

Université Badji Mokhtar Annaba

Faculté des sciences

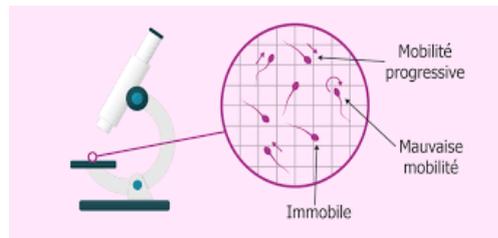
Département de biologie

Techniques d'Analyses Cyto-Génétiques

Chapitre III

La mobilité des spermatozoïdes

Mécanisme et Anomalie



Master I: ECOPHYSIOLOGIE ANIMALE

Pr. Kamel KHELILI

Mécanisme et régulation de la mobilité des spermatozoïdes

INTRODUCTION

Chez l'homme, comme dans de nombreuses espèces de mammifères, la mobilité des spermatozoïdes est nécessaire à l'expression de leur fonction, la fécondation de l'ovocyte.

L'appareil locomoteur intraflagellaire est édifié au cours de la spermiogenèse mais ce n'est qu'au cours de la traversée épидидymaire que les spermatozoïdes vont acquérir leur potentiel de mobilité fonctionnelle. Ce phénomène constitue une partie de la maturation épидидymaire des spermatozoïdes nécessaire pour la fécondation.

Dans l'épидидyme, les spermatozoïdes sont quiescents, leur mobilité ne s'exprimera qu'après leur dilution dans le plasma séminal, au moment de l'éjaculation.

La mobilité propre des spermatozoïdes est déterminante pour la traversée du mucus cervical, la progression à travers les voies génitales féminines et la pénétration des enveloppes périovocytaires avant la fusion avec l'ovocyte. Durant ce voyage le spermatozoïde rencontre des microenvironnements très variés et subit un certain nombre de modifications qui se manifestent notamment au niveau de son mouvement. Pendant ces étapes, des dysfonctionnements d'origine interne ou dépendants de facteurs externes peuvent perturber la mobilité des spermatozoïdes et donc être responsables d'hypofertilité.

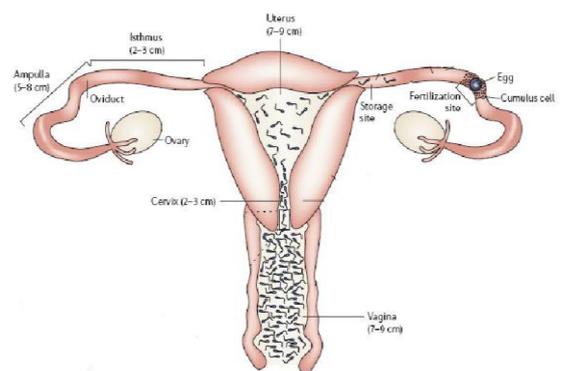
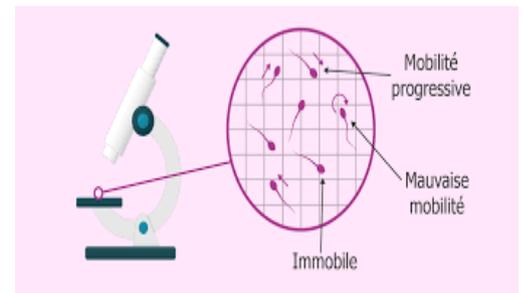
Les spermatozoïdes sont des cellules sexuelles (ou gamètes) mâles produites, chez les mammifères, par les testicules. Les gamètes sont des cellules haploïdes (comme les ovules, gamètes femelles), leur noyau contient n chromosomes.

Structure des spermatozoïdes

Le spermatozoïde, décrit pour la première fois en 1677 par Antoni van Leeuwenhoek, peut être divisé en trois régions. Il est composé de trois régions :

1. La tête est la région " génétique " qui contient le noyau surmonté de l'acrosome élaboré par l'appareil de Golgi.

Les protamines, qui s'associent à l'ADN, ont remplacées les histones (respectivement, 85% et 15% chez l'homme) pour produire une structure condensée, insoluble et très organisée : leur rôle est de protéger et de donner un hydrodynamisme au spermatozoïde. Ce processus est



essentiel à la transmission du génome mâle, car il peut se produire des cassures dans l'ADN qui peuvent provoquer des stérilités ou des mutations.

L'appareil de Golgi a formé l'**acrosome** qui coiffe le noyau. Il est composé de deux membranes :

La membrane acrosomique externe qui, fusionnera avec la membrane cellulaire du spermatozoïde, lors de la réaction acrosomique, pour libérer tout le contenu de l'acrosome qui lyse la zone pellucide, permettant la pénétration du spermatozoïde et son contact avec l'ovocyte.

La membrane acrosomique interne sera incorporée telle quelle et digérée dans le cytoplasme ovulaire.

L'**acrosome**, très riche en enzymes (hydrolases comme la hyaluronidase, protéases comme l'acrosine...), permet la pénétration du matériel génétique du spermatozoïde dans l'ovule.

2. La pièce intermédiaire est la région " métabolique " qui est constituée de mitochondries, carburant du spermatozoïde (ATP) et, en particulier, des mouvements du flagelle. Elle contient le centriole proximal dont le rôle est essentiel dans le rapprochement des pronuclei mâle et femelle (formation du spermaster) et dans la fabrication du premier fuseau mitotique du zygote (oeuf fécondé). Le centriole proximal servira à fournir tous les organites tubulaires du futur zygote.

3. La queue est la région " locomotrice " qui est constitué du flagelle qui permettra au spermatozoïde de remonter dans les voies génitales femelles (mouvements des spermatozoïdes).

Le centriole distal produit des microtubules qui forment l'axonème du flagelle du futur spermatozoïde. Chez l'homme, la tête du spermatozoïde mesure environ 5 μm de longueur sur 3 μm de largeur, la pièce intermédiaire 10 μm sur 0,8 μm , la queue 50 μm sur 0,5 μm .

Maturation des spermatozoïdes

L'épididyme est un canal qui permet la maturation et le stockage des spermatozoïdes. Le spermatozoïde change progressivement de forme au cours du parcours épидидymaire, de la tête à la queue :

- La gouttelette cytoplasmique disparaît progressivement.
- L'acrosome acquiert sa forme définitive à la sortie de l'épididyme.

Pendant le parcours épидидymaire, le spermatozoïde acquiert sa mobilité dite fléchante (mouvements du spermatozoïde).

Au niveau moléculaire, des transformations sont essentielles à la reconnaissance spermatozoïde-ovule, c'est-à-dire à sa fixation sur la zone pellucide de l'ovocyte et à la pénétration de son génome, donc à la fécondation :

la **glycolysation** (O et N-glycosylation) des protéines membranaires du spermatozoïde (qui peuvent faire doubler le poids moléculaire de ces protéines) ;

Le **remodelage des lipides des spermatozoïdes** : le cholestérol et les acides gras saturés diminuent au cours du transit, ce qui facilite la fluidité membranaire.

La **relocalisation de certaines protéines acrosomales** dans certains endroits bien précis de l'acrosome (acrosine). Ces modifications membranaires sont dues à des échanges entre des vésicules épидидymaires (épидидymosomes) et la membrane du spermatozoïde. Pendant le parcours épидидymaire, le spermatozoïde acquiert sa mobilité dite fléchante et son pouvoir fécondant.

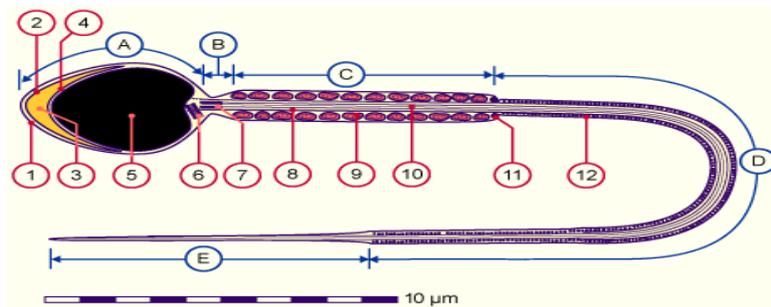


Figure : Représentation schématique d'un spermatozoïde de Mammifère (www.embryology.ch)
1 : Membrane plasmique, 2 : Membrane acrosomiale externe, 3 : Acrosome, 4 : Membrane acrosomiale interne, 5 : Noyau, 6 : Centriole proximal, 7 : Restes du centriole distal, 8 : Faisceaux longitudinaux extérieurs denses, 9 : Mitochondrie, 10 : Axonème, 11 : Annulus, 12 : Fibres denses

Structure et rôle du flagelle

Le flagelle est une structure tubulaire qui confère un mouvement oscillatoire au spermatozoïde. Ce mouvement est nécessaire à son déplacement lors de son parcours vers l'ovocyte. L'énergie produite par les mitochondries situées dans la pièce intermédiaire permet le maintien de ce mouvement. Dès les phases précoces de la spermiogénèse, la formation du flagelle débute par l'allongement de l'axonème à partir d'un des deux centrioles. Les anomalies de structure du flagelle peuvent entraîner des anomalies de mouvement, occasionnant des difficultés d'interaction des gamètes car le rendement locomoteur est alors très réduit et tout obstacle devient insurmontable (akinésie ou dyskinésie flagellaire). Le flagelle présente trois parties, la pièce intermédiaire (PI), la pièce principale (PP) et la pièce terminale (PT) (Figure).

La pièce intermédiaire et la pièce principale

La pièce intermédiaire est composée de deux types de structures : la gaine de mitochondries qui va produire une partie de l'énergie grâce à la phosphorylation oxydative qui produit de l'ATP et l'axonème, véritable appareil locomoteur du spermatozoïde, s'étendant tout au long du flagelle, est composé de 9 paires de microtubules disposées autour d'une paire centrale (9+2) (Ho and Suarez, 2001). Les bras de dynéine internes et externes sont des expansions s'étendant d'un doublet vers le doublet voisin. (Fig.).

Dans la région de la pièce intermédiaire, l'axonème est entouré par 9 fibres denses externes puis par les mitochondries disposées en spirale (Fig). Au-delà de la pièce intermédiaire se trouve la pièce principale. A ce niveau l'axonème est entouré par les structures périaxomiales suivantes : les fibres denses, la gaine fibreuse et deux colonnes longitudinales.

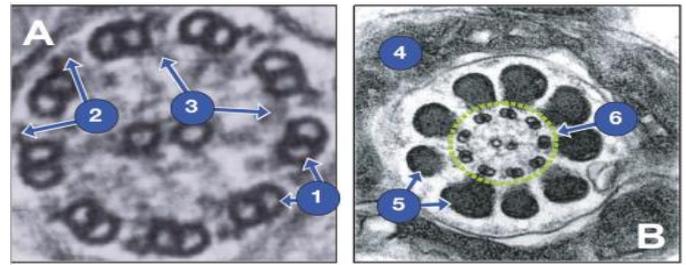


Figure 1 : Aspect en microscopie électronique à transmission d'une coupe transversale d'axonème (A) et d'une coupe transversale de flagelle au niveau de la pièce intermédiaire (B).
1 : Paires de microtubules, 2 : Bras externes de dynéine, 3 : Bras internes de dynéine, 4 : Mitochondries, 5 : Fibres denses, 6 : Axonème

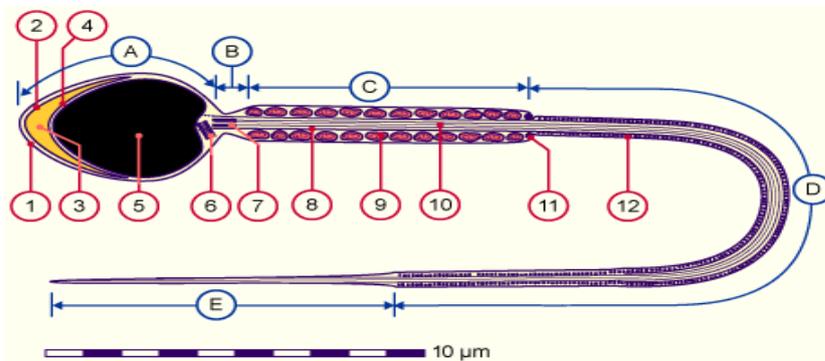


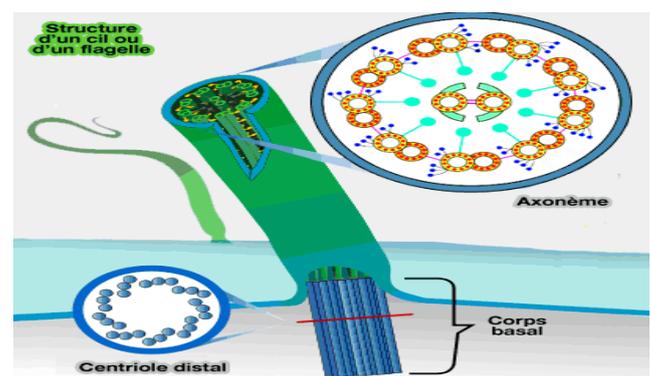
Figure 2 : Représentation schématique d'un spermatozoïde de Mammifère (www.embryology.ch)
1 : Membrane plasmique, 2 : Membrane acrosomiale externe, 3 : Acrosome, 4 : Membrane acrosomiale interne, 5 : Noyau, 6 : Centriole proximal, 7 : Restes du centriole distal, 8 : Faisceaux longitudinaux extérieurs denses, 9 : Mitochondrie, 10 : Axonème, 11 : Annulus, 12 : Fibres denses

Structure de l'axonème du flagelle

Le support morphologique du mouvement est constitué d'une structure de base, l'**axonème**, qui parcourt le flagelle sur toute sa longueur (figure 1). Les **neuf paires de microtubules périphériques** et la **paire de microtubules centraux** sont constituées de **tubutine**.

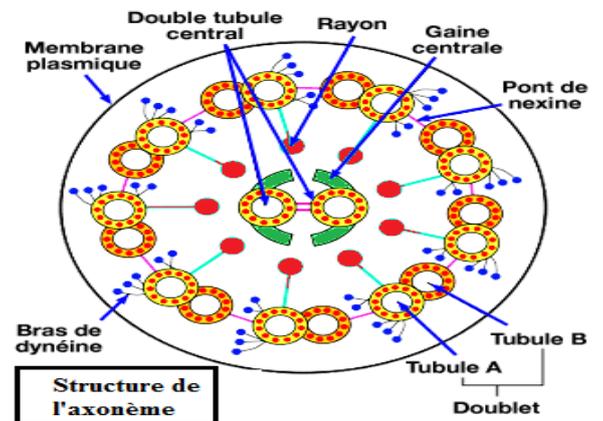
La tige, ou axonème, est limitée par une membrane plasmique et contient une matrice dans laquelle se trouvent des microtubules longitudinaux, rectilignes et parallèles les uns aux autres.

Un double microtubule central, de faible longueur, qui se termine dans la partie proximale de l'axonème, entouré d'une gaine centrale. Neuf paires de tubules périphériques (tubule A et B).



Sur le **microtubule A** des doublets périphériques, sont ancrées des expansions latérales appelées **bras interne** et **externe** et constituées de **dynéine**. Ces bras de dynéine sont dirigés vers le **microtubule B** du doublet voisin et régulièrement et précisément espacés tout le long des tubules A. La cohésion des doublets périphériques est assurée par des liens de **nexine** les reliant entre eux.

Enfin, des ponts radiaux partant de ces mêmes doublets périphériques se projettent vers la gaine centrale entourant la paire de tubules centraux.



Chaque doublet périphérique est accompagné à l'extérieur d'une fibre dense. Les neuf fibres denses ont des longueurs variables.

Cet ensemble est entouré d'un manchon mitochondrial de 5 à 7 µm de long dans la partie initiale du flagelle puis d'une gaine fibreuse formée d'un empilement de demi-anneaux ancrés sur deux renforts, les colonnes longitudinales, au niveau de la pièce principale du flagelle. La gaine fibreuse disparaît dans la partie terminale.

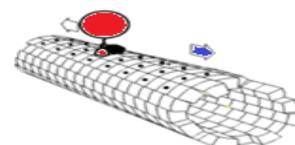
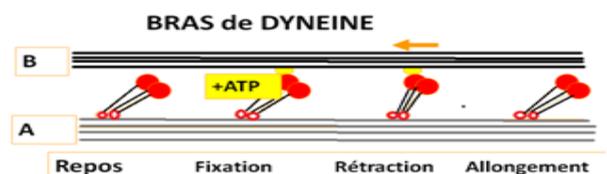
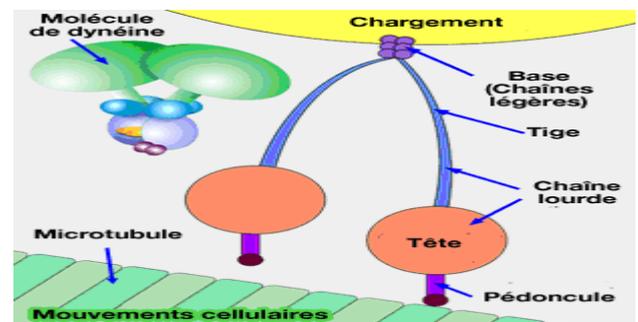
Les mouvements du flagelle sont dus aux glissements des microtubules périphériques (et non à leurs raccourcissements) les uns par rapport aux autres, grâce à la dynéine.

Dynéine et son fonctionnement

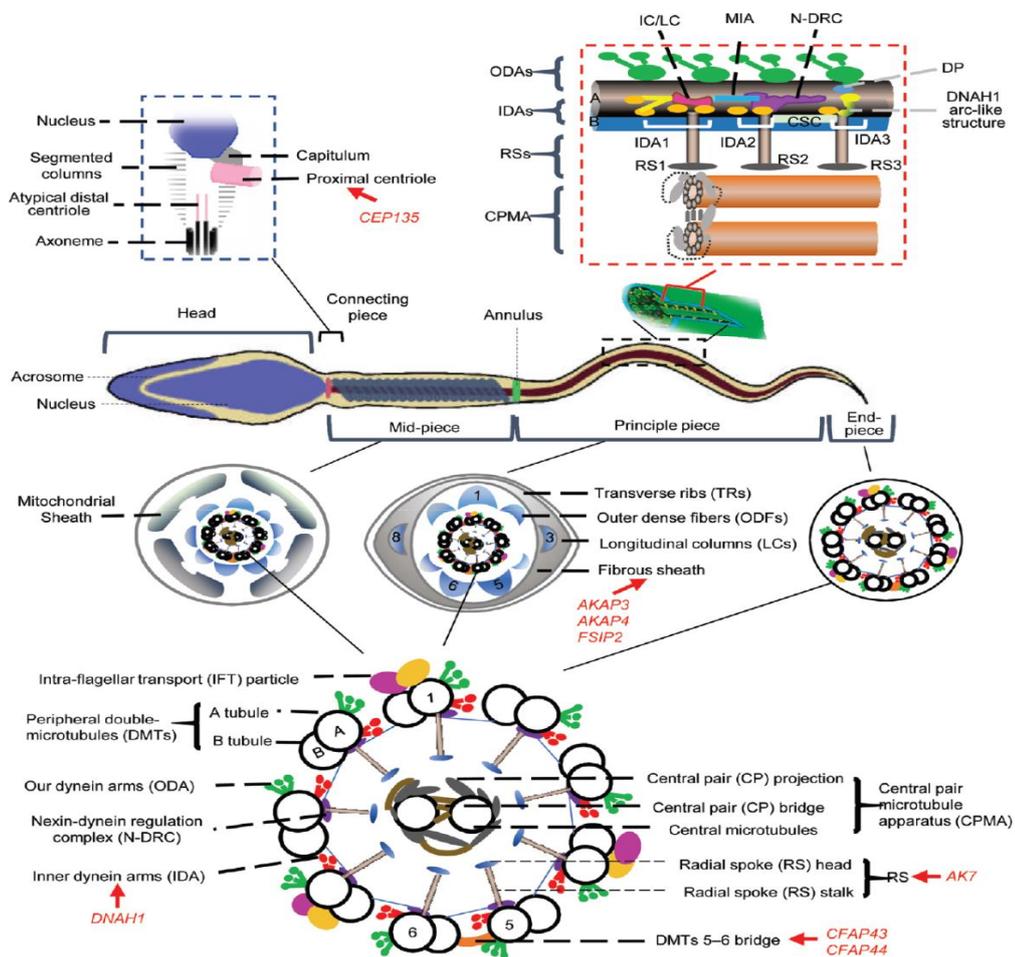
La dynéine est une énorme protéine formée de plusieurs têtes (bras de la dynéine). Elle fait partie des protéines motrices (classe de moteurs moléculaires).

L'ATP déclenche la modification de la conformation des têtes, analogue à celle des têtes de myosine, qui fonctionnent comme des génératrices, et qui se déplacent (grâce à leur pédoncule, comme lors des mouvements des jambes lors d'une marche de la base vers le sommet du microtubule (détachement du tubule B, puis attachement plus haut).

L'ATP se fixe au moteur et l'hydrolyse et la libération des produits (ADP et P) fait avancer le moteur de quelques nanomètres (ATP et moteur cellulaire).

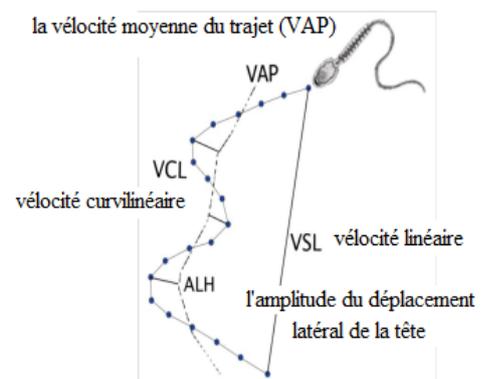


Ces déplacements entraînent les doublets voisins. Le mouvement de flexion de la tige (ou axonème) est également provoqué par les liaisons de nexine. Si on détruit les ponts de nexine, l'axonème s'allonge (de neuf fois sa longueur) au lieu de se courber.



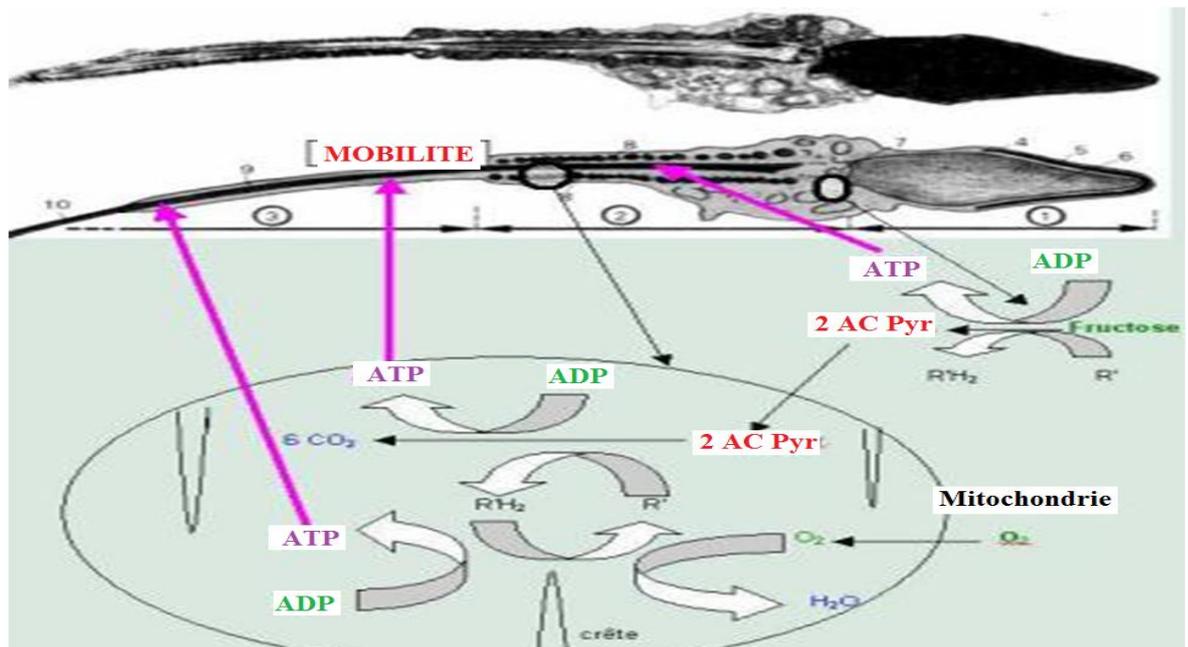
Mécanisme moléculaire de la mobilité spermatiche

Le mouvement flagellaire résulte notamment de l'activité des dynéines-ATPases, dont le rôle est de faire glisser les microtubules entre eux pour provoquer leur courbure. La phosphorylation dépendante de la voie de l'AMPC d'une protéine flagellaire de 36 kDa est montrée pour réguler le glissement des microtubules chez le hamster. Tous les spermatozoïdes d'un même éjaculat ne sont pas au même stade dans le processus de maturation. La mobilité ne fait pas exception, chaque gamète se déplaçant d'une façon particulière selon son état de maturation post-éjaculatoire. La mobilité est d'abord progressive pour faciliter l'ascension des voies génitales femelles puis elle peut évoluer vers une mobilité hyperactive, caractérisée par une augmentation marquée de l'amplitude et de la vitesse



de battement du flagelle. Les systèmes d'analyse de la semence assistée par ordinateur (CASA pour Computer Assisted Semen Analysis) permettent d'évaluer la motilité en suivant le déplacement de la tête du spermatozoïde. Le déplacement latéral de la tête (ALH), la vélocité curvilinéaire (VCL), la vélocité linéaire (VSL) et la linéarité (LIN : VSL/VCL) sont autant de paramètres utilisés pour décrire le mouvement des spermatozoïdes. La motilité est considérée hyperactive lorsque l'ALH et la VCL dépassent des limites seuils préétablies et que la LIN diminue. La stringence choisie pour les différents critères varie selon les études.

L'énergie nécessaire au déplacement des microtubules résulte de l'hydrolyse de l'ATP fournie par les mitochondries et qui se produit grâce aux propriétés ATPasiques de la dynéine.



L'interaction dynéine-tubulim ne se répétant de proche en proche le long du flagelle, la courbure forme une onde qui se déplace vers l'extrémité distale flagellaire tout en augmentant progressivement son amplitude.

Arrivée à mi-flagelle, une autre onde d'amplitude plus petite, l'onde inverse, se forme sur le côté opposé. L'onde principale bascule alors dans un plan différent, entraînant l'ensemble de la cellule dans un mouvement rotatoire de 180°.

Après la rotation, une nouvelle onde principale débute tandis que les précédentes terminent leur progression dans un plan différent (figure 2). Le mouvement flagellaire est donc tridimensionnel. L'alternance de propagation de courbures et de rotation cellulaire impose à la tête du spermatozoïde un mouvement d'oscillation pseudosinususoïdale de part et d'autre de son axe de progression.

Les structures périaxonémales, quant à elles, ne sont pas indispensables pour la réalisation du mouvement : elles auraient plutôt un rôle passif modulant le degré des courbures flagellaires et favorisant la rotation cellulaire.

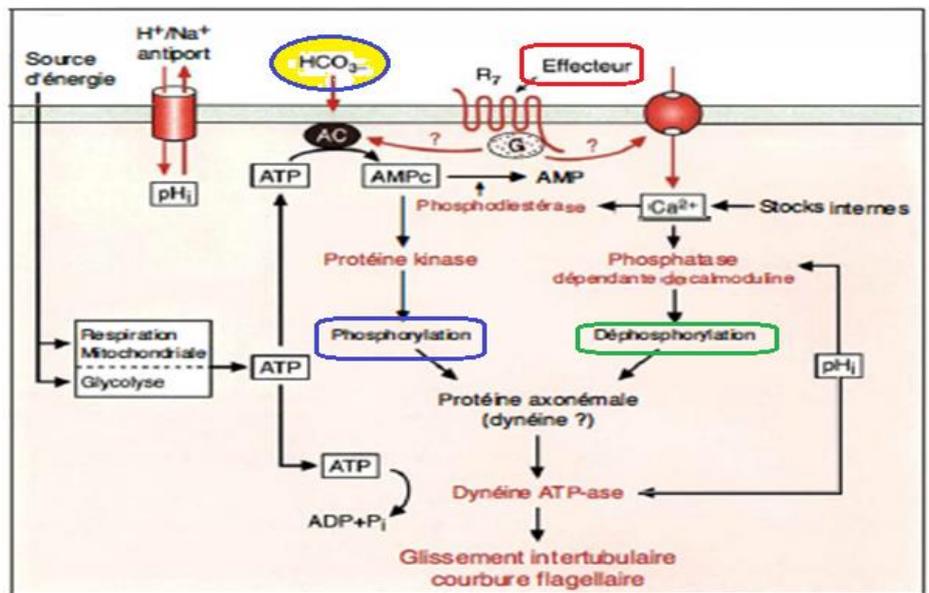
Régulation du mouvement

Mécanisme moléculaire de l'activité flagellaire

Au cours de sa brève existence, le spermatozoïde est capable d'avoir un mouvement très variable d'un moment à l'autre alors que la structure de son appareil locomoteur reste inchangée. Ainsi, le spermatozoïde capable peut présenter successivement des phases de mouvement hyperactif ou progressif, le passage de l'une à l'autre se faisant en une fraction de seconde. De tels changements nécessitent des mécanismes de régulation aussi subtils que précis.

Ces mécanismes régulateurs peuvent s'exercer au niveau des protéines de l'axonème comme au niveau de la membrane plasmique,

impliquant l'environnement ionique de l'axonème et des signaux de transduction intracellulaire (figure). Le fait de pouvoir démembrer un spermatozoïde et réactiver son mouvement par l'action de l'ATP-Mg offre un outil expérimental intéressant pour étudier la régulation ionique au niveau axonémal.



Les mouvements ioniques à travers la membrane plasmique permettent les modifications de **pH** et de concentration de **calcium** intracellulaires, qui règlent l'activité des systèmes de **phosphorylation/déphosphorylation** actifs sur les protéines axonémales, engendrant **glissement inter-tubulaire** et courbure flagellaire.

L'anion bicarbonate (**HCO₃⁻**), indispensable à l'hyperactivation du spermatozoïde, déstabilise la membrane plasmique et active l'**adénylyl cyclase** (AC), et ainsi la synthèse d'**AMP cyclique** qui, active la phosphorylation de cibles, et qui augmente l'entrée de calcium extracellulaire (Fig).

Le **pH intracellulaire** (**pHi**), modulé par l'entrée de bicarbonate et par l'**antiport Na⁺/H⁺**, serait également un important régulateur du mouvement des spermatozoïdes, agissant sur le **calcium intracellulaire** et la **synthèse d'AMPC**.

Des récepteurs couplés aux protéines G (R7) existent au niveau des spermatozoïdes, Qui sont couplés aux canaux calciques et à l'adénylyl cyclase.

La régulation de l'hyperactivation résultant de la relation complexe qui existe entre **le pH intracellulaire, le Ca²⁺, l'AMPc et l'ATP** n'est pas encore clairement définie

La concentration d'AMPc contrôle l'initiation du mouvement des cellules immatures épидидymaires. Le rôle de l'AMPc est démontré par le fait que les cellules démembranées immatures de la tête de l'épididyme, outre l'ATP-Mg, ont besoin d'AMPc pour être réactivées alors que les cellules mûres de la queue de l'épididyme n'en ont pas besoin.

L'ATP, fournie par les mitochondries, est impliquée dans la régulation du mouvement, non seulement en tant que substrat de l'adénylyl cyclase pour la fourniture d'AMPc, mais aussi en tant que substrat des dynéine-ATPases flagellaires. Ainsi, une relation a été mise en évidence dans les spermatozoïdes intacts de rat entre la fréquence des battements flagellaires ou la vitesse de progression des cellules, et la concentration d'ATP. Chez l'homme aussi, le taux de réactivation et la vitesse de progression de cellules démembranées et réactivées dépendent de la concentration en ATP-Mg du milieu.

Le calcium, qui peut inhiber ou stimuler le pourcentage de spermatozoïdes mobiles selon les espèces et leur état de maturation, influence la forme de l'onde flagellaire : l'amplitude des courbures flagellaires de spermatozoïdes humains peut être expérimentalement réduite par la diminution de la concentration du calcium libre intracellulaire ($[Ca^{2+}]_i$). Cela est à rapprocher de l'observation physiologique de la diminution de l'amplitude de l'onde flagellaire lors de la mise en place du mouvement progressif dans l'épididyme, associée à une diminution de $[Ca^{2+}]_i$ des spermatozoïdes. A l'inverse, il a été montré que $[Ca^{2+}]_i$ était plus élevée dans les spermatozoïdes hyperactivés de hamster que dans les cellules non hyperactivées, suggérant une relation entre la forte concentration de calcium intracellulaire et la grande amplitude de la courbure flagellaire caractéristique de l'hyperactivation.

Le bicarbonate un anion dont la présence est indispensable à l'apparition de l'hyperactivation. Il agirait en déstabilisant la membrane plasmique ou en stimulant l'adénylyl cyclase ; dans cette hypothèse, l'augmentation d'AMPc dans la cellule activant à son tour une protéine kinase, la phosphorylation de la cible déclencherait l'ouverture de canaux calciques. Comme le flux entrant de bicarbonate dans la cellule est susceptible de modifier le pH intracellulaire (pHi) du spermatozoïde, une régulation de l'entrée de calcium par le pHi a aussi été évoquée.

Le pH intracellulaire (pHi) : une augmentation du pHi est associée à l'activation de la mobilité de spermatozoïdes épидидymaires de verrat alors que la baisse du pHi serait responsable de la quiescence des spermatozoïdes mûrs épидидymaires de certaines espèces de mammifères. Lors de l'établissement du mouvement progressif des spermatozoïdes épидидymaires, une augmentation du pHi serait à l'origine de la diminution de $[Ca^{2+}]_i$; celle-ci stimulerait alors l'augmentation de l'AMPc amorçant le mouvement. Plus directement au niveau axonémal, le pH module l'effet de

l'AMPc et de l'ATP-Mg sur la réactivation des spermatozoïdes, la fréquence des battements flagellaires et les vitesses de progression des cellules démembrées et réactivées. Le pHi, modulerait l'effet de l'AMPc et du calcium en affectant directement les activités enzymatiques impliquées comme l'activité phosphatasique.

Mouvements des spermatozoïdes dans le système génital mâle

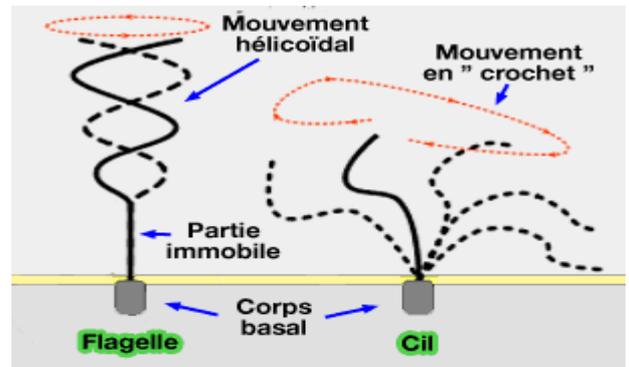
L'épididyme est un canal qui permet la maturation des spermatozoïdes et leur stockage. Une fois dans l'épididyme, le spermatozoïde acquiert sa mobilité.

Dans la tête, la motilité est quasi nulle (le mouvement est vibratile).

Dans le corps, elle progresse au fur à mesure.

Dans la queue de l'épididyme où le spermatozoïde acquiert la mobilité dite fléchante (mouvement linéaire).

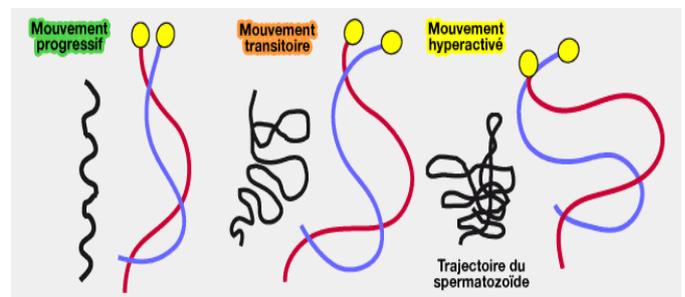
D'une part, le pH et le Ca⁺⁺ intracellulaire diminuent lors du parcours, la concentration en AMP cyclique augmente et les fibres denses de la pièce intermédiaire se rigidifient. D'autre part, la modification de la composition du liquide épидидymaire (volume fortement diminué, pression osmotique forte au niveau de la tête) participe à la mobilité qui se modifie au cours du trajet des spermatozoïdes. En outre, la température de l'épididyme (-7° par rapport au corps chez le rat) conduit également à une diminution de cette mobilité. A la fin de l'épididyme, des spermatozoïdes peuvent se grouper, tous dans le même sens, en faisceau d'une dizaine pour augmenter leur vitesse.



Mouvements dans le système génital femelle

Les mouvements des spermatozoïdes augmentent dans la cavité utérine où ils subissent la capacitation.

Ce mouvement hyperactivé consiste en une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des battements flagellaires : le mouvement devient très rapide et de large amplitude (trajectoire typique en forme de créneau).



Cette hyperactivité est due à la perte de cholestérol, l'augmentation de l'entrée des ions Ca⁺⁺, la phosphorylation des protéines flagellaires.

Production d'ATP par un spermatozoïde

Les spermatozoïdes sont des cellules mobiles qui assurent la fécondation de l'ovule. Leur déplacement s'effectue grâce aux battements du flagelle et nécessite à l'échelle cellulaire la production d'ATP. À partir des informations tirées de l'exploitation des documents 1 à 3 et de vos connaissances, expliquez comment s'effectue la production d'ATP dans un spermatozoïde. La réponse sera accompagnée d'un schéma localisant les principales réactions métaboliques.

Utilisation du fructose par le spermatozoïde

Étape cytoplasmique

Le fructose est une molécule comparable au glucose. Il est présent dans le liquide séminal à un taux variant de 1,5 à 6 g/l. Dans le cytoplasme, il est dégradé en acide pyruvique par une série de réactions dont les principales étapes sont indiquées ci-dessous. Le rendement énergétique de cette voie métabolique est de **2 ATP** par molécule de **fructose** dégradée (d'après C. Moussard, 2002). Le liquide séminal est une sécrétion produite par les glandes séminales (75 %) et la prostate (25 %). Il se mélange aux spermatozoïdes avant leur émission (d'après site Internet <http://www.embryology.ch>).



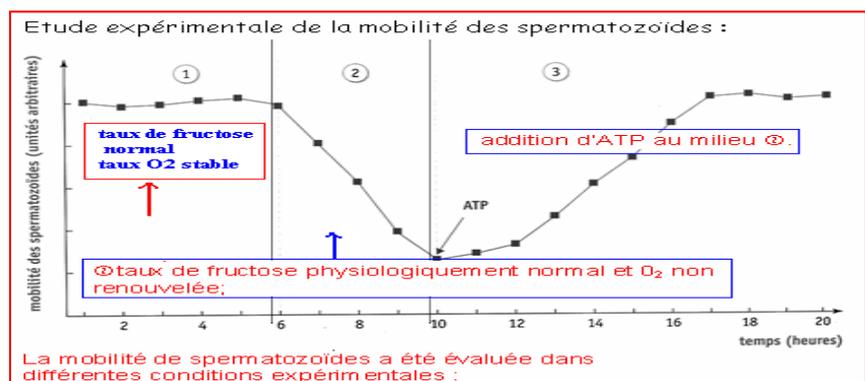
Étude expérimentale de la mobilité des spermatozoïdes

Des spermatozoïdes sont placés dans un milieu contenant du fructose à une concentration comparable à celle du liquide séminal et on évalue leur mobilité dans trois conditions différentes :

milieu 1 : apport permanent d'oxygène, pas d'apport d'ATP ;

milieu 2 : oxygène non renouvelé, pas d'apport d'ATP ;

milieu 3 : oxygène non renouvelé, addition d'ATP



Le milieu 1 correspond à l'expérience témoin : présence de fructose, d'O₂ et d'ATP : les spermatozoïdes sont mobiles.

Dans le milieu 2, présence de fructose mais absence d'O₂ et d'ATP : les spermatozoïdes sont de moins en moins mobiles (on passe de 5 à 1 ua en moins de 5 heures).

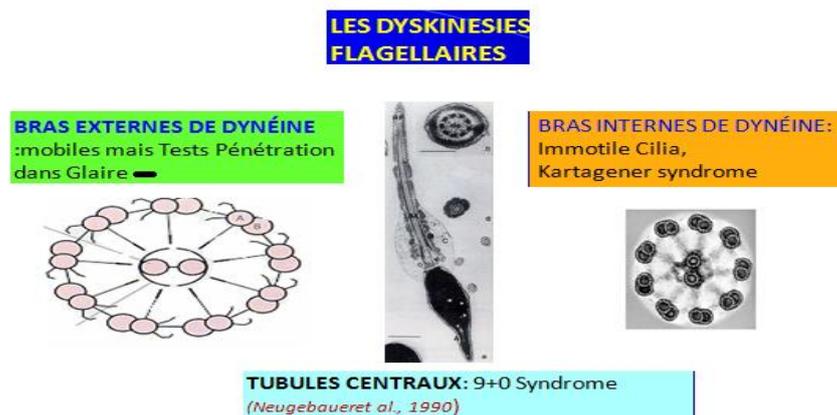
Dans le milieu 3, on ré-introduit de l'ATP. On assiste alors à un retour à la normale de la mobilité des spermatozoïdes en un peu plus de 5 heures.

Conclusion : la mobilité des spermatozoïdes nécessite de l'ATP. Dans le milieu 2, la mobilité minimale (mais pas nulle!) est permise par la production d'ATP par glycolyse du fructose. L'absence d'O₂ provoque néanmoins une forte diminution de la production d'ATP, ce qui a pour effet une diminution de la mobilité des spermatozoïdes. Ce la est rétabli lorsqu'on ré-introduit de l'ATP.

Il existe donc un autre mécanisme que la glycolyse qui permet la production d'une grande quantité d'ATP. Ce mécanisme ne fonctionne qu'en présence d'O₂

Synthèse : le mouvement du flagelle du spermatozoïde permettant le déplacement du gamète, nécessite une grande quantité d'ATP. L'ATP est produite en deux étapes à partir du fructose. Cette molécule est transformée en acide pyruvique au cours de la glycolyse qui est une réaction cytoplasmique produisant 2 ATP. L'acide pyruvique entre ensuite dans les mitochondries. C'est là que se déroulent les décarboxylations oxydatives amenant à la dégradation du pyruvate en présence d'O₂ et permettant la production d'une grande quantité d'ATP. Le déchet en résultant est le CO₂.

Anomalie de la mobilité des spermatozoïdes



L'asthénospermie

L'asthénospermie, ou asthénozoospermie, désigne une anomalie du sperme en lien avec la mobilité des spermatozoïdes. Cette altération, communément appelée « syndrome du spermatozoïde paresseux », est un motif de consultation pour infertilité masculine courant.

La mobilité : la faculté des gamètes masculins à se déplacer grâce aux mouvements de leur flagelle conditionne aussi leur pouvoir fécondant. Leur vitesse de progression dépend de l'environnement (qualité du liquide séminal, de la glaire cervicale, du liquide utéro-tubaire).

La vitalité ou l'espérance de vie : pour avoir une chance de rencontrer l'ovocyte, les spermatozoïdes doivent rester vivants et actifs dans l'appareil génital masculin (avant éjaculation) et dans le liquide séminal (après éjaculation).

Définition de l'asthénospermie

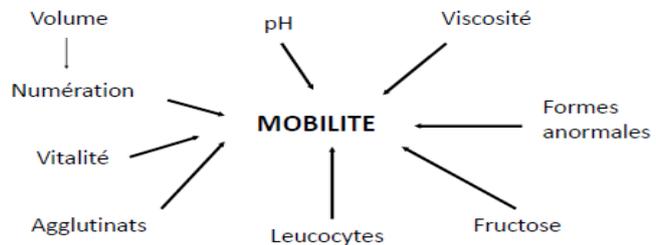
L'asthénospermie désigne une anomalie du sperme caractérisée par un défaut de mobilité des spermatozoïdes. Cette affection peut trouver son origine dans une altération de la structure des gamètes ou être consécutive à un épisode infectieux. En fonction du degré de l'asthénospermie (asthénospermie modérée ou asthénospermie sévère), la fécondité de l'homme est plus ou moins impactée. En effet, en présence d'asthénospermie, les spermatozoïdes ne peuvent pas migrer vers la trompe pour féconder l'ovocyte, ce qui réduit les probabilités de grossesse spontanée chez la partenaire.

L'asthénospermie n'entraîne pas de symptômes manifestes. C'est en général après avoir rencontré des difficultés à concevoir que les couples décident de consulter. Seule la réalisation d'un spermogramme peut permettre de poser un diagnostic. Systématiquement mis en œuvre lors du bilan d'infertilité, le spermogramme est une analyse biologique consistant à évaluer les spermatozoïdes présents dans l'éjaculat en tenant compte de plusieurs paramètres, notamment : le nombre ; la vitalité ; la mobilité ; la forme.

Concernant la mobilité des spermatozoïdes, le contrôle se fait en deux temps. Un premier examen est effectué pour étudier la mobilité dite primaire (30 minutes à une heure après l'éjaculation). L'analyse est renouvelée 3 heures après l'éjaculation pour apprécier la mobilité dite secondaire. Les spécialistes classent les spermatozoïdes en quatre groupes :

- les spermatozoïdes à mobilité normale, rapide et progressive (classe a) ;
- les spermatozoïdes à mobilité lente ou faiblement progressive (classe b) ;
- les spermatozoïdes en mouvement, mais à mobilité non progressive (classe c) ;

Relations entre les données



Mobilité

– Mobilité des Spermatozoïdes : 4 types

- type a = rapide et progressif
- type b = lent ou faiblement progressif
- type c = mobile mais non progressif ou trémulant
- type d = immobile



- les spermatozoïdes immobiles (classe d).

Les spermatozoïdes de grade a et b ont une mobilité normale. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le sperme est jugé satisfaisant s'il contient au minimum 40 % de spermatozoïdes en progression (a+b) après une heure et au moins 30 % après 4 heures. On parle d'asthénospermie si les résultats se révèlent inférieurs à ces seuils.

D'après le spermogramme, l'asthénospermie peut être qualifiée de sévère ou de modérée.

L'asthénospermie sévère se caractérise par un pourcentage très élevé de spermatozoïdes à mobilité faible ou nulle.

L'asthénospermie modérée, quant à elle, se distingue par un fort pourcentage de spermatozoïdes lents, mais se déplaçant d'une façon rectiligne permettant une progression.

Pour confirmer le diagnostic, le spermogramme est renouvelé après 3 mois (la durée du cycle de la spermatogenèse) afin d'écarter l'action de facteurs susceptibles d'impacter momentanément la production de spermatozoïdes. Dont : la fièvre ; une infection ; la fatigue ; le stress ; une exposition à des substances nocives.

Les causes de l'asthénospermie

Lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique, le spécialiste est à même d'isoler les causes de l'asthénospermie. Cette affection peut être en lien avec :

- une varicocèle (varices autour du testicule) ;
- une MST (infection à gonocoques, chlamydia) ;
- des antécédents infectieux (oreillons, infection des voies génitales) ;
- une ectopie (position anormale du testicule hors du scrotum comme une cryptorchidie) ;
- une exposition à des substances toxiques (alcool, tabac, drogue, polluants, etc.) ;
- un traitement médical (certains médicaments comme la Salazopyrine, chimiothérapie, radiothérapie, etc.) ;
- une période de fièvre ou une exposition prolongée à la chaleur ;
- une insuffisance hormonale ;
- une anomalie génétique (syndrome de Klinefelter, mucoviscidose, etc.).

Les causes de l'asthénospermie peuvent également être recherchées du côté de l'âge du patient (la mobilité des spermatozoïdes diminuant de manière importante à partir de 45 ans) ou prendre la forme de carences nutritionnelles.

Normes OMS		Définitions de l'anomalie		Seuil :baisse de fécondité
Mobilité des spermatozoïdes à la première heure après l'éjaculation. classement : - Grade (a) : mobilité en trajet fléchant.rapide (>25 µm/s) - Grade (b) : mobilité lente et progressive (5-25 µm/s). - Grade (c) : mobilité sur place. - Grade (d) = immobilé	OMS-1999 : - Mobilité progressive (de type a+b) des spermatozoïdes : > 50 % OMS-2010 - Mobilité progressive de type a+b) des spermatozoïdes : > 32 % (31 à 34) (ou > 30 %)	OMS-1999 : < 50 % OMS-2010 : < 32 % (ou < 30 %)	Asthénospermie	20 à 30 %
	OMS-1999 : - Mobilité type (a) des spermatozoïdes : > 25 % OMS-2010 - Mobilité de type (a) des spermatozoïdes : non précisé - Mobilité de type (a+b+c) des spermatozoïdes : > 40 % (38 - 42)	OMS-1999 : type (a) : < 25% OMS-2010 : type (a+b+c) < 40 %		
	Mobilité à la quatrième heure après l'éjaculation.	Chute de mobilité inférieure à 50 % comparativement aux chiffres de la première heure		

BIBLIOGRAPHIE

Normes de l'OMS : (1999 puis mai 2010)

PFEFFER Jérôme, expert Spermionet, membre de CTA COFRAC Biologie de la reproduction. (28/11/2010).

SKIADA Thérèse, soirée scientifique - 22 juin 2010 - Paris.

J. Lornage. *Gynécologie-Obstétrique pratique* ; N° 144, avril 2002 ; page : 10

P. Clément. *Le Blanc -Mesnil : Infertilité du couple, Bilan essentiel chez l'homme, l'avis du biologiste. Gynécologie-Obstétrique pratique* ; N° 164, avril 2004 ; page : 8-9

sperm-cervical mucus interaction. Ann 1st Super Sanita 2001 ; 37 (I-XII) : 1-123. [Google Scholar]

Toureaux A, Lhuillier P, Gossen JA, et al. *The testis anion transporter 1 (Slc26a8) is required for sperm terminal differentiation and male fertility in the mouse. Hum Mol Genet 2007 ; 16 : 1783-93. [Google Scholar]*

Kissel H, Georgescu MM, Larisch S, et al. *The Sept4 septin locus is required for sperm terminal differentiation in mice. Dev Cell 2005 ; 8 : 353-64. [Google Scholar]*

Ihara M, Kinoshita A, Yamada S, et al. *Cortical organization by the septin cytoskeleton is essential for structural and mechanical integrity of mammalian spermatozoa. Dev Cell 2005 ; 8 : 343-52. [Google Scholar]*

Lhuillier P, Rode B, Escalier D, et al. *Absence of annulus in human asthenozoospermia: case report. Hum Reprod 2009 ; 24 : 1296-303. [Google Scholar]*

Sugino Y, Ichioka K, Soda T, et al. *Septins as diagnostic markers for a subset of human asthenozoospermia. J Urol 2008 ; 180 : 2706-9. [Google Scholar]*

Lhuillier P, Escalier D, Gacon G, Touré A. *Un transporteur d'anions est essentiel à la mobilité des spermatozoïdes. Med Sci (Paris) 2008 ; 24 : 226-8. [Google Scholar]*

Pierre Jouannet et Catherine Serres *Mouvement normal et pathologique du spermatozoïde humain* 1995 ; SYNTHÈSE médecine/sciences ; 4 ; 1 : 55-62

Fawcett W. *The mammalian spermatozoon. Dev Biol 1975 ; 44 : 394-436.*

Serres C, Escalier D, David G. *Ultrastructural morphometry of the human sperm flagellum With a stereological analysis of the lengths of the dense fibres. Biol Cell 1983 ; 49 : 153-62.*

Satir P, Wais-Steider J, Lebduska S, Nasr A, Avolio J. *The mechanochemical cycle of the dynein arm. Cell Motil 1981 ; 1 : 303-27.*

David G, Serres C, Jouannet P. *Kinematics of human spermatozoa. Gamete Res 1981 ; 4 : 83-95.*

Phillips D, Olson G. *Mammalian sperm motility structure in relation to function. In : Afzelius BA, ed. Functional anatomy of the spermatozoon. Oxford : Pergamon Press, 1975 : 117-26.*

Yeung CH, Cooper TG, Oberpenning F, Schulze H, Nieschlag E. *Changes in movement characteristics of human spermatozoa along the length of the epididymis. Biol Re- prod 1993 ; 49 : 274-80.*

Serres C, Feneux D, Jouannet P, David G. *Influence of the flagellar wave development and propagation on the human sperm movement in seminal plasma. Gamete Res 1984 ; 9 : 183-95.*

Katz DF, Mills RN, Prichett TR. *The movement of human spermatozoa in cervical mucus. J Reprod Fertil 1978 ; 53 : 259-65.*

Burkman LJ. *Hyperactivated motility of human spermatozoa during in vitro capacitation and implications for fertility. In : Gagnon C, ed. Controls of sperm motility : Biological and clinical aspects. Boca Raton : CRC Press, 1990 : 303-29.*

Katz DF, Yanagimachi R. *Movement characteristics of hamster spermatozoa within the oviduct. Biol Reprod 1980 ; 22 : 759-64.*

Yeung CH. *Effects of cyclic-AMP on the motility of mature and immature hamster epididymal spermatozoa studied by reactivation of the demembrated cells. Gamete Res 1984 ; 9 : 99-114.*

Jeulin C, Soufir JC. *Reversible intracellular ATP changes in intact rat spermatozoa and effects on flagellar sperm movement. Cell Motil Cytoskel 1992 ; 21 : 210-22.*

Giroux-Widemann V, Jouannet P, Pignot- Paintrand I, Feneux Ü. *Effects of pH on the reactivation of human spermatozoa demembrated with triton X-100. Mol Re- prod Dev 1991 ; 29 : 157-62.*

Serres C, Feneux D, Berthon B. *Decrease of internal free calcium and human sperm movement. Cell Motil Cytoskel 1991 ; 18 : 228-40.*

- Hoskins DD, Vijayaraghavan S. A new theory on the acquisition of sperm motility during epididymal transit. In : Gagnon C, ed. Controls of sperm motility : biological and clinical aspects. Boca Raton : CRC Press, 1990 : 53-62.
- Suarez SS, Varosi SM, Dai X. Intracellular calcium increases with hyperactivation in intact, living hamster sperm and oscillates with the flagellar beat cycle. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 4660-4.
- Meldolesi J, Pozzan T. Pathways of Ca^{2+} influx at the plasma membrane : voltage-, receptor-, and second messenger-operated channels. Exp Cell Res 1987 ; 171 : 27-83.
- Babcock DF, Pfeiffer DR. Independent elevation of cytosolic $[Ca^{2+}]_i$ and pH of mammalian sperm by voltage-dependent and pH-sensitive mechanism. J Biol Chem 1987 ; 262 : 15041-7.
- Breitbart H, Darshan R, Rubinstein S. Evidence for the presence of ATP-dependent calcium pump and ATPase activities in bull sperm head membrane. Biochem Biophys Res Commun 1984 ; 122 : 479-84.
- Serres C, Yang J, Jouannet P. RU486 and calcium fluxes in human spermatozoa. Biochem Biophys Res Commun 1994 ; 204 : 1009-15.
- Blackmore PF. Thapsigargin elevates and potentiates the ability of progesterone to increase intracellular free calcium in human sperm : possible role of perinuclear calcium. Cell Calcium 1993 ; 14 : 53-60.
- Nargeot J, Chamet P. Diversité moléculaire des canaux calciques : du gène à la fonction. médecine/sciences 1994 ; 10 : 1293-308.
- Wistrom CA, Meizel S. Evidence suggesting involvement of a unique human sperm steroid receptor/Cl⁻ channel complex in the progesterone-initiated acrosome reaction. Dev Biol 1993 ; 159 : 979-90.
- Blackmore PF. Rapid non-genomic actions of progesterone stimulate Ca^{2+} influx and the acrosome reaction in human sperm. Cell Signal 1993 ; 5 : 531-8.
- Hinsch KD, Hinsch E, Aumuller G, Tychowiecka I, Schultz G, Schill WB. Immunological identification of G protein α - and β - subunits in tail membranes of bovine spermatozoa. Biol Reprod 1992 ; 47 : 337-46.
- Harrison RAP, Mairet B, Miller NGA. Flow cytometric studies of bicarbonate-mediated Ca^{2+} influx in boar sperm populations. Mol Reprod Dev 1993 ; 35 : 197-208.
- Neill JM, Olds-Clarke P. A computer-assisted assay for mouse sperm hyperactivation demonstrates that bicarbonate but not bovine serum albumin is required. Gamete Res 1987 ; 18 : 121-40.
- Okamura N, Tajima Y, Soejima A, Masuda H, Sujita Y. Sodium bicarbonate in seminal plasma stimulates the motility of mammalian spermatozoa through direct activation of adenylate cyclase. J Biol Chem 1985 ; 260 : 9699-705.
- Ruknudin A, Silver IA. Ca^{2+} uptake during capacitation of mouse spermatozoa and the effect of an anion transport inhibitor on Ca^{2+} uptake. Mol Reprod Dev 1990 ; 26 : 63-8.
- Gatti JL, Chevrier C, Paquignon M, Dacheux TL. External ionic conditions, internal pH and motility of ram and boar spermatozoa. J Reprod Fertil 1993 ; 98 : 439-49.
- Babcock OF, Rufo GA, Lardy HA. Potassium-dependent increases in cytosolic pH stimulate metabolism and motility of mammalian sperm. Proc Natl Acad Sci USA 1983 ; 80 : 1327-31.
- Parrish JJ, Vredenburg WL, Lavin CA. Increases in bovine sperm intracellular calcium (Ca_i) and pH (pHi) during capacitation. Biol Reprod 1993 ; 48 (suppl 1) : 106.
- Yang T, Serres C, Philibert D, Robel P, Baulieu F, Jouannet P. Progesterone and RU486 : opposing effects on human sperm. Proc Natl Acad Sci USA 1994 ; 91 : 529-53.
- Shimizu Y, Nord EP, Bronson RA. Progesterone-evoked increases in sperm $[Ca^{2+}]_i$ correlate with the egg penetrating ability of sperm from fertile but not infertile men. Fertil Steril 1993 ; 60 : 526-32.
- Foresta C, Rossato M, Di Virgilio F. Ion fluxes through the progesterone-activated channel of the sperm plasma membrane. Biochem J 1993 ; 294 : 279-83.
- Tesarik J, Mendoza C, Moos J, Carreras A. Selective expression of a progesterone receptor on the human sperm surface. Fertil Steril 1992 ; 58 : 784-92.
- Tash JS. The role of cAMP, calcium and protein phosphorylation in sperm motility. In : Gagnon C, ed. Controls of sperm motility : biological and clinical aspects. Boca Raton : CRC Press, 1990 : 229-40.
- Lindemann CB, Kanous KS. Regulation of mammalian sperm motility. Arch Androl 1989 ; 23 : 1-22.