

Le testicule

Pr Jean Pierre SIFFROI
Département de Génétique médicale
Hôpital d'Enfants Armand Trousseau
26 avenue du Dr Arnold Netter
75012 Paris

Structure générale de l'appareil génital masculin

Rappels anatomiques

L'appareil génital masculin comporte les deux testicules, les voies spermatiques excrétrices intra et extra-testiculaires, le pénis et des glandes annexes (vésicules séminales, prostate, glandes bulbo-urétrales) (Figure 1).

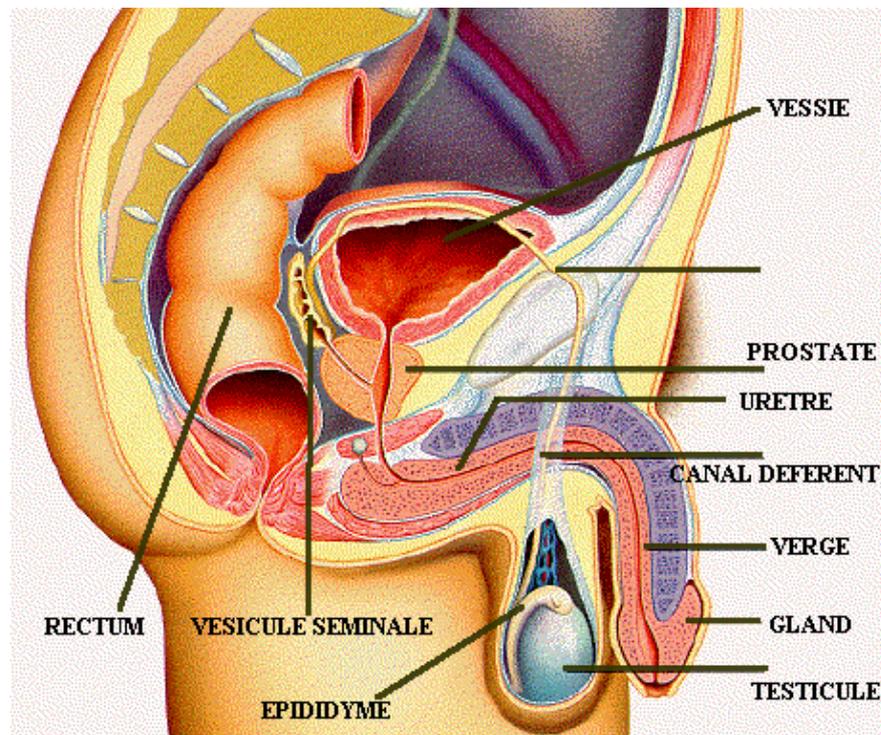


Figure 1 : Schéma général de l'appareil génital masculin en coupe sagittale

Les testicules sont situés normalement dans les bourses ou scrotum, en position extra-corporelle. Ils ont une forme ovoïde, mesurant environ 4 centimètres dans leur grand axe pour un poids de 10 à 15grs. Leur pôle inférieur est fixé au scrotum par le gubernaculum testis. Leur pôle supérieur est en continuité avec le cordon spermatique dans lequel cheminent les vaisseaux et les nerfs. Chaque testicule est entouré en haut et en arrière par l'épididyme, renfermant le canal épидидymaire, et qui comprend trois parties : une tête volumineuse et renflée, en position antéro-supérieure, qui reçoit les voies spermatiques sortant du testicule, une partie moyenne, ou corps, et une partie postéro-inférieure ou queue.

La queue de l'épididyme se prolonge par le canal déférent, conduit cylindrique d'une longueur d'environ 40 centimètres, qui remonte le long de la face postérieure du testicule pour gagner le cordon spermatique. De là, il suit un trajet vertical puis se dirige vers l'arrière en longeant le bord externe de la vessie. Après avoir croisé l'uretère en avant et au-dessus, il se coude vers le bas pour terminer son trajet en arrière de la vessie, au niveau de l'abouchement des vésicules séminales, par une portion renflée ou ampoule déférentielle.

La liaison entre le canal déférent et l'urètre prostatique s'effectue par le canal éjaculateur. A partir de ce niveau, le tractus génital se confond avec le tractus urinaire.

Embryologie

L'embryologie de la gonade mâle est marquée au début par l'existence de la gonade primitive indifférenciée, stade commun au testicule et à l'ovaire. Celle-ci est colonisée par des cellules germinales primordiales (PGCs ou primordial Germ Cells). A cette gonade indifférenciée est associé un double système canalaire composé du canal de Wolff et du canal de Müller.

Sous l'influence du gène *SRY* porté par le chromosome Y, la gonade primitive se détermine en testicule dont les premières sécrétions hormonales, testostérone (et son dérivé la dihydrotestostérone DHT) et hormone anti-müllérienne (AMH), vont entraîner d'une part le développement du canal de Wolff en tractus génital masculin et la masculinisation des organes génitaux externes et d'autre part la disparition du canal de Müller.

A la naissance, les testicules doivent normalement être en position intra-scrotale : toute anomalie de la descente testiculaire, aboutissant au fait que les testicules restent en position intra-abdominale ou au niveau du canal inguinal, constitue une cryptorchidie (« gonade cachée ») qui peut être uni ou bilatérale.

Structure générale du testicule : enveloppes externes, cloisonnement interne, vascularisation

Les testicules sont revêtus par une capsule conjonctive épaisse et résistante, de couleur blanche : l'albuginée dont la surface est parcourue par des vaisseaux sanguins, branches testiculaires de l'artère spermatique qui chemine dans le cordon. Ils sont entourés, de dedans en dehors par :

- la tunique vaginale qui est un repli du péritoine. Se formant initialement dans la région dorso-lombaire du mésonéphros en arrière du péritoine, les testicules vont subir une migration pendant la vie utérine, entre le 6^e et le 7^e mois, pour venir se localiser dans les bourses. Ils entraînent avec eux le péritoine qui va finalement entourer les testicules en formant une cavité virtuelle, la vaginale, bordée par un feuillet pariétal et un feuillet viscéral (Figure 2).

- un tissu sous-cutané renfermant des cellules musculaires lisses,
- la peau, pigmentée, riche en follicules pileux et en glandes sudoripares et sébacées.

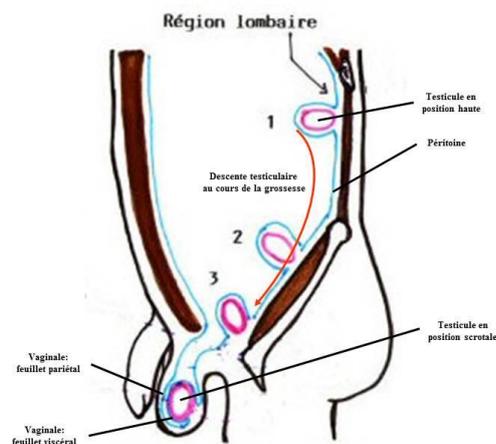


Figure 2 : Schéma illustrant la migration des testicules pendant la période foetale depuis leur position initiale haute jusqu'au scrotum. Situé en position rétropéritonéale, les testicules entraînent avec eux un peu de péritoine qui, une fois dans les bourses, constituera la vaginale.

L'albuginée qui entoure complètement le testicule réalise également une véritable charpente interne. En regard de l'épididyme, elle s'épaissit et forme en profondeur un réseau de cavités conjonctives, largement anastomosées entre elles à la manière d'une éponge, ou corps de Highmore. Entre celui-ci et la périphérie sont tendues des cloisons interlobulaires qui délimitent entre 200 et 300 lobules par testicule. Ces cloisons sont discontinues et les lobules testiculaires peuvent communiquer entre eux (Figure 3).

La vascularisation des testicules est assurée par des branches artérielles qui cheminent à la surface de l'albuginée, pénètrent à l'intérieur du testicule en traversant cette dernière et se ramifient en rameaux interlobulaires qui suivent le trajet des cloisons. Ils se dirigent vers le corps de Highmore, qu'ils n'atteignent pas, en donnant des rameaux récurrents à différents niveaux (rameaux interlobulaires courts et longs). Les veines se regroupent à la face interne du testicule avec les veines d'origine épидидymaire pour former le plexus spermatique antérieur ou plexus pampiniforme.

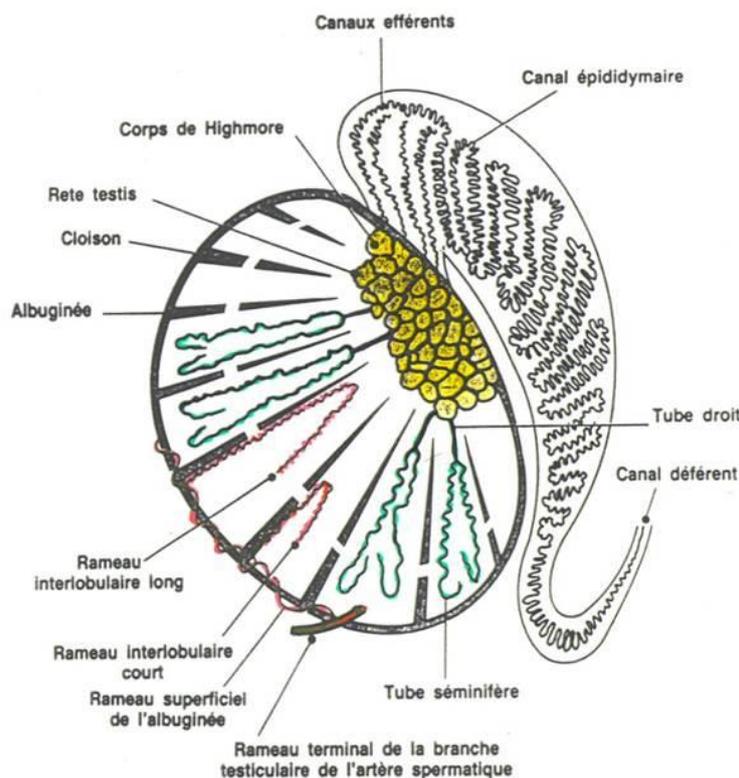


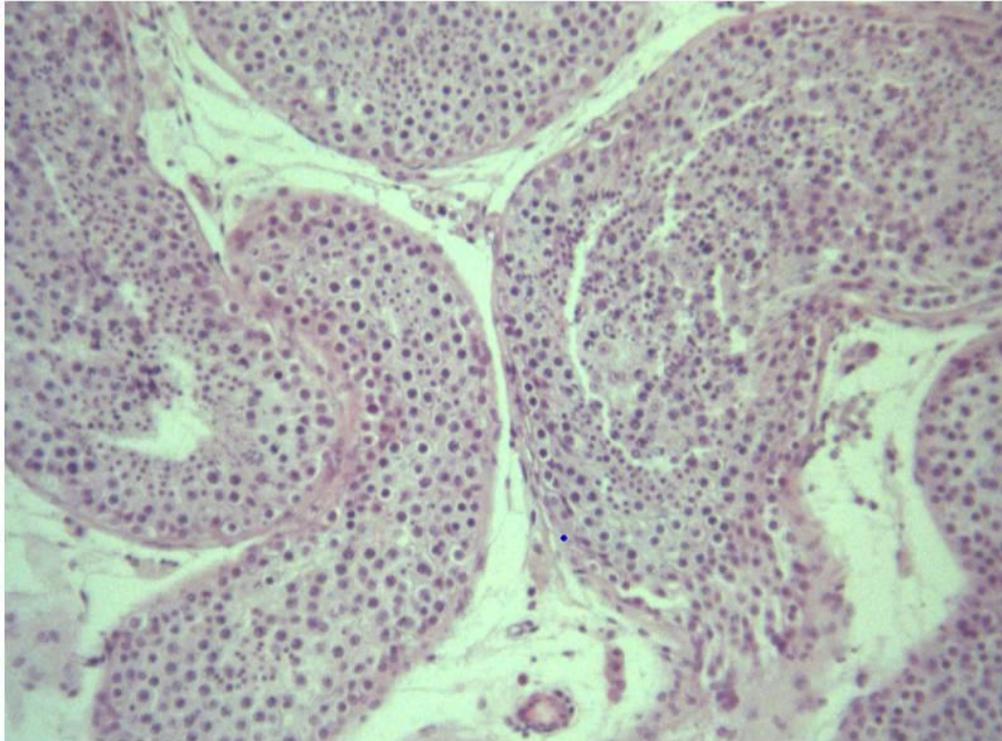
Figure 3 : Schéma d'une coupe sagittale de testicule et d'épididyme montrant a) le cloisonnement interne du testicule par des cloisons interlobulaires se dirigeant vers le corps de Highmore b) la position des tubes séminifères c) la disposition des rameaux artériels.

Le testicule exocrine

Après ouverture de la tunique vaginale, le parenchyme testiculaire, ou pulpe testiculaire, apparaît. Il est légèrement sous pression et de couleur rose-orangée.

Les tubes séminifères, site de production des spermatozoïdes

Les tubes séminifères représentent le compartiment tubulaire du testicule assurant sa fonction exocrine qui est la production de spermatozoïdes. Chaque lobule testiculaire contient 2 à 3 tubes séminifères, ce qui porte de 700 à 900 le nombre de tubes séminifères par testicule. Chaque tube, d'une longueur de 80cms à 1m, a donc un trajet très contourné. L'examen d'une coupe de testicule révèle un grand nombre de sections de tubes séminifères d'un diamètre compris entre 150 μ m et 300 μ m selon l'orientation de la coupe histologique. Toutes ces sections correspondent en fait au même tube ou à quelques tubes coupés à différents endroits (Figure 4, 5).



*Figures 4 : Coupe de testicule humain au faible grossissement. Chez l'homme, l'aspect très contourné des tubes séminifères rend difficile l'observation de sections de tubes bien circulaires.
(Photo Martine Albert, Poissy)*

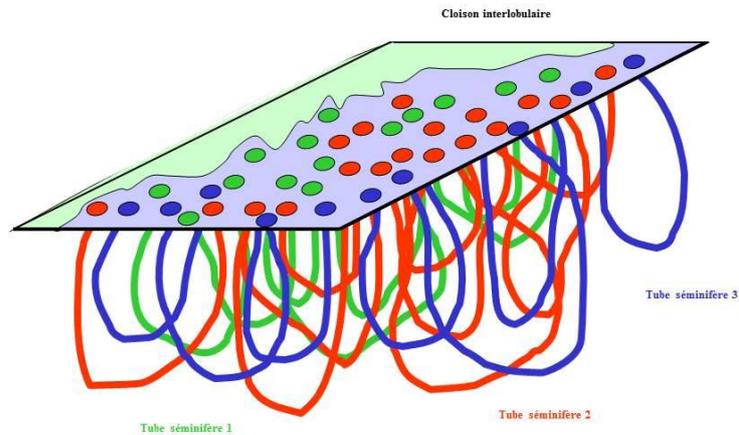


Figure 5 : A l'intérieur d'un lobule testiculaire, l'observation de multiples sections de tubes séminifères correspond en fait à seulement deux ou trois tubes qui sont coupés de multiples fois sur leur trajet.

Possédant une extrémité périphérique borgne, les tubes séminifères se dirigent dans la profondeur du testicule vers le corps de Highmore dans lequel ils pénètrent par de courts segments rectilignes, les tubes droits. A l'intérieur des cavités du corps de Highmore se forme un réseau canalaire qui porte de nom de *rete testis*, littéralement réseau testiculaire.

Entre les tubes séminifères se dispose un tissu interstitiel, de nature conjonctive, qui contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des cellules isolées ou groupées en petits amas, les cellules de Leydig (Figure 6).

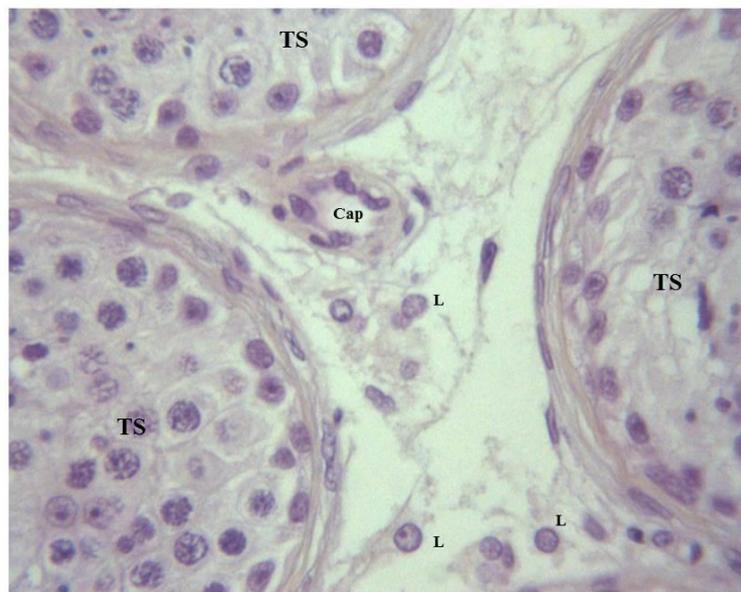


Figure 6 : Coupe de testicule humain au niveau de l'espace interstitiel situé entre les tubes séminifères. De nature conjonctive, cet espace renferme les cellules de Leydig, isolées ou en petits amas à proximité des capillaires sanguins. (TS : tube séminifère ; Cap : capillaire sanguin ; L : cellules de Leydig). (Photo Martine Albert, Poissy)

Ils sont limités à l'extérieur par une paroi propre, la gaine périvitubulaire, et renferment l'épithélium séminal. Celui-ci contient les cellules germinales à tous les stades de leur maturation et des cellules de soutien, les cellules de Sertoli.

La gaine périvitubulaire entoure les tubes séminifères sur toute leur longueur. En microscopie photonique, elle se présente sous la forme d'une lame homogène de 3µm à 5µm d'épaisseur. En microscopie électronique, sa structure apparaît hétérogène et elle comprend, de l'intérieur (contact avec l'épithélium séminal) vers l'extérieur (tissu interstitiel) :

- une lame basale bien définie (*lamina rara et lamina densa*),
- plusieurs couches de cellules possédant un aspect de cellules musculaires lisses, les cellules périvitubulaires, entourées de fibrilles de collagène,
- des fibroblastes ou Co-cells (Compartmentalizing cells), qui établissent un contact avec les éléments du tissu interstitiel, notamment les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Cellules de Sertoli

Situées à l'intérieur des tubes séminifères, les cellules de Sertoli sont des cellules pyramidales et allongées. Elles s'intercalent entre les cellules germinales et se déploient dans toute l'épaisseur de l'épithélium germinal : leur base repose sur la membrane basale de la gaine périvitubulaire alors que leur pôle apical atteint la lumière du tube séminifère. Du fait de leur engrènement avec les cellules germinales, les limites de leur cytoplasme sont peu visibles. Leur noyau est situé au pôle basal : de forme polygonale souvent encochée, il possède une chromatine fine et un nucléole bien visible (Figure 7).

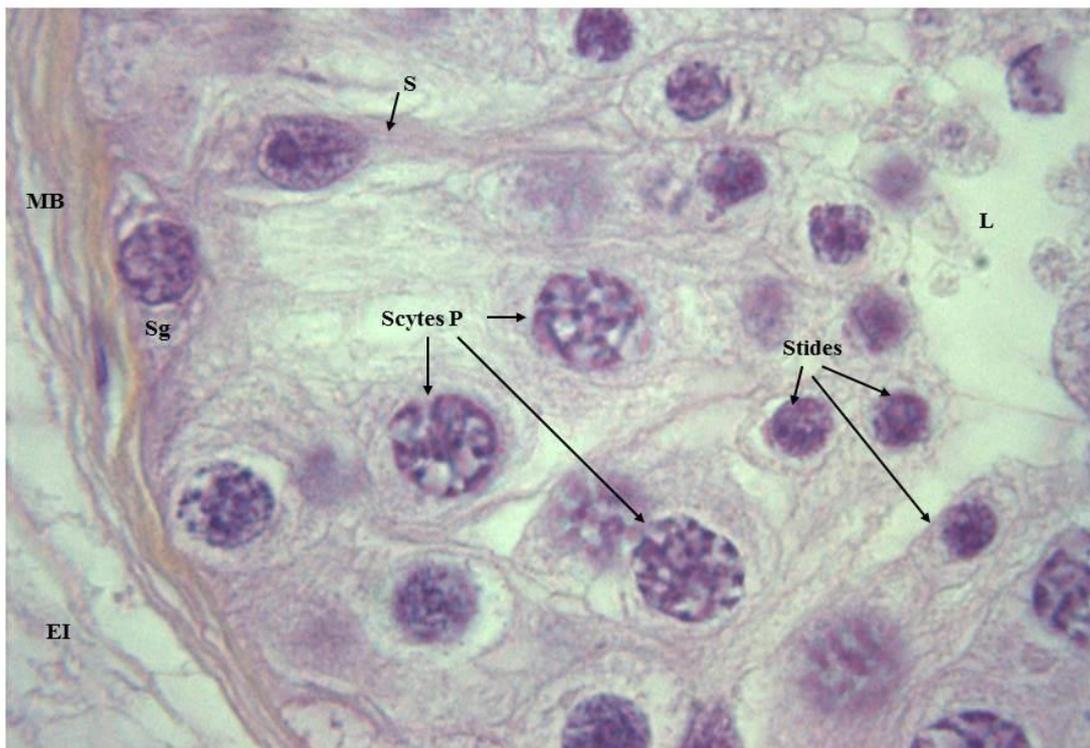


Figure 7 : Coupe de l'épithélium bordant les tubes séminifères. Bordé par la membrane basale (MB), cet épithélium renferme des cellules germinales à différents stades de leur maturation (Sg : spermatogonies ; Scytes P : spermatocytes au stade pachytène ; Stides : spermatides rondes) et des cellules de Sertoli (S) dont les limites cellulaires sont difficiles à distinguer. (EI : espace interstitiel ; L : lumière du tube séminifère). (Photo Martine Albert, Poissy)

Les cellules de Sertoli sont des cellules somatiques et leur origine embryologique est donc différente de celle des cellules germinales. Elles ne se divisent plus chez l'adulte. Leurs caractéristiques cytologiques traduisent leurs fonctions de nutrition, de support et de cohésion des cellules germinales et leur rôle dans la maturation finale des cellules germinales et dans la libération des spermatozoïdes matures dans la lumière des tubes séminifères (spermiation).

- Fonction de nutrition

L'épithélium séminal n'est pas vascularisé : les cellules germinales doivent donc puiser leurs nutriments et être oxygénées à partir des vaisseaux sanguins situés dans le tissu interstitiel juste au contact de la gaine péricubulaire. Elles ne peuvent le faire qu'à travers la gaine péricubulaire et le cytoplasme des cellules de Sertoli qui jouent donc un rôle majeur dans la survie de ces cellules et dans le bon déroulement de la spermatogenèse.

Outre un nombre important de protéines exprimées de façon plus ou moins ubiquitaire dans l'organisme, les cellules de Sertoli synthétisent un certain nombre de protéines spécifiques comme :

- l'ABP (Androgen Binding Protein) dont la fonction est de transporter les androgènes, notamment la testostérone élaborée par les cellules de Leydig dans le tissu interstitiel, vers la lumière des tubes séminifères. Cette protéine est différente de la TBG (Testosterone Binding Globulin) plasmatique.
- l'inhibine et l'activine qui participent à la régulation hormonale de la spermatogenèse (cf cours sur la spermatogenèse) et au rétro-contrôle du testicule sur l'hypophyse.
- l'AMH pendant l'embryogenèse, responsable de la disparition du canal de Müller.

- Fonction de support et de cohésion des cellules germinales. Notion de barrière hémato-testiculaire

Les prolongements cytoplasmiques des cellules de Sertoli entourent très étroitement les cellules germinales et sont également en contact avec les cellules de Sertoli voisines. Ils établissent des jonctions de communication (gap junctions) dans lesquelles existent des molécules de connexine spécifiques du testicule (Cx 33, Cx 43). Les cellules de Sertoli participent donc à la maturation et à la progression des cellules germinales à l'intérieur de l'épithélium séminal. Le cytoplasme des cellules de Sertoli possède un cytosquelette très développé, riche en microtubules, en microfilaments d'actine et en filaments intermédiaires (vimentine), qui permet la progression des cellules germinales vers la lumière des tubes séminifères.

Dans leur tiers inférieur, les cellules de Sertoli établissent aussi entre elles des jonctions serrées continues qui vont constituer une véritable barrière anatomique fermant l'espace intercellulaire à ce niveau et, notamment, interdisant tout passage de molécules par cet espace entre les vaisseaux sanguins et les cellules germinales situées plus à l'intérieur des tubes séminifères. Une véritable barrière hémato-testiculaire est ainsi constituée qui sépare l'épithélium séminal en deux compartiments : un compartiment basal renfermant les spermatogonies et les spermatocytes en tout début de méiose et un compartiment adluminal, plus à l'intérieur des tubes, qui contient toutes les autres cellules de la lignée germinale (Figure 8).

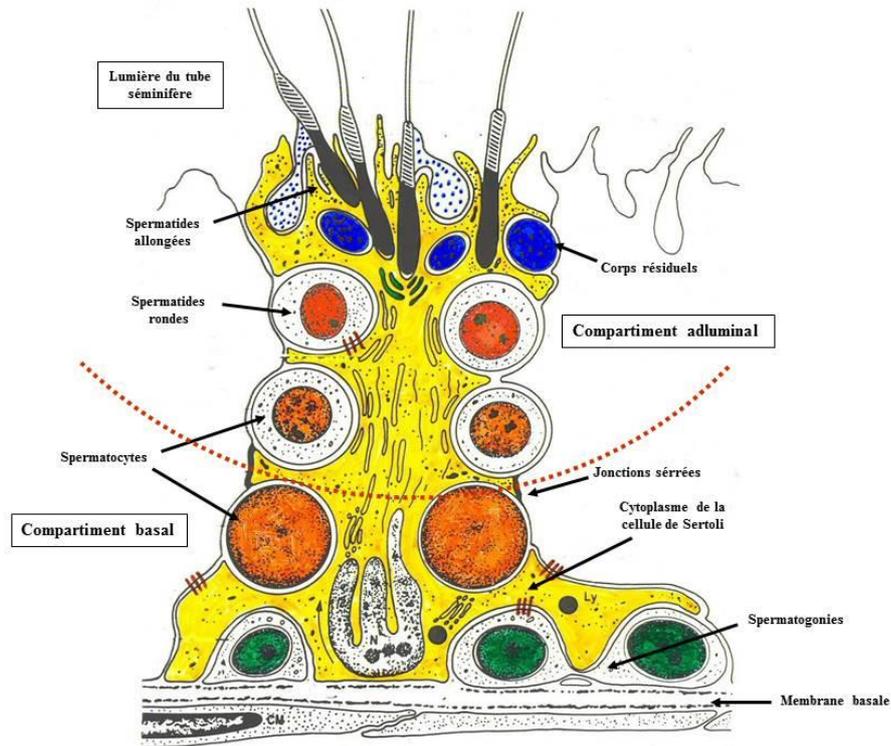


Figure 8 : Schéma d'une cellule de Sertoli dont les prolongements cytoplasmiques entourent les cellules germinales de façon très étroite. Des jonctions serrées séparent les compartiments basal et adluminal.

- Rôle dans la maturation finale des cellules germinales

Au cours de leur maturation finale, les spermatides subissent une diminution importante de leur volume cytoplasmique. Les résidus cytoplasmiques générés par ce processus (corps résiduels) sont phagocytés par les cellules de Sertoli dont le cytoplasme contient un grand nombre de lysosomes et de vacuoles de phagocytose. Les cellules de Sertoli ont donc un comportement proche de celui des macrophages et synthétisent en effet des interleukines comme l'IL1 ou l'IL6. Cette fonction macrophagique est également responsable de l'élimination des nombreuses cellules germinales qui dégénèrent par apoptose au cours de leur maturation.

- Rôle dans la spermiation

La libération des spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères nécessite leur détachement de l'épithélium séminal. Les liens qui unissent ces spermatozoïdes à l'épithélium, notamment les complexes tubulo-bulbaires, évaginations cytoplasmiques qui agissent comme des « clous » enfoncés dans le cytoplasme des cellules de Sertoli, sont rompus grâce à la synthèse de protéases, comme l'activateur du plasminogène, par les cellules de Sertoli.

Dans certains cas d'azoospermie (absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat), les tubes séminifères ne renferment que des cellules de Sertoli, toutes les cellules germinales ayant disparu sous l'effet d'un processus pathologique. Il s'agit alors d'un syndrome des cellules de Sertoli seules ou SCO (Sertoli Cells Only) (Figure 9).

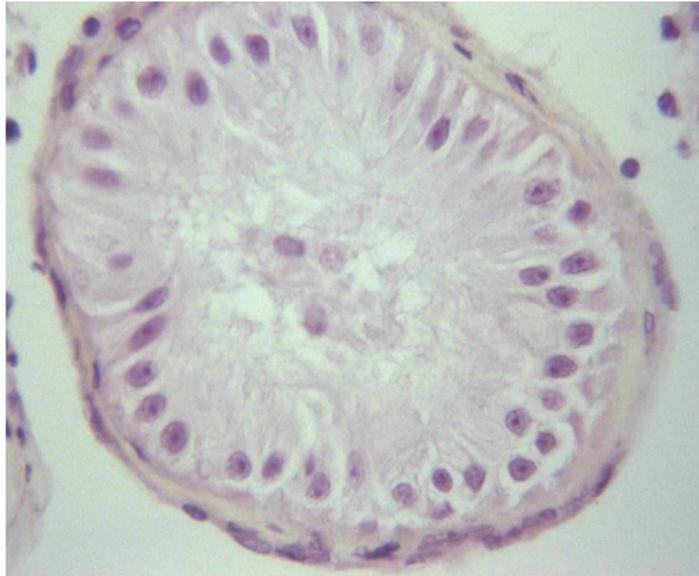


Figure 9 : Coupe d'un tube séminifère pathologique présentant un syndrome des cellules de Sertoli seules ou SCO. Les cellules germinales ont totalement disparu. (Photo Martine Albert, Poissy)

Multiplication et différenciation des cellules germinales mâles : la spermatogénèse

Chez l'Homme, la spermatogénèse est initiée à la puberté et se poursuit jusqu'à un âge très avancé puisque des observations faites sur des testicules prélevés *post-mortem* chez certains grands vieillards montrent toujours la présence de spermatozoïdes matures.

La spermatogénèse a une durée de 74 jours chez l'homme et elle met en jeu trois types de cellules correspondant chacun à une étape précise :

- les spermatogonies qui se multiplient par divisions mitotiques
- les spermatocytes qui réalisent la méiose
- les spermatides qui correspondent à la différenciation terminale des cellules germinales ou spermiogénèse. Celle-ci aboutit à la formation du gamète mâle mature, le spermatozoïde.

Les spermatogonies, cellules de renouvellement de la spermatogénèse

Les spermatogonies représentent les cellules souches de la spermatogénèse à partir desquelles se formeront toutes les autres cellules germinales. Elles sont situées à la base de l'épithélium séminal, c'est-à-dire à la périphérie des tubes séminifères au contact de la membrane basale de la gaine péritybulaire et entre les cellules de Sertoli.

En microscopie photonique, on distingue 3 types de spermatogonies :

- les spermatogonies Ad (dark) qui ont un noyau arrondi avec une chromatine fine et très colorable qui leur donne leur aspect foncé caractéristique.
- les spermatogonies Ap (pale) dont le noyau est ovalaire.
- les spermatogonies B qui possèdent un noyau arrondi et foncé avec une chromatine en amas qui les a fait appeler aussi spermatogonies crouilleuses.

Les spermatogonies Ad représentent les véritables cellules souches de la spermatogénèse puisque ce sont elles qui sont capables de se multiplier en redonnant de nouvelles spermatogonies Ad de façon à ce que le stock de cellules souches ne s'épuise pas. Régulièrement, la division des spermatogonies Ad engendre une nouvelle spermatogonie Ad et une autre Ap qui s'engage dans la différenciation germinale et donne ensuite une spermatogonie B.

Les spermatogonies B donnent directement naissance aux spermatocytes après une phase S de synthèse d'ADN qui est la dernière de la spermatogénèse.

Les spermatocytes et la méiose

Ce sont des cellules arrondies, situées à distance de la membrane basale, qui apparaissent le plus souvent sous l'aspect de spermatocytes I en coupe en raison de la durée de ce stade. Ces derniers apparaissent comme de grandes cellules contenant des chromosomes bien visibles dans le noyau. Les spermatocytes sont les cellules germinales en train de réaliser leur méiose.

Fondamentalement, la méiose est un processus cellulaire qui aboutit à la production de gamètes haploïdes, c'est-à-dire de cellules ne possédant que la moitié (n) du stock diploïde ($2n$) de chromosomes, soit un seul chromosome de chaque paire. C'est une succession de deux divisions cellulaires particulières qui surviennent après une dernière phase S :

- une mitose M1 ou mitose réductionnelle car elle réduit le nombre de chromosomes dans chaque cellule fille de 46 à 23. La ségrégation des chromosomes homologues a donc lieu à ce niveau. Le nombre de chromosomes est déterminé par le nombre de centromères présents dans la cellule et non pas par la quantité d'ADN : après la M1, il y a 23 chromosomes mais encore dupliqués sous la forme de 2 chromatides sœurs, donc une quantité d'ADN de $2C$, comme une cellule somatique en interphase.
- une mitose M2 ou mitose équationnelle puisqu'elle s'accompagne d'une séparation des chromatides sœurs de chaque chromosome, le nombre restant à 23. Il n'y a pas de nouvelle phase S entre M1 et M2.

La méiose est un phénomène complexe qui comporte des aspects cytologiques, chromosomiques et génétiques, chacun de ces aspects pouvant être étudié séparément mais tous étant liés physiologiquement. Si le produit de la méiose, à savoir la production de gamètes, est identique chez l'homme et chez la femme, des différences importantes existent dans le déroulement des méioses masculine et féminine. Ces différences portent à la fois sur la chronologie des événements méiotiques et sur la répartition du cytoplasme entre les cellules issues des deux divisions cellulaires.

- Différences de chronologie : la différence principale entre les PGCs (Primordial Germ Cells) de chaque sexe réside dans le fait que, dans le testicule en cours de détermination, les PGCs ne vont pas rentrer en méiose et restent bloquées à un stade pré-méiotique jusqu'à la puberté. En revanche, dans le futur ovaire, les PGCs entament très rapidement leur méiose qu'elles déroulent jusqu'à la fin de la prophase de M1 pour se bloquer à ce stade sous l'aspect de follicule primordial. La reprise du processus a lieu ensuite à la puberté et la production de cellules germinales se déroule jusqu'à épuisement du stock de follicules, à la ménopause. De plus, chez la femme, la fin de la deuxième division de méiose est provoquée par la fécondation, ce qui veut dire qu'un ovocyte produit mais qui ne sera pas fécondé ne finira jamais la méiose qu'il avait commencée des années auparavant. Une fois initiée, la méiose est donc un processus continu chez l'homme et discontinu chez la femme.
- Différences dans la répartition du cytoplasme : lors de la spermatogenèse, les deux divisions méiotiques s'accompagnent d'une répartition équitable du cytoplasme dans les cellules filles. Au cours de l'ovogenèse, l'ovocyte produit se doit de conserver l'ensemble des réserves cytoplasmiques pour assurer le développement de l'embryon lors des toutes premières divisions de l'œuf fécondé. Les cellules produites par les divisions méiotiques sont donc très asymétriques, l'une conservant pratiquement tout le cytoplasme alors que l'autre est réduite à une petite cellule ne contenant que le jeu de chromosomes issu de la division et appelée globule polaire ou GP. Il y a donc 2 GPs produit, le GP1 après la phase M1 et le GP2 après la phase M2, c'est-à-dire après la fécondation, l'expulsion de ce dernier étant d'ailleurs utilisé dans les laboratoires de fécondation in vitro pour vérifier qu'un ovocyte a bien été fécondé.

Comme toute division cellulaire, les divisions méiotiques comportent une prophase, une métaphase, une anaphase et une télophase. Des différences importantes existent cependant entre les mitoses classiques et les deux divisions méiotiques qui portent principalement sur la durée (quelques dizaines de minutes pour une mitose à plusieurs jours pour la méiose masculine), sur le comportement des chromosomes homologues et sur la séparation des chromatides sœurs, sur l'absence de nouvelle synthèse d'ADN entre les deux divisions méiotiques alors que chaque mitose est normalement précédée par une phase S et sur l'activité génique qui est abolie pendant la mitose alors qu'elle est intense en méiose.

Les phases clefs de la méiose sont la prophase et l'anaphase de M1.

a) Prophase de M1

Il s'agit de la phase la plus longue de la première division méiotique et elle peut être subdivisée en 5 stades :

- Le stade leptotène est caractérisé par un noyau toujours entouré de son enveloppe et contenant des chromosomes dupliqués qui s'individualisent sous la forme de filaments grêles et irréguliers. Les chromosomes homologues commencent à se rapprocher les uns des autres. Les centrioles se sont dupliqués et débutent leur migration aux pôles opposés de la cellule. Au stade leptotène précoce, les cellules germinales franchissent la barrière hémato-testiculaire: les jonctions serrées unissant les cellules de Sertoli et délimitant les compartiments basal et adluminal s'ouvrent, laissent passer les spermatocytes puis se referment derrière eux. Les cellules germinales sont alors isolées du compartiment sanguin par :
 - l'endothélium des capillaires sanguins et leur membrane basale
 - les cellules péritubulaires
 - la membrane basale des tubes séminifères
 - les jonctions serrées entre cellules de Sertoli.
- Le stade zygotène est marqué par le début de l'appariement, ou synapsis, des chromosomes homologues. Celui-ci a lieu tout d'abord aux extrémités des chromosomes, ou télomères, qui se réunissent en groupe à un pôle du noyau pour former ce qu'on appelle le bouquet télomérique. Les centrioles continuent à migrer à des pôles différents de la cellule.
- Le stade pachytène est le plus important de la prophase de M1 et aussi le plus long puisque, chez l'homme, il dure 16 jours. Il est caractérisé par l'appariement complet des chromosomes homologues, ou synapsis complet, qui forment alors des bivalents sauf en ce qui concerne la paire de chromosomes sexuels X et Y. Les gonosomes sont en effet réunis dans une structure particulière, bien visible sur les étalements de chromosomes méiotiques sous l'aspect d'une « tâche » très colorable, le corpuscule XY (appelé auparavant vésicule sexuelle ou VS) : les chromosomes X et Y sont présents sous une forme non appariée, sauf au niveau de leurs extrémités, et les gènes qu'ils portent sont inactivés contrairement à ceux portés par les autres chromosomes, ou autosomes, qui sont transcrits de façon très active. L'appariement des chromosomes est réalisé grâce à une structure analogue à une fermeture éclair, le complexe synaptonémal, qui, en microscopie électronique, apparaît constitué d'éléments latéraux parallèles et d'un élément central relié aux précédents par des filaments transverses (Figure 10).

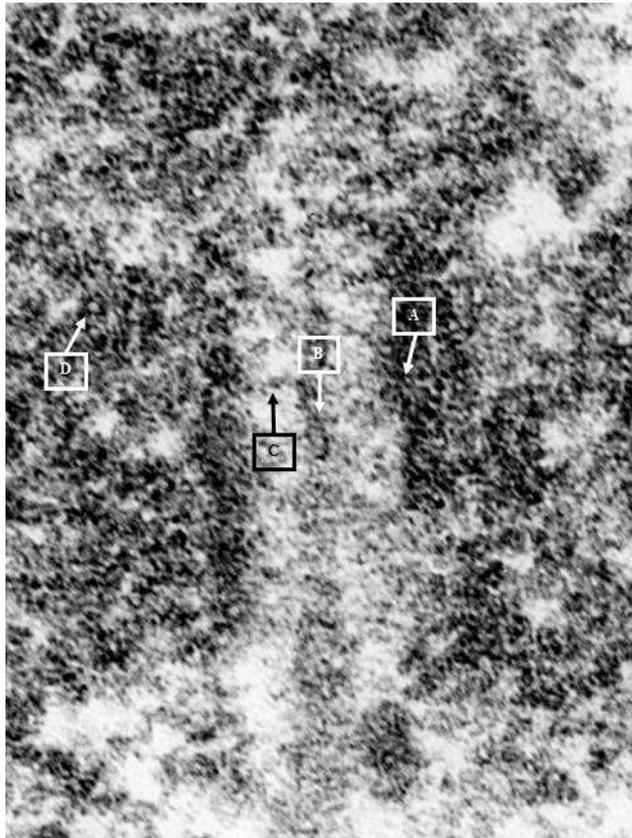


Figure 10 : Détail d'un noyau de spermatocyte I au stade pachytène en microscopie électronique montrant un complexe synaptonémal. (A : éléments latéraux ; B : élément central ; C : filaments transverses ; D : masses de chromatine de deux chromosomes homologues et appariés). (Photo Marie Françoise Alfonsi, Paris).

- Les éléments latéraux des complexes intègrent des structures préexistantes composées de protéines de la famille des SMCs (Structural Maintenance of Chromosomes) dont font partie les cohésines. Parmi celles-ci, la protéine Rec8 joue un rôle important dans la ségrégation des chromosomes homologues. D'un point de vue finaliste, l'appariement des chromosomes homologues a deux fonctions précises :
 - permettre la ségrégation normale et équilibrée de ces chromosomes homologues à la fin de la M1, ségrégation qui serait beaucoup plus difficile à mettre en œuvre si tous les chromosomes étaient « en vrac ».
 - permettre les recombinaisons génétiques qui vont survenir au niveau des crossing-over. Celles-ci impliquent des échanges (cassures-recollements) entre des chromatides appartenant à deux chromosomes homologues. Le résultat final de ces recombinaisons est un brassage des allèles (différentes formes que peut prendre un gène) d'origines maternelle et paternelle de façon à ce que de nouvelles combinaisons génétiques soient « essayées » à chaque génération et éventuellement conservées par la sélection naturelle si elles s'avèrent bénéfiques.
- Le stade diplotène est caractérisé par une condensation accrue des chromosomes homologues qui tendent à s'écarter les uns des autres sauf aux endroits où ont eu lieu les recombinaisons. Les chromosomes y apparaissent croisés formant alors des chiasmas bien visibles au microscope qui permettent de compter le nombre de recombinaisons et de les positionner sur les chromosomes. Les éléments des complexes synaptonémaux se dissocient à ce stade et le corpuscule XY disparaît.

- Le stade diacinèse marque la fin de la prophase de M1. Les chromosomes ont atteint un niveau de condensation maximal et continuent à se dissocier les uns des autres : cet écartement des chromosomes homologues aboutit à une impression de glissement des chiasmats vers les extrémités connu sous le nom de terminalisation des chiasmats. Comme pour toute fin de prophase de division cellulaire, l'enveloppe nucléaire disparaît et les centrioles sont disposés à chaque pôle.

b) Anaphase de M1

La méiose se poursuit alors par la métaphase de M1 au cours de laquelle les chromosomes se disposent sur la plaque équatoriale pour se préparer à l'anaphase. Des différences fondamentales existent encore à ce niveau entre mitose classique et méiose. Contrairement au fuseau de division mitotique qui est bipolaire, c'est-à-dire que les microtubules s'accrochent sur chaque chromatide sœur et se dirigent vers un pôle opposé de la cellule, le fuseau de division méiotique est unipolaire : les microtubules s'accrochent sur les deux chromatides de chaque chromosome homologue et se dirigent, pour chacun d'entre eux, vers un seul pôle. Cet accrochage particulier du fuseau de division est rendu possible par la présence, au niveau des kinétochores des centromères, du complexe protéique Mam1 ou *monopolin*. Les liens interchromatidiens de cohésines se modifient également et la protéine Rec8 passe d'une localisation axiale le long des chromosomes à une localisation centromérique. L'ensemble de ce dispositif entraîne, en anaphase de M1, la ségrégation de chaque chromosome homologue à des pôles différents de la cellule et la non séparation des chromatides sœurs (Figure 11).

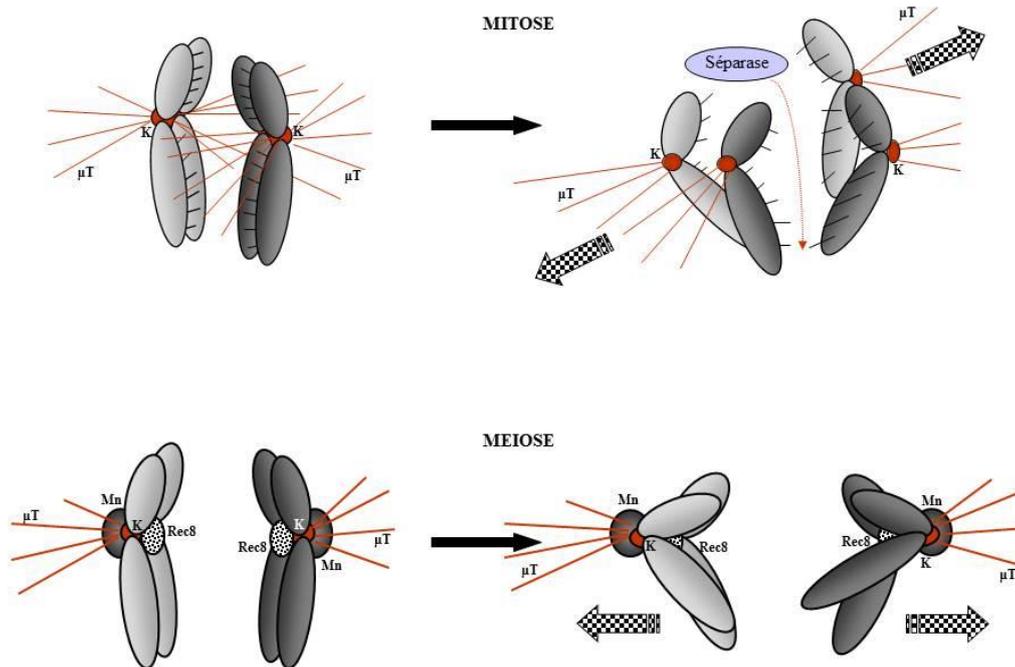


Figure 11 : Schéma des différences de comportement des chromosomes en mitose et en méiose. L'accrochage unipolaire des chromosomes méiotiques sur les microtubules (μT) du fuseau de division grâce au complexe Monopolin (*Mn*) et le maintien de certaines protéines de la famille SMCs (Structural Maintenance of Chromosomes) comme *Rec8* au niveau des centromères (*K* : kinétochore) aboutissent à la non-séparation des chromatides sœurs et à la ségrégation de chaque chromosome homologue à un pôle différent.

De plus, cette ségrégation chromosomique particulière concerne des chromosomes chimères, c'est à dire constitués d'un mélange des deux chromosomes parentaux de départ, en raison des recombinaisons qui ont eu lieu au stade pachytène.

Entre les différentes paires, la ségrégation est indépendante ou aléatoire : chaque chromosome d'une paire peut migrer avec l'un ou l'autre chromosome d'une autre paire, et ceci pour toutes les paires chromosomiques. La conséquence est un nombre de combinaisons possibles énorme (2^{23}) qui, associé aux recombinaisons génétiques qui ont brassé les allèles, fait que chaque gamète produit possédera un génome particulier. Le même phénomène se déroulant dans chaque sexe, la fécondation entraîne la constitution d'un être génétiquement différent des tous les autres, y compris de ses frères et sœurs, sauf en ce qui concerne les vrais jumeaux (jumeaux monozygotes issus de la scission d'un embryon).

La suite du processus méiotique comporte une télophase de M1, au cours de laquelle une enveloppe nucléaire se reconstitue autour de chaque lot de 23 chromosomes dupliqués (quantité d'ADN 2C), puis, après une interphase très courte, une M2 qui présente elle aussi des particularités par rapport à une mitose classique car elle suit la M1 sans nouvelle synthèse d'ADN. La M2 est caractérisée de plus par la ségrégation des chromatides sœurs constituant chaque chromosome, qui est rendue possible par la disparition de la protéine Rec8 à ce stade, aboutissant à la production de cellules haploïdes constituées d'une seule chromatide parentale mais recombinée.

Les divisions méiotiques ne s'accompagnent pas de division cytoplasmique complète ce qui fait que les cellules haploïdes produites sont reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques, réalisant un véritable syncytium.

Les spermatides et la spermiogenèse

Les spermatides sont des cellules haploïdes qui vont subir uniquement un processus de différenciation cellulaire, ou spermiogenèse, pour donner des spermatozoïdes. Il n'y a en effet plus de division cellulaire pendant la spermiogenèse.

On distingue trois familles de spermatides qui, chez l'homme, sont divisées en 8 stades :

- les spermatides jeunes ou rondes qui correspondent aux stades 1 et 2
- les spermatides intermédiaires ou en cours d'élongation qui sont représentées par les stades 3 à 5
- les spermatides matures ou allongées formant les stades 6 à 8

Modèle de différenciation cellulaire, la spermiogenèse s'accompagne de modifications des cellules qui vont porter sur la formation de l'acrosome, les remaniements nucléaires, le développement du flagelle et la réorganisation du cytoplasme. Parallèlement à ces modifications cytologiques, la spermiogenèse est marquée par une mise sous silence du génome mâle puisque la transcription des gènes s'arrête dans les spermatides au stade 3 : le génome des spermatozoïdes est donc transcriptionnellement inactif, bien que la présence de nombreux ARNs (dont des ARNs messagers) ait été notée à l'intérieur du noyau des spermatozoïdes. En début de spermiogenèse, la transcription du génome à l'état haploïde est importante, l'équilibre génétique entre les spermatides étant maintenu grâce aux ponts cytoplasmiques qui relient ces cellules (Figure 12).

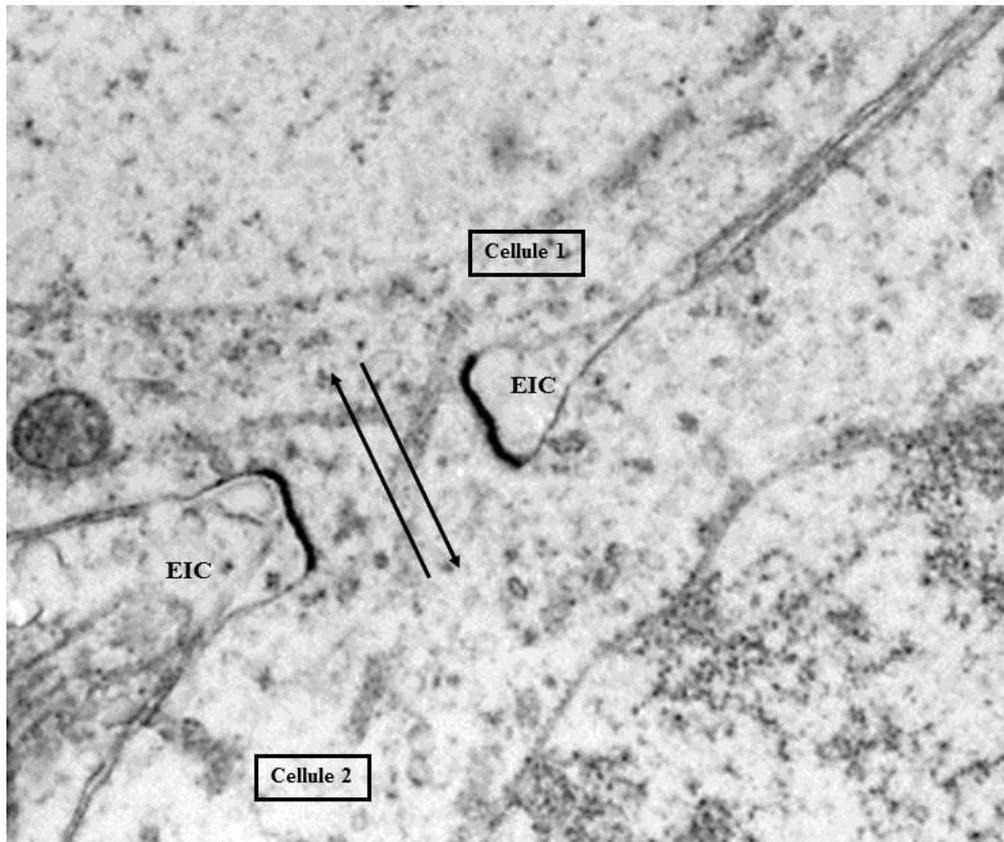


Figure 12 : Fort grossissement en microscopie électronique des ponts cytoplasmiques intercellulaires qui réunissent les cellules germinales pendant la spermatogenèse. (EIC : espace intercellulaire). (Photo Marie Françoise Alfonsi, Paris).

Les ARN messagers codant pour des protéines devant être mises en place dans les spermatides intermédiaires ou matures sont donc synthétisés dans les premiers stades de la spermiogenèse et subissent un délai à la traduction qui leur évite d'être dégradé d'une part et d'être traduit de façon trop précoce d'autre part.

a) Formation de l'acrosome

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

Cette vacuole va ensuite s'étaler à la surface du noyau à fur et à mesure de l'évolution des spermatides pour finir par en recouvrir les 2/3 antérieurs et constituer l'acrosome. Ce dernier peut alors être assimilé à une sorte de sac aplati dans lequel vont venir s'accumuler des enzymes provenant de l'appareil de Golgi. Dans les voies génitales féminines, la réaction acrosomique va permettre aux spermatozoïdes de libérer les enzymes contenues dans l'acrosome et de digérer la zone pellucide pour arriver jusqu'à la membrane plasmique de l'ovocyte (Figure 13).

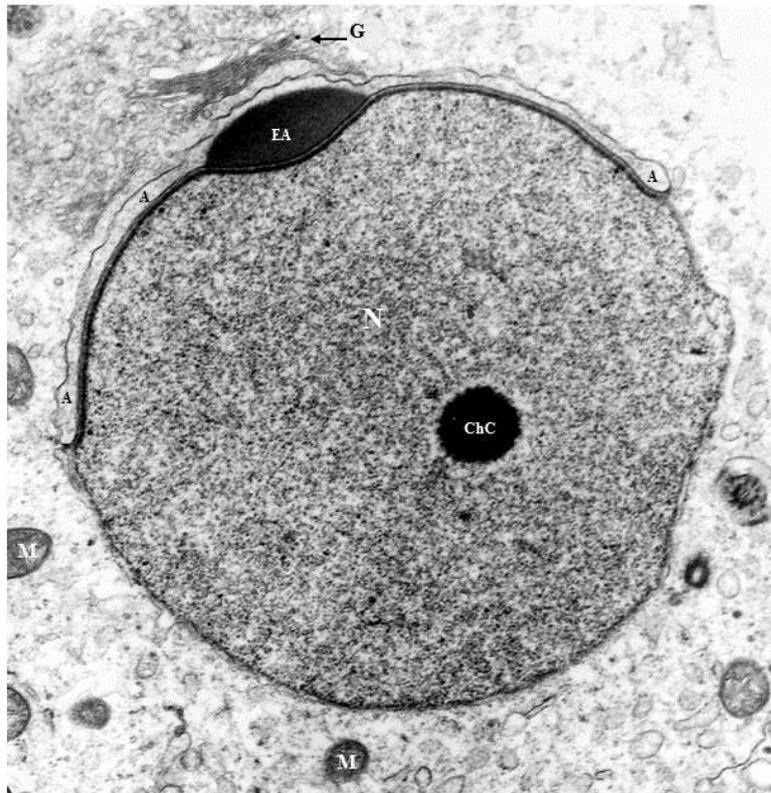


Figure 13 : Spermatide ronde humaine (Stade 2) en microscopie électronique. Les vésicules issues de l'appareil de Golgi (G) fusionnent pour former l'acrosome (A) qui s'étend à la surface antérieure du noyau (N) et renferme les enzymes lytiques acrosomales (EA). (M : mitochondries ; ChC : chromocentre). (Photo Marie Françoise Alfonsi, Paris).

b) Remaniements nucléaires

Deux évènements majeurs touchent le noyau des spermatides pendant la spermiogenèse, l'élongation et la compaction du génome.

- l'élongation est due à l'accrochage de microtubules au pôle postérieur du noyau, par rapport à l'acrosome, qui vont former la manchette. Cette structure est visible dès les stades 2, 3 puis disparaît dans les stades tardifs de la spermiogenèse.

- la condensation nucléaire est l'aboutissement d'un changement radical dans la composition en nucléoprotéines qui entourent l'ADN : les histones de type somatique sont remplacées en quasi-totalité par des protéines plus basiques, les protamines, qui se fixent dans le petit sillon de l'ADN et entraînent un enroulement des molécules d'ADN en « beignet » très serré grâce aux ponts disulfures qu'elles établissent entre elles. Cette modification nucléoprotéique se fait en 2 temps, les histones étant tout d'abord remplacées par des protéines de transition (stades 3-5), elles-mêmes déplacées par les protamines à partir du stade 5 (Figure 14).

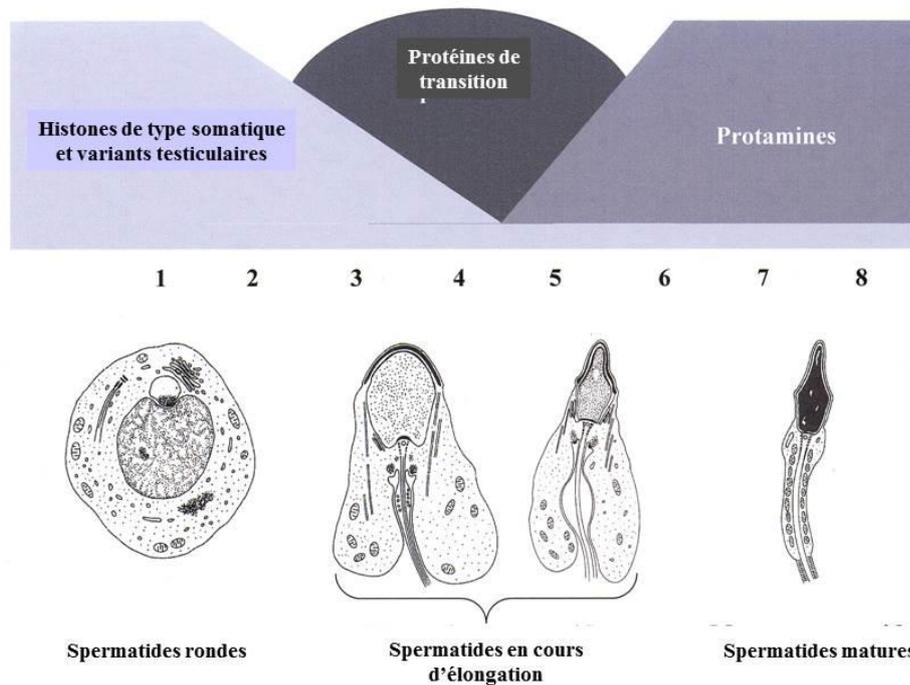


Figure 14 : Schéma du processus de transition protéique dans le noyau des spermatides.

c) Développement du flagelle

Le spermatozoïde étant une cellule mobile, une des principales modifications cytologiques touchant les spermatides est le développement d'une structure flagellaire. Celle-ci commence à se mettre en place dès le début de la spermiogenèse par le déplacement des deux centrioles au pôle postérieur du noyau, c'est-à-dire celui opposé à la vésicule acrosomale. Ces deux centrioles adoptent une position presque perpendiculaire l'un à l'autre (angle de 80°), le centriole distal se mettant dans le futur grand axe de la cellule (Figure 15). C'est à partir de ce dernier que vont se mettre en place les éléments de l'axonème. Le centriole proximal jouera quant à lui un rôle majeur dans l'organisation du fuseau de division de l'œuf fécondé lors de la première division cellulaire suivant la fécondation.



Figure 15 : Spermatozoïde humaine en cours d'élongation (Stade 3) en microscopie électronique. Les deux centrioles (CP : centriole proximal ; CD : centriole distal) sont venus se placer au pôle postérieur du noyau (N) en formant un angle de 80°. Les mitochondries (M) commencent à se disposer autour du flagelle (F) en formation. (Photo Marie Françoise Alfonsi, Paris).

L'axonème est composé de neuf doublets de microtubules périphériques organisés en cercle autour d'une paire de microtubules centraux eux-mêmes entourés d'une gaine centrale. Chaque doublet périphérique est constitué d'un microtubule A complet à 13 protofilaments et d'un microtubule B, accolé au précédent, ne comportant que 10 ou 11 protofilaments (Figure 16). Cet ensemble microtubulaire est entouré de protéines assurant sa cohésion mais aussi et surtout sa mobilité. Ainsi, les microtubules A d'un doublet sont reliés aux microtubules B du doublet suivant par des liens de nexine. Des bras externes et internes sont fixés sur les doublets et sont composés de protéines caractéristiques comme les dynéines et d'autres protéines associées. Les doublets périphériques sont reliés à la paire centrale par des ponts radiaires se terminant par des têtes radiaires. En fait, le nombre de protéines rentrant dans la composition de l'axonème est beaucoup plus grand : certaines anomalies de ces protéines sont responsables de ce qu'on regroupe sous le terme de dyskinésies ciliaires primitives qui peuvent associer des manifestations respiratoires par anomalie de fonctionnement des cils et une infertilité par immobilité des spermatozoïdes. L'axonème est entouré par 9 fibres denses qui courent parallèlement aux microtubules sur la quasi-totalité de la queue en étant associées aux doublets périphériques. De longueurs inégales, les fibres denses les plus longues s'étendent sur 60% du flagelle. Le tout est entouré par une gaine de mitochondries qui s'arrête en butant sur un étranglement qui marque l'extrémité de la pièce intermédiaire, ou annulus.

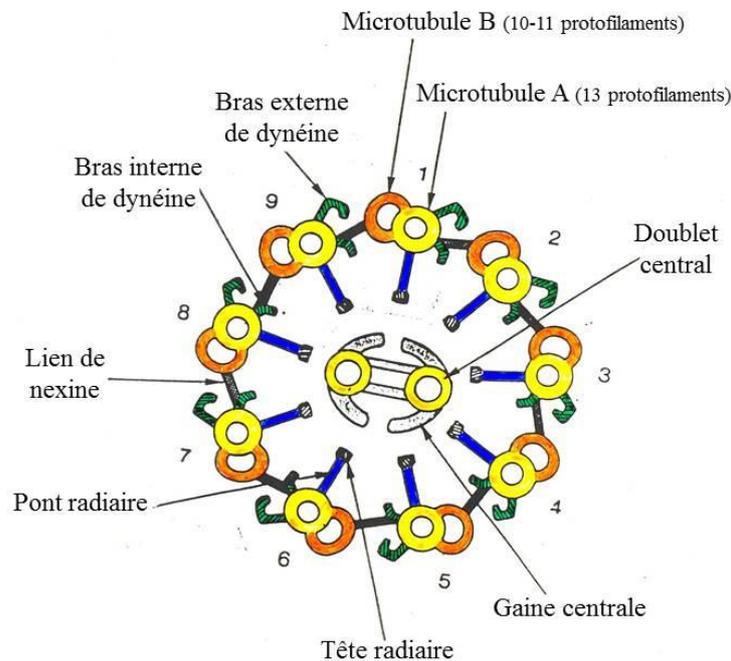


Figure 16 : Schéma de la structure de l'axonème

d) Réorganisation du cytoplasme

De rondes au début de la spermiogenèse, les cellules germinales vont progressivement s'allonger et diminuer de volume. Le cytoplasme va suivre le développement du flagelle et « glisser » vers l'arrière de la cellule. Dans le même temps, les cellules vont perdre la majeure partie de leur volume cytoplasmique sous la forme de corps résiduels qui vont être phagocytés par les cellules de Sertoli. Les mitochondries échappent à ce processus de digestion et vont se placer autour du flagelle en formation pour l'entourer d'une gaine sur la première partie de son trajet (Figure 17).

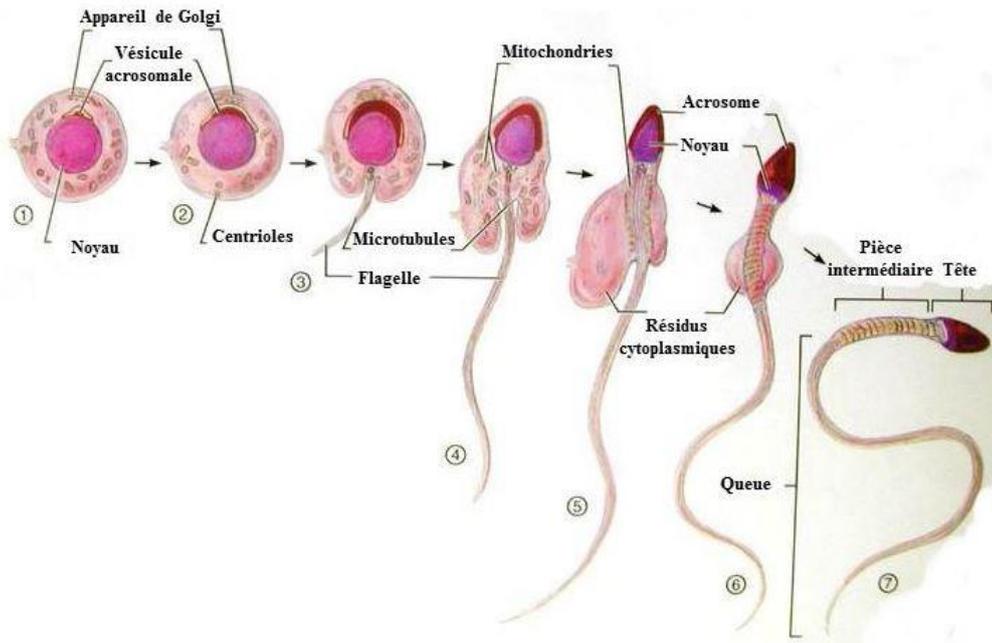


Figure 17 : Schéma récapitulatif des modifications nucléaires et cytoplasmiques touchant les spermatides pendant leur différenciation.

Au final, la spermiogenèse aboutit à la formation de spermatides matures (allongées et condensées) qui ne diffèrent des spermatozoïdes que par le fait qu'elles sont encore enchâssées dans l'épithélium séminal. Le phénomène de spermiation les libèrera dans la lumière des tubes séminifères pour donner des spermatozoïdes intraluminaux qui subiront encore des modifications au cours de leur trajet dans le tractus génital (augmentation de la condensation de l'ADN, modifications membranaires, ...). Ces spermatozoïdes sont cependant capables de fécondation puisqu'ils peuvent être utilisés, après biopsie testiculaire, en fécondation in vitro par ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection) et donner lieu à des grossesses : c'est une forme de traitement de l'infertilité d'origine masculine.

Le spermatozoïde mature

Le spermatozoïde est le gamète mâle au stade terminal de sa différenciation, libéré dans la lumière des tubes séminifères et transporté tout au long du tractus génital masculin. C'est une cellule mobile capable d'atteindre le gamète femelle dans les voies génitales féminines.

Schématiquement, le spermatozoïde se résume à :

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

En fait, c'est une cellule très complexe dont la structure fine a pu être analysée grâce à la microscopie électronique. On distingue deux parties principales, la tête et la queue, séparées par la pièce connective ou col, l'ensemble mesurant environ une soixantaine de μm de long, recouvert complètement par la membrane plasmique (Figure 18).

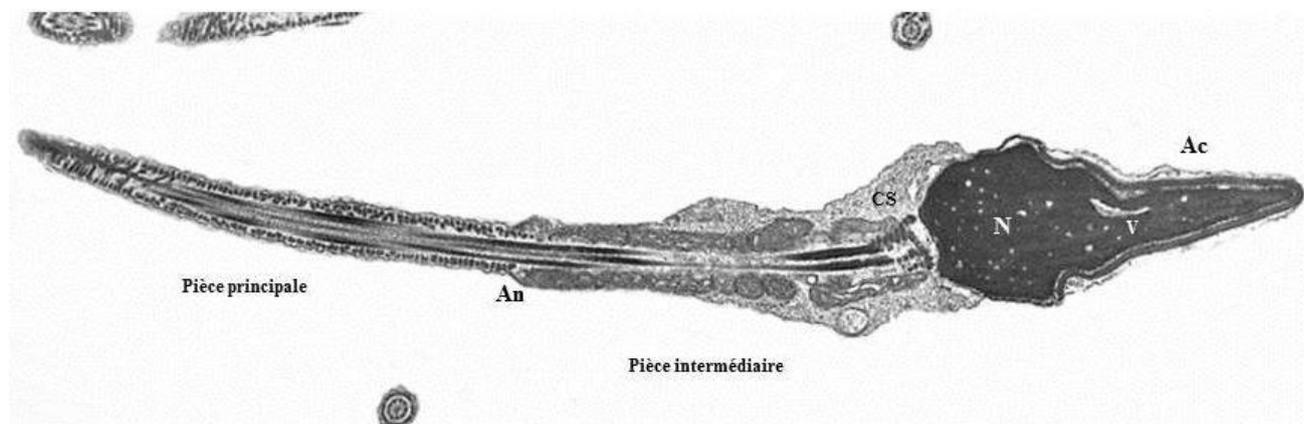


Figure 18 : Spermatozoïde humain en microscopie électronique. (Ac : acrosome ; N : noyau ; V : vésicule nucléaire ; CS : colonnes segmentées ; An : annulus). (Photo Denise Escalier, Paris).

La tête a une forme ovoïde aplatie et mesure entre $3\mu\text{m}$ et $4,5\mu\text{m}$ de long pour un diamètre de $1,5\mu\text{m}$ à $3\mu\text{m}$. Elle est coiffée sur ses $2/3$ antérieurs par l'acrosome, sac à enzymes hydrolytiques situé juste sous la membrane plasmique et séparé du noyau par l'espace sous-acrosomal. Le bord postérieur de l'acrosome se prolonge en arrière par la cape post-acrosomale qui recouvre le $1/3$ postérieur du noyau. Le noyau apparaît très dense aux électrons en microscopie électronique, en raison de la condensation extrême du génome, mais il peut contenir quelques vacuoles localisées préférentiellement dans sa partie antérieure et qui semblent optiquement vides. Sur son bord postérieur, l'enveloppe nucléaire se détache de la chromatine pour former l'espace nucléaire postérieur. Sous cet espace, le spermatozoïde présente un étranglement ou pièce connective renfermant un peu de cytoplasme, une structure dense de forme discoïde, la plaque basale, et le centriole proximal entouré d'une structure en forme de panier de basket, les colonnes segmentées appelées ainsi car elles apparaissent comme une succession de bandes sur des coupes de microscopie électronique.

La queue, d'une longueur totale de plus de $55\mu\text{m}$, commence tout de suite après le col et comprend trois parties qui constituent le flagelle :

- la pièce intermédiaire contient le centriole distal à partir duquel se mettent en place les éléments de l'axonème :
- la pièce principale, la plus longue de toutes, contient l'axonème entouré de certaines fibres denses. La gaine mitochondriale a disparu et est remplacée par une gaine fibreuse qui présente deux renflements symétriques et diamétralement opposés, associés aux doublets axonémaux 3 et 8, les colonnes longitudinales sur lesquelles se fixent des anneaux périodiques.
- la pièce terminale ne contient plus que les éléments de l'axonème (Figure 19).

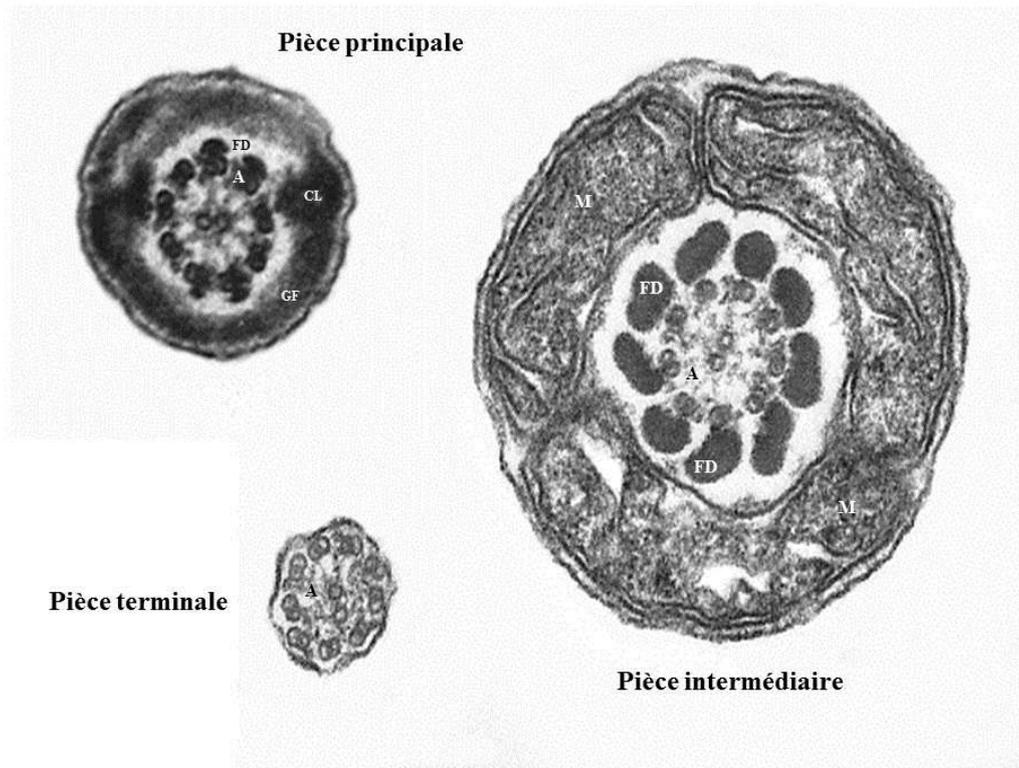


Figure 19 : Coupes de flagelle de spermatozoïde en microscopie électronique situées à trois niveaux différents. Au niveau de la pièce intermédiaire, l'axonème (A) est entouré par les fibres denses (FD) et par la gaine de mitochondries (M). Dans la pièce principale, les fibres denses s'arrêtent à différents niveaux ce qui fait qu'elles ne sont pas au complet à ce niveau de coupe. Les mitochondries sont remplacées par une gaine fibreuse (GF) qui présente deux renflements, les colonnes longitudinales (CL). Dans la pièce terminale, seul persiste l'axonème. (Photo Denise Escalier, Paris).

Cinétique de la spermatogenèse et stades de l'épithélium séminal

L'observation des tubes séminifères en coupe transversale révèle qu'ils n'ont pas tous le même aspect en termes de composition en cellules germinales à différents stades de leur maturation et que, sur une même section de tube, la répartition entre cellules germinales diffère d'un endroit à un autre : ainsi, par exemple, certaines sections de tubes ne présenteront pas de spermatozoïdes matures alors que d'autres en seront riches (Figure 20).



Figure 20 : Coupe de tube séminifère humain illustrant les cycles de l'épithélium séminal avec un aspect différent observable sur une même section : une partie du tube renferme des spermatocytes (Sc) au stade pachytène et des spermatides matures (Sm) alors qu'une autre ne contient pratiquement que des spermatides rondes (Sr). (L : lumière du tube). (Photo Martine Albert, Poissy)

Dans le testicule humain, l'aspect pouvant être différent dans d'autres espèces, on peut ainsi définir 6 associations préférentielles de cellules germinales entre elles qui définissent les 6 stades de l'épithélium séminal. Dans certaines espèces, dont les rongeurs, les tubes séminifères, pris dans le sens longitudinal, se présentent comme une succession de segments, chacun étant à un stade particulier. Chez l'homme, les parties des tubes à un stade donné de l'épithélium séminal sont entremêlées en spirale dans le sens de la longueur ce qui fait, qu'en coupe transversale, un tube séminifère puisse apparaître comme composé de portions à des stades différents.

Les stades de l'épithélium séminal sont dus à l'entrée en mitose régulière des spermatogonies qui a lieu tous les 16 jours et à la durée variable mais déterminée de chaque stade de la spermatogenèse qui est de :

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

L'ensemble de 74 jours définit le cycle spermatogénétique qui correspond à la durée totale que met une cellule germinale pour passer du stade de spermatogonie à celui de spermatide mature. Les 6 stades de l'épithélium séminal se répètent tous les 16 jours et le cycle spermatogénétique s'étend donc sur environ 4 cycles $\frac{1}{2}$ de l'épithélium séminal.

Le testicule endocrine et paracrine

Outre sa fonction exocrine de production de gamètes, le testicule élabore un certain nombre de composés qui vont être soit déversés dans la circulation générale pour exercer une action à distance soit libérés sur place et participer à la régulation paracrine du fonctionnement testiculaire. Le tissu interstitiel joue un rôle majeur dans ces fonctions endocrines et paracrines du testicule.

Le tissu interstitiel

Il comprend tous les espaces situés entre les tubes séminifères. Il est constitué d'un tissu conjonctif (renfermant des fibroblastes, des lymphocytes, des macrophages, etc...) impliqué dans la régulation paracrine de la spermatogenèse (régulation intra-gonadique). Il renferme les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les nerfs et le réseau de fibroblastes différenciés reliés à la gaine péricubulaire (Co-cells). Il contient également les cellules responsables de la synthèse des androgènes testiculaires, les cellules de Leydig.

Cellules de Leydig

Isolées ou groupées par petits amas au sein du tissu interstitiel, à proximité des vaisseaux sanguins et lymphatiques, les cellules de Leydig ont une forme polyédrique, d'un diamètre de 15µm à 20µm (Figure 21).

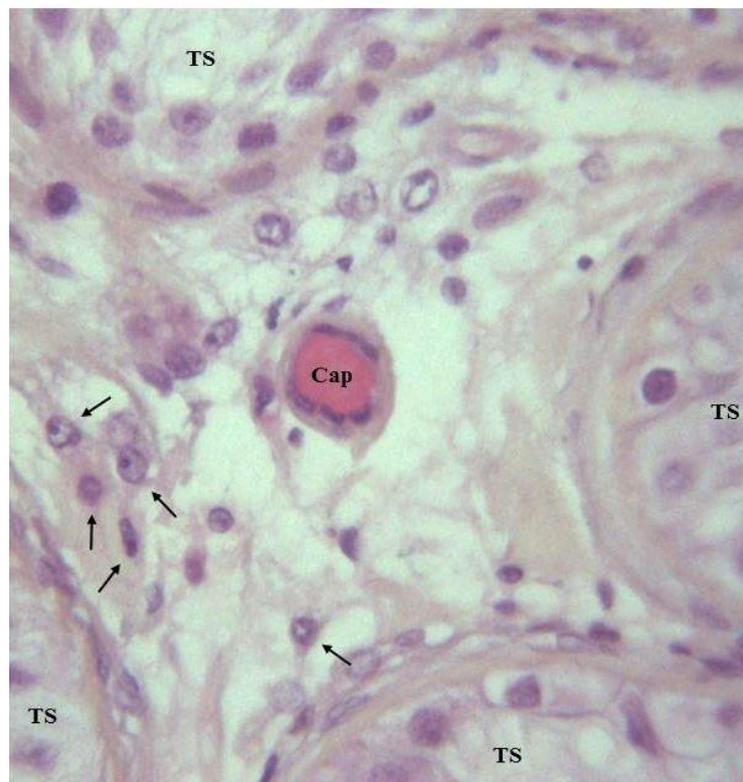


Figure 21 : Groupe de cellules de Leydig (flèche) à proximité d'un capillaire sanguin (Cap). (TS : tube séminifère). (Photo Martine Albert, Poissy)

Elles présentent des caractéristiques cytologiques propres aux cellules élaborant des stéroïdes :

- un noyau rond, légèrement excentré, avec un volumineux nucléole
- un réticulum endoplasmique lisse très développé
- de très nombreuses mitochondries à crêtes tubulaires

Elles contiennent également des inclusions lipidiques, pigmentaires ou protidiques (cristalloïdes de Reinke).

Les cellules de Leydig élaborent les androgènes testiculaires et, en particulier, la testostérone. Au stade fœtal, cette dernière est responsable du développement du tractus génital et de la différenciation des organes génitaux externes par son métabolite, la dihydrotestostérone (DHT). A l'âge adulte, elle est responsable du maintien des caractères sexuels secondaires.

Régulation neuro-endocrine de la spermatogenèse

Celle-ci met en jeu un « dialogue » qui s'établit entre le cerveau (hypothalamus et hypophyse) et la gonade et qui définit l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Sous l'effet de stimulations particulières impliquant des facteurs aussi variés que la lumière, le stress, l'olfaction, etc..., l'hypothalamus réagit au système nerveux central en sécrétant de façon pulsatile un peptide, la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone), qui agit localement sur l'hypophyse en stimulant la synthèse et la libération des deux hormones gonadotrophiques, littéralement hormones trophiques pour les gonades, la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone).

La FSH va agir sur les cellules de Sertoli qui, en retour, vont réguler la sécrétion de FSH au niveau hypophysaire grâce à la synthèse d'inhibine (action inhibitrice) et d'activine (action stimulatrice). La LH, quant à elle, stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. La testostérone freine en retour la synthèse de LH.

Un équilibre s'établit donc entre la stimulation des testicules par les gonadotrophines et la réponse de la gonade à cette stimulation d'origine hypophysaire. Un dysfonctionnement testiculaire, ou hypogonadisme, peut avoir plusieurs origines dont le diagnostic comporte en premier lieu le dosage des différentes hormones impliquées dans l'axe hypophyso-gonadique (Figure 22).

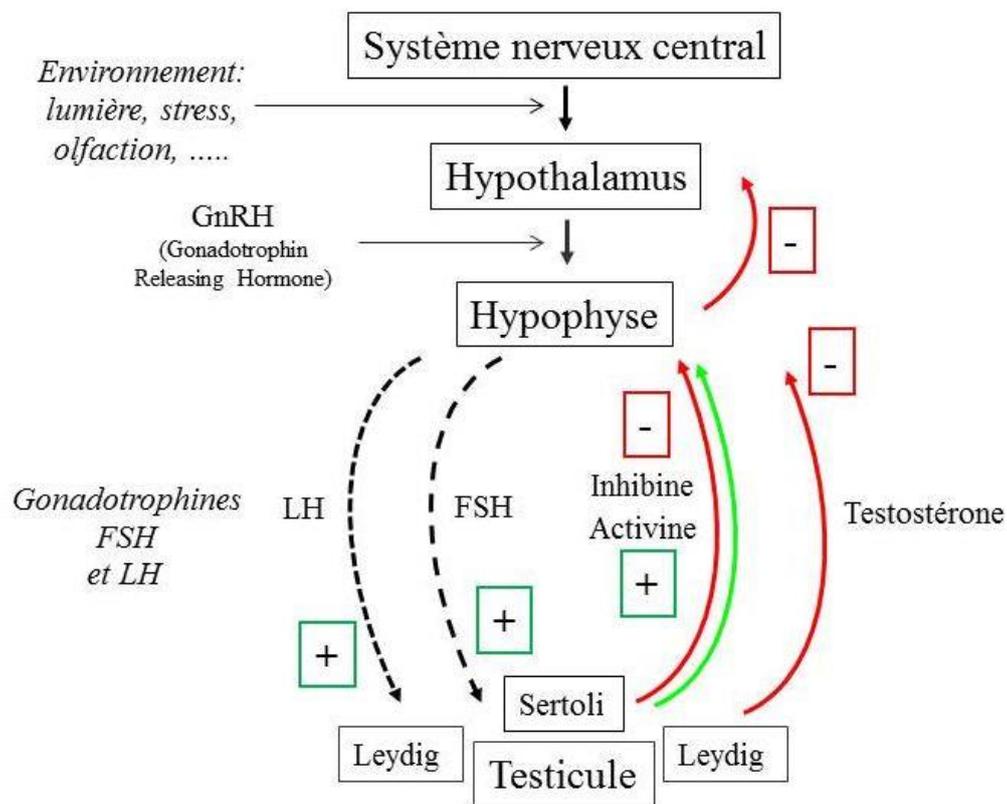


Figure 22 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

On parle d'hypogonadisme hypogonadotrope, ou hypogonadisme d'origine centrale, lorsque le testicule fonctionne mal parce que la stimulation par la FSH et/ou la LH est mauvaise. Les causes peuvent en être multiples mais se situent soit au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire soit directement au niveau de la synthèse ou de la libération des gonadotrophines par l'hypophyse. Les taux sanguins de gonadotrophines sont bas et, le testicule n'étant pas correctement stimulé, la réponse gonadique est faible, avec des taux abaissés d'inhibine et de testostérone.

Par contre, dans les hypogonadismes hypergonadotropes, ou hypogonadismes périphériques, c'est le testicule qui fonctionne mal alors que la commande centrale est normale. Ici encore, les causes sont multiples et le bilan clinico-biologique permet de retrouver des causes environnementales (ou professionnelles comme l'exposition chronique à des sources de chaleur importantes), toxiques (ou médicamenteuses), chromosomiques (syndrome de Klinefelter 47,XXY par exemple), génétiques (mutation du récepteur à la LH par exemple) ou encore être négatif et on parle alors d'hypogonadisme idiopathique. L'hypophyse essaie alors de stimuler au maximum ce testicule déficient et on retrouve des taux élevés de FSH et/ou de LH.

Régulation paracrine de la spermatogenèse

Les cellules germinales sont régulées localement par l'activité des cellules de Sertoli et de Leydig qui, elles-mêmes, interagissent entre elles. Ainsi, la testostérone produite par les cellules de Leydig agit directement sur les cellules de Sertoli qui sont capables de l'aromatiser en œstrogènes et qui, en retour, sont capables soit d'inhiber la synthèse de testostérone par le TGF β soit de la stimuler par l'IGF1-. Les cellules de Sertoli sont également régulées par les cellules péricubulaires à travers la sécrétion de P-Mod-S (Protein Modulating Sertoli) qui va activer la sécrétion d'ABP. Enfin, des interactions existent entre les cellules germinales et les cellules de Sertoli par l'intermédiaire de nombreux facteurs de croissance (EGF, NGF, etc...) ou par la sécrétion d'interleukines (IL1, IL6) notamment lors des phases de phagocytose des corps résiduels des spermatozoïdes.