertoli. Il peut cependant arriver que lors de la spermiation, une partie de ce cytoplasme demeure accroché au niveau de la pièce intermédiaire. Cette gouttelette migre lors du transit épидидymaire d'une position proximale vers une position distale puis est libérée avant l'éjaculation. La présence de gouttelettes proximales a été associée à un trouble de la spermatogenèse et celle d'une gouttelette distale à celui de la maturation. (Figure 3.3) Cette anomalie est plus fréquente chez les animaux jeunes. Chez les adultes, elle peut être induite par un trouble de la thermorégulation testiculaire. Une fréquence de 5 à 10 % de cette anomalie est susceptible d'entraîner des troubles de la fertilité. La gouttelette proximale est souvent associée à d'autres anomalies. (Hanzen, 2012).



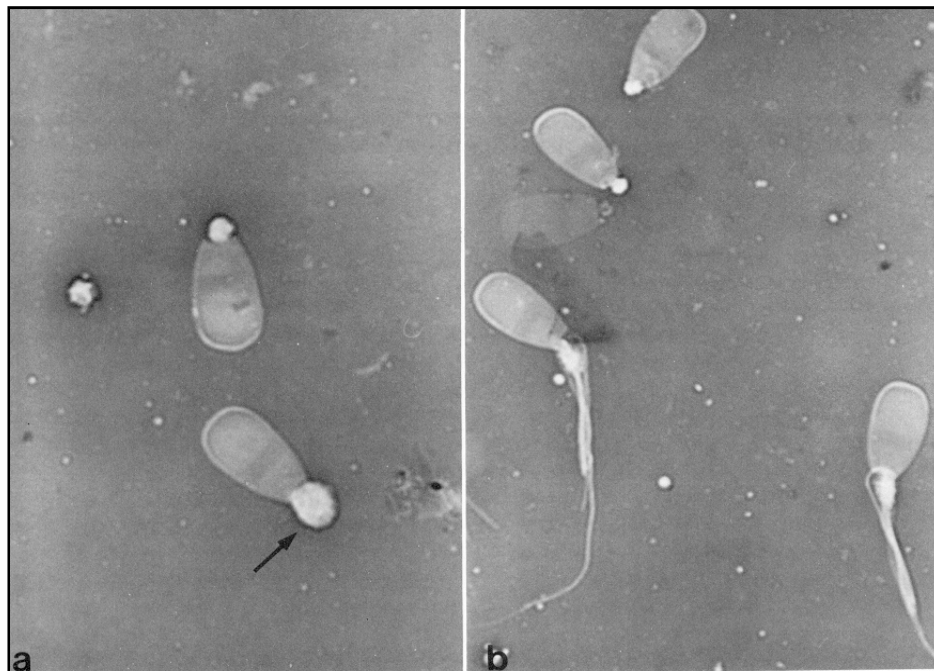
Figure 3.3 : gouttelette distale (Hanzen, 2012).

3.2.4. Implantation abaxiale de la queue :

Elle ne semble pas selon certains auteurs devoir être considérée comme une anomalie au sens strict puisque étant sans effet sur la fertilité mais comme une particularité morphologique. Elle est parfois associée avec la présence d'une queue accessoire. (Hanzen, 2012).

3.2.5. Queue en moignon :

Un examen attentif de la base de la tête fait voir un petit bout de queue. La difficulté de l'identification de cette anomalie l'a souvent confondue avec celle d'une tête sans queue. Le sperme des taureaux atteints est souvent peu concentré et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles faible. Cette anomalie a également été décrite chez l'homme et l'étalon. Cette lésion semble être irréversible. La cause n'en est pas connue. (Hanzen, 2012). (figure3.4).

**Figure 3.4 :****a : Queue en moignon****b: queues en moignon et autres anomalies de la queue** (Hanzen, 2012).**3.2.6. Pièce intermédiaire en U ou en arc-en-ciel :**

Il semblerait que cette anomalie traduise simplement la perte de mobilité par un spermatozoïde, ce dernier dessinant une large courbe avant de mourir (Hanzen, 2012). (figure3.5)



Figure 3.5 : enroulement de la queue (Hanzen, 2012).

3.2.7. Pièce intermédiaire en tire-bouchon :

Rare cette anomalie résulte d'une dégénérescence ou d'une aplasie de l'enveloppe mitochondriale de la pièce intermédiaire, conséquence possible d'une dégénérescence testiculaire. (Hanzen, 2012).

4. Examens biochimiques:

4.1. La mesure du PH :

Le sperme du bouc est légèrement acide, son PH varie de 6 à 6,8 avec une moyenne de 6,4 (Vaissere, 1977). Cette valeur évolue inversement à celle de la concentration, quand celle-ci augmente, le PH diminue. Le PH est mesuré, juste après la récolte, à l'aide d'un PH mètre. Après la collecte, le rythme de diminution du PH permet l'évaluation de la qualité du sperme (Derivaux et Ectors, 1986).

4.2. Le test de fructolyse :

Les spermatozoïdes, stockés in vitro en anaérobiose, métabolisent le fructose présent dans le plasma séminal.

L'index de fructolyse s'exprime par la quantité en milligramme de fructose

Assimilée par 10^9 spz en une heure à 37,6°C. Il est significativement corrélé avec la concentration et la motilité spermatique.

Ainsi, un sperme de qualité a un index de fructolyse variant entre 1,4 et 2 (Derivaux et Ectors, 1986).

4.3. La réduction du bleu de méthylène :

Ce test apprécie la déshydrogénase du sperme. Après coloration au bleu de méthylène, un sperme de bonne qualité se décolore en moins de 10minutes, au contraire, un sperme de qualité médiocre ne l'ai qu'en dépassant les 15minutes (Milovanov, 1986).

4.4. La thermorésistance :

C'est la détermination de l'aptitude des spermatozoïdes à survivre en conditions thermiques comparables à celles de l'appareil génital femelle.

La semence est diluée pour avoir entre 80 et 300million de spz/ml et placée dans un bain-marie à 37 - 38°C. Le taux des cellules vivantes est déterminé au début du test et 3heures après (Hafez, 1986).

Dans le but de mieux apprécier la qualité de la semence, d'autres tests peuvent être utilisés, il s'agit, entre autres, de l'intégrité de l'acrosome, le test GOT (Glutamic Oxaloacetic Transaminase) et l'aptitude des spermatozoïdes à se déplacer dans différents milieux y compris le mucus cervical (Baril et al, 1993).

ANVVEYES

LISTE DES ABREVIATIONS

ABP	androgen binding protein
ADN	acide désoxyribonucléique
AQP	aquaporine
AR	récepteur aux androgènes
BMP	bone morphogenetic protein
CREB	cAMP-response élément binding
CYP	cytochrome P450
c-FOS	Finkel-Biskis-Jinkins (FBJ) murine osteosarcoma viral oncogene homolog (homologue humain)
DHT	dihydrotestostérone
ER	récepteur aux oestrogènes
EGF	epidermal growth factor
FABP	fatty acid binding protein
FGF	fibroblast growth factor
FSH	follicle-stimulating hormone
GDNF	glial cell derived neurotrophic factor
GnRH ou LHRH	gonadolibérine
HCG	hormone chorionique gonadotrope
IL	interleukine
IGF(BP)	insulin growth factor (binding protein)
LH	luteinizing hormone (hormone lutéinisante)
LIF	leukemia inhibitory factor
MP	membrane plasmiques
PRL	prolactine

SCARA	scavenger receptor class A
SCF	stem cell factor
TESC	tescalcin
TGF	transforming growth factor
TNF	tumor necrosis factor
TRAIL ou TNFSF10	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member10

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Abel, M.H., et al. 2009. Effects of FSH on testicular mRNA transcript levels in the hypogonadal mouse. *J Mol Endocrinol*, 42(4): p. 291-303

Akingbemi, B.T. 2005. Estrogen regulation of testicular function. *Reprod Biol Endocrinol*, 3: p. 51.

Albert et Jean., 2001. «Biologie du développement» .5^{ème} édition de l'abrégé.

Allard, E.K., K.T. Blanchard, and K. Boekelheide, 1996. Exogenous stem cell factor (SCF) compensates for altered endogenous SCF expression in 2, 5-hexanedione-induced testicular atrophy in rats. *Biol Reprod*, 55(1): p. 185-93.

Amory, J.K. and W.J. Bremner, 2003. Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 85(2-5): p. 357-61.

Auroux M.R., Mayaux M.J.,Guihardmoscato M.L., Fromantin M, Barthe J., Schwartz D. 1989, « paternal age and mental functions of progeny in man. », *Hun. Reprod.* 4, 794, 797.

Baril G, Chemineau P, Cognié Y, 1993. « Manuel de formation pour l'insémination artificielle chez les ovins et les caprins ».

Barone R., 1978. « Anatomie comparée des mammifères domestiques ».Tome 3, splanchnologie, Fascicule 2, appareil urogénital, 951p. P89-447.

Barth AD ET Oko RJ, Iowa State University Press, 1989. Abnormal morphology of bovine spermatozoa

Belleve A.R., O'brien D.A. 1983, « The mammalian spermatozoon: Structure and temporal assembly. » In: HARTMANN J.F., Mechanism and control of animal fertilization, Academic. Press, New-York, 55-137.

Benahmed, M. 1997. [Role of tumor Necrosis factor in the male gonad]. *Contracept Fertil Sex*, 25(7-8): p. 569-71

Beckers, A. 2007. [Hypogonadism due to LH deficiency]. Bull Mem Acad R Med Belg, 162(5-6): p. 291-7; discussion 298.

Bilinska, B., et al. 2006. Hormonal status of male reproductive system: androgens and estrogens in the testis and epididymis. In vivo and in vitro approaches. Reprod Biol, 6 Suppl 1: p. 43-58.

Bourdelle (E) Bressou (C) 1953– «carnivores, chien et chat », bailièrre, 502p

Bourdelle (E) Bressou (C) –1964 «le porc », bailièrre, 398p.

Carreau, S. and R.A. Hess, 2010. Oestrogens and spermatogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 365(1546): p. 1517-35.

Carreau, S., C. de Vienne, and I. Galeraud-Denis, 2008. Aromatase and estrogens in man reproduction: a review and latest advances. Adv Med Sci, 53(2): p. 139-44.

Charles Thibault., Marie-Claire Levasaire.1991. « La reproduction chez les mammifères et l'homme ». Jean-Pierre DADOUNE., André DEMOULIN., P: 221-222 ET 223

Christensen, A.K. and D.W. Fawcett, 1966. The fine structure of testicular interstitial cells in mice. Am J Anat, 118(2): p. 551-71.

Danzo, B.J. and B.C. Eller, 1985.The ontogeny of biologically active androgen-binding protein in rat plasma, testis, and epididymis. Endocrinology, 117(4): p. 1380-8.

Dérivaux F, Ectors J, 1986. « Reproduction chez les animaux domestiques ». 3^{ème} édition cabay louvain-la-neuve, Belgique.

De Krestser D.M., Au C.L., Robertson D.M. 1987. « The physiology of inhibin in the male. » ; In : BURGER H.G., De KRESTSER D.M., FINDLAY J.K., IGARASHI M., Inhibin-non steroidal regulation of follicle stimulating hormone secretion, Sero Symposia, Raven Press, 42,149.

Dierich, A., et al. 1998. Impairing folliclestimulating hormone (FSH) signaling in vivo: targeted disruption of the FSH receptor leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance. Proc Natl Acad Sci U S A, 95(23): p. 13612-7.

De Krestser D.M., Kerr J.B. 1988. « The cytology of testis. », In : KNOBIL E., NEILL J., The physiology of reproduction, Raven Press, New- York, 837-932).

Dorst (V.J.) Et Coll., 1974. Monatsh, Veter., 29,650-652.,

Eddy, E.M., et al. 1996. Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. Endocrinology, 137(11): p. 4796-805.

Fawcett(D.W) 1975 --- in « HANDBOOK OF PHYSIOLOGY » sec 7, vol V, Am. physiol, Soc., , p 21-55).

Gondos et coll. Amer. J, 1973, anat., 136, 23-42).

Guillaumot, P. and M. Benahmed, 1999. Prolactin receptors are expressed and hormonally regulated in rat Sertoli cells. Mol Cell Endocrinol, 149(1-2): p. 163-8.

Hales, D.B. 2002. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. J Reprod Immunol, 57(1-2): p. 3-18.

Ch. Hanzen. 2012. La propédeutique de l'appareil reproducteur et l'examen du sperme des ruminants.

Hansson et coll. 1975 -----molec, cell. Endocrin. , 3, 1-20).

Hafez E.S.E, 1987. « Reproduction in farm animals » 1vol. Leo-Febiger, 5ème éd. 633p.

Hayes, F.J., et al. 2000. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. J Clin Endocrinol Metab, 85(9): p. 3027-35.

Kremer, H., et al. 1995. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. Nat Genet, 9(2): p. 160-4.

Li, M.W., et al. 2006. Tumor Necrosis factor {alpha} reversibly disrupts the blood-testis barrier and impairs Sertoli-germ cell adhesion in the seminiferous epithelium of adult rat testes. J Endocrinol, 190(2): p. 313-29.

Loveland, K.L. and S. Schlatt, 1997. Stem cell factor and c-kit in the mammalian testis: lessons originating from Mother Nature's gene knockouts. *J Endocrinol*, 153(3): p. 337-44.

Malandain E: 2000. Physiologie de la reproduction en espèce féline. *Cours T1Pro UMES*, ENVA, novembre Document non publié.

Marziali, G., D. Lazzaro, and V. Sorrentino, 1993. Binding of germ cells to mutant Sld Sertoli cells is defective and is rescued by expression of the transmembrane form of the c-kit ligand. *Dev Biol*, 157(1): p. 182-90.

Matsumoto, A.M. and W.J. Bremner, Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab*, **1984**. 58(4): p. 609-14.

Maxwell W.M.C, Evans G, 1987. «Salamon's artificial insemination of sheep and goats». Butterworths, Sydney, Australia, 102p.

Mc. Donald Me, 1980. «Veterinary endocrinology and reproduction». Lea ET Febiger edition 3rd 560 p.

Meng, J., et al. 2005. Androgens regulates the permeability of the blood-testis barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(46): p. 16696-700.

Micic, S., et al. 1982. Hyperprolactinemia: histological and meiotic analyses in Azoospermic men. *Arch Androl*, 8(3): p. 217-20.

Milovanov V. 1986. « Techniques de récolte du sperme » dans « la reproduction chez les animaux domestiques » de Derivaux J, Ectors F. vol2. Academia ed. p565-614.

Montane (L.), Bourdelle. 1917. (E.), -- « anatomie régionale des animaux domestiques. II ruminants ». 1, vol baillièrè. 384p.

Neaves, W.B. 1975. Leydig cells. *Contraception*, 11(5): p. 571-606.

Nehar, D., et al. 1998. Interleukin 1alpha stimulates lactate dehydrogenase A expression and lactate production in cultured porcine sertoli cells. *Biol Reprod*, 59(6): p. 1425-32

Nett, T.M., et al. 2002. Pituitary effects of steroid hormones on secretion of folliclestimulating hormone and luteinizing hormone. *Domest Anim Endocrinol*, 23(1- 2): p. 33-42.

O'Donnell, L., et al. 1996. Testosterone withdrawal promotes stage-specific detachment of round spermatids from the rat seminiferous epithelium. *Biol Reprod*, 55(4): p. 895-901.

O'Shaughnessy, P.J. et al. 2010. Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction*, 139(1): p. 177-84.

O'Shaughnessy, P.J. et al. 2009. Role of androgen and gonadotrophins in the development and function of the Sertoli cells and Leydig cells: data from mutant and genetically modified mice. *Mol Cell Endocrinol*, 306(1-2): p. 2-8.

Parvinen, M., et al. 1991. Local regulation of seminiferous epithelium: the role of cytokines. *Bull Assoc Anat (Nancy)*, 75(228): p. 163-5.

Ritzen E.M., Hansonn V., French F.S. « The Sertoli cell. », In: **Burger H., Dekretser D. 1998**, *The Testis 2nd Edition*, Raven Press, New-York, 369-302.

Salamon S, 1976. « Artificial insemination in sheep » *Animal husbandary department university of Sydney*, 139p.

Scarabelli, L., et al. 2003. Prolactin effect on pre-pubertal Sertoli cell proliferation and metabolism. *J Endocrinol Invest*, 26(8): p. 718-22.

Sharpe, R.M., et al. 1994. Temporal relationship between androgen-dépendent changes in the volume of seminiferous tubule fluid, lumen size and seminiferous tubule protein secretion in rats. *J Reprod Fertil*, 101(1): p. 193-8.

Sheckter, C.B., A.M. Matsumoto, and W.J. Bremner,1989. Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*, 68(2): p. 397-401

Sofikitis, N., et al. 2008. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 109(3-5): p. 323-30.

SWIERSTRA (E, E) ET Coll., 1974, *repro. Fert.* 40. 113, 123).

Swierstra (E, E) 1974, —j, anim.sci, 39,575-581).

Tajima, Y., et al. 1994. Switching of mouse spermatogonial proliferation from the c-kit receptor-independent type to the receptor-dependent type during differentiation. *J, Reprod Fertil*, 102(1): p. 117-22.

Tilbrook, A.J. and I.J. Clarke, 2001. Negative feedback regulation of the secretion and actions of gonadotropin-releasing hormone in males. *Biol Reprod*, 64(3): p. 735-42.

Valdes-Socin, H., et al. 2004. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med*, 351(25): p. 2619-25.

Walker, W.H., L. Fucci, and J.F. Habener, 1995. Expression of the gene encoding Transcription factor cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) response element-binding protein (CREB): regulation by folliclestimulating hormone-induced cAMP signaling in primary rat Sertoli cells. *Endocrinology*, 136(8): p. 3534-45.

Walker, W.H., P.B. Daniel, and J.F. Habener, 1998. *Inducible cAMP early repressor ICER down-regulation of CREB gene expression in Sertoli cells.* *Mol Cell Endocrinol*, 143(1-2): p. 167-78.

Walker, W.H.2010. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 365(1546): p. 1557-69.

Wang, R.S., et al. 2009. Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 30(2): p. 119-32.

Yoshinaga, K., et al. 1991. Role of c-kit in mouse spermatogenesis: identification of spermatogonia as a specific site of c-kit expression and function. *Development*, 113(2): p. 689-99.

Zirkin, B.R. 1998. Spermatogenesis: its regulation by testosterone and FSH. *Semin Cell Dev Biol*, 9(4): p. 417-21.