

REVUE DE LA LITTERATURE INTERNATIONALE

avec la collaboration de :

J. BELAISCH

M. BUVAT-HERBAUT

J.C. CZYBA

M. ECHEVERRY

F. GUERIN

H. LEJEUNE

J.M. RIGOT

Revue de la littérature internationale

IMMUNOLOGIE

Les cellules basales de l'épididyme humain. Ressemblances antigéniques et ultra structurales avec les macrophages du conjonctif.

C.H.YEUNG, D.NASHAN, F.OBER PENNING, H.SCHULZE, E.NIESHLAG, T.G.COOPER.
Biol.of Repr. 50, 917-926, 1994

ENDOCRINOLOGIE

Les stéroïdes androgènes-anabolisants. Une épée à double tranchant ?

ILPO HUHTANIEMI
Internat. J. Andr. 17, 57-62, 1994.

Les récepteurs des stéroïdes dans le spermatozoïde humain.

A.REVELLI, M.MODOTTI, A.PIFARETTI-YANEZ, M.MASSOBRIO, M.BABLERNA
Human Reprod. Vol. 9, 760-766, 1994.

FECONDATION IN VITRO

Résultats aux U.S.A. de la microaspiration du sperme et des techniques de procréation médicalement assistée.

GROUPE D'ETUDE DES TECHNIQUES DE MICROASPIRATION DU SPERME.
J.Urol. Vol. 151, 1255-1259, 1994.

La tératozoospermie affecte-t-elle la réussite de la fécondation in vitro et du transfert embryonnaire ?

J.N.ROBINSON, G.M.LOCKWOOD, A.DOKRAS, D.M.EGAN, S.M.NICHOLSON, C.ROSS, D.H.BARLOW
Hum. Repr., Vol.9, 870-874, 1994.

THERAPEUTIQUE

Qualité du sperme d'hommes hypofertiles avant et après traitement par l'hormone folliculo-stimulante.

B.BARTOOV, F.ELTES, E.LUNENFELD, D.HAR-EVEN, H.LEDERMAN, B.LUNENFELD
Fertil. Steril., Vol.61, n°4, 727-734, 1994.

Traitement de l'infertilité masculine par le tamoxiphène. Effet sur les spermatozoïdes.

I.G.KOTOULOS, E.CARDAMAKIS, J.MICHPOULOS, D.MITROPOULOS, A.DOUNIS
Fertil. Steril., Vol.61, n° 5, 911-914, 1994.

SEXUALITE

Effets de la testostérone et de l'estradiol endogènes sur le comportement sexuel chez l'homme jeune normal.

C.J.BAGATELL, J.R. HEIMAN, J.E.RIVIER, W.J.BREMWER.
J. Clin.Endocrinol.Met. Vol 78, 711-716, 1994.

Effets de fortes doses d'un précurseur du monoxyde d'azote, la L arginine, sur la dysfonction érectile.

A.W.ZORGNOTTI, E.F.LIZZA.
Internat. J. Impotence Res., Vol. 6, 33-36, 1994.

Viellissement et fonction sexuelle de l'homme.

D.L. ROWLAND, W.J.GREENLEAF, J.DORFMAN, J.M.DAVIDSON.
Arch. Sex. Behav., 22, 545, 1993.

IMMUNOLOGIE

Les cellules basales de l'épididyme humain. Ressemblances antigéniques et ultrastructurales avec les macrophages du conjonctif

C.H.YEUNG*, D.NASHAN**, F.OBERPENHING***, H.SCHULZE****, E.NIESHLAG*, T.G.COOPER*

**Institut de Médecine de la Reproduction ;*

***Institut de Dermatologie expérimentale ;*

****Clinique urologique de l'Université, Münster, Allemagne,*

*****Département d'Urologie, Université de Bochum, Herne, Allemagne.*

Biol. of Repr. 50, 917-926, 1994.

1. Introduction

Chez les mammifères, la maturation des spermatozoïdes s'effectue grâce aux sécrétions de l'épithélium épидидymaire. Les cellules principales de l'épithélium sont riches en organites impliqués dans les synthèses, la sécrétion et l'absorption ; tandis que les cellules basales sont pauvres en cytoplasme et en organites. Les cellules basales ne sont pas des cellules de remplacement puisque les cellules glandulaires se renouvellent par mitoses. Diverses hypothèses ont été émises concernant le rôle des cellules basales ; nous apportons ici des arguments en faveur de leur intervention dans les mécanismes de défense immunologique locaux.

2. Matériel et Méthodes

Les épидидymes ont été prélevés chez 15 patients âgés de 66 à 85 ans et castrés pour carcinome de la prostate. Tous les épидидymes contenaient des spermatozoïdes.

Les prélèvements ont été utilisés pour une étude ultrastructurale et la recherche, par immunohistochemie, de divers antigènes spécifiques des macrophages humains.

3. Résultats

La microscopie électronique montre que les cellules basales sont pauvres en organites dont l'aspect est au reste différent de ceux des cellules principales mais très voisin de ceux des macrophages contenus dans le tissu conjonctif sous-jacent. Cellules basales et macrophages contiennent des inclusions de lipofuschine et des gouttelettes lipidiques.

En immunohistochemie les cellules basales sont positives avec le mAb25F9 qui se fixe également sur les macrophages tissulaires matures.

4. Discussion

Les résultats obtenus conduisent à affirmer l'identité des cellules basales avec les macrophages du tissu conjonctif. Les cellules basales joueraient donc un rôle dans les défenses immunitaires locales, phagocytant les débris cellulaires et prévenant la réponse auto-immune de l'organisme en le protégeant contre les antigènes des spermatozoïdes.

Commentaires (J.C.CZYBA)

Les conclusions de ce travail semblent mettre fin à la discussion sur la signification et le rôle des cellules basales de l'épithélium épидидymaire. Les cellules basales sont des macrophages infiltrés à partir du tissu conjonctif sous-jacent et paraissent jouer un rôle important dans la prévention de la production d'auto-anticorps antispermatozoïdes.

Cette recherche devrait être le point de départ de nouvelles investigations visant à déceler d'éventuelles pathologies des cellules basales, à l'origine de perturbations de la maturation des spermatozoïdes ou de phénomènes d'auto-immunisation.

•••

ENDOCRINOLOGIE

Les stéroïdes androgènes-anabolisants : Une épée à double tranchant ?

ILPO HUHTANIEMI

*Department of Physiology, University of Turku,
Kiinamyllynkatu 10, 20520 Turku, Finlande*

Internat. Journ. Andr., 17 : 57-62, 1994

1. Introduction

L'abus des androgènes anabolisants (AA) est en constante augmentation. A côté de son aspect non éthique dans la compétition sportive, l'abus des AA a d'évidents retentissements sur la santé. Cependant l'essentiel de nos informations procède d'observations isolées dont il est difficile de tirer des conclusions nettes. L'autre utilisation des AA correspond à des applications médicales : hypogonadisme, contraception masculine, traitement hormonal de l'homme âgé.

Le but de cette revue est de faire le point sur les effets indésirables les plus évidents des AA et de souligner le contraste entre une campagne anti dopage qui a tendance à amplifier leurs effets secondaires et la démarche médicale qui vise à démontrer l'innocuité des traitements par les androgènes.

2. Les deux mondes de l'utilisation des AA

Depuis les années 50 les AA sont utilisés dans le monde du sport pour améliorer la force musculaire et le nombre de globules rouges et pour compenser la baisse de la testostéronémie consécutive à l'exercice physique intensif. Ces effets sont réels mais discrets. L'abus d'AA est sévèrement contrôlé dans la compétition sportive ; il ne l'est pas en dehors de la compétition. On estime, aux Etats Unis, que de 5 à 12% des garçons adolescents ont recours aux AA, ce qui implique un large développement du marché noir.

Du côté de la thérapeutique, les mêmes substances sont légitimement utilisées, principalement pour compenser les carences en androgènes. Elles sont parfaitement tolérées.

3. Il y a plusieurs sortes d'AA

Les AA sont des androgènes naturels ou synthétiques. Les effets anabolisants (en dehors de

l'appareil reproducteur, en particulier sur les muscles) et androgènes semblent mettre en jeu les mêmes récepteurs cellulaires.

On distingue 3 groupes d'AA :

- 17a (ou 1a) dérivés alkylés de la testostérone, actifs per os, lentement dégradés par le foie donc actifs à faibles doses, mais hépatotoxiques.
- 17b dérivés estérifiés de la testostérone, liposolubles, injectables et d'action prolongée.
- androgènes synthétiques avec modification du squelette stéroïde.

4. L'abus d'AA

L'utilisation des AA dans le sport implique :

- des doses de 10 à 100 fois supérieures aux doses thérapeutiques ;
- l'utilisation simultanée d'AA différents ;
- l'amplification des effets par l'addition d'hCG, d'antiestrogènes, de probénécide, de diurétiques, d'érythropoïétine et d'hormone de croissance.

Les récepteurs des androgènes sont pratiquement saturés par des doses physiologiques. Par conséquent, on se demande quel est le mécanisme d'action, si action il y a, des énormes doses du dopage sportif.

Nos connaissances sont quasi anecdotiques du fait qu'il n'est évidemment pas possible d'entreprendre une étude scientifique sérieuse sur une population en situation illégale. D'autre part la conviction qu'ont les athlètes des effets bénéfiques du dopage est difficilement entamable par l'éventuelle démonstration scientifique des dangers des AA.

5. Les effets nocifs des AA

Les données scientifiques sur les effets nocifs des AA sont loin d'être convaincantes, dans la mesure où la plupart correspondent à des études de cas. L'expérience acquise en thérapeutique ne peut pas être extrapolée au dopage et réciproquement.

La liste des effets secondaires et nocifs des AA est impressionnante, telle qu'elle résulte d'une compilation par l'auteur des données de la littérature de 1986 à 1993.

Pour l'essentiel, on peut distinguer quatre grands groupes d'effets secondaires :

1°) Pour des dosages suffisamment élevés, le freinage hypophysaire par les androgènes entraîne l'atrophie testiculaire avec arrêt de la sécrétion d'androgènes et de la spermatogenèse. Si les androgènes sont aromatisables ils provoquent une gynécomastie. Tous ces effets sont réversibles, à l'exception de la calvitie. En théorie, l'administration prolongée induit une hypertrophie prostatique et augmente le risque de cancer.

2°) L'hépatotoxicité résulte de la prise orale des androgènes 17 a alkylés ; elle est proportionnelle à la durée du traitement.

3°) Les AA affectent le système cardio-vasculaire à travers une modification du métabolisme des lipides et des lipoprotéines.

4°) Le quatrième groupe d'effets secondaires des AA concerne le registre psychologique et comportemental. A côté de phénomènes de dépendance, on a décrit : des syndromes d'irritabilité, dysphorie, paranoïa, agressivité, impulsivité, augmentation (ou diminution) de l'activité sexuelle. Après arrêt du traitement, des phénomènes inverses peuvent être observés dans un délai de 2 à 3 mois : fatigue, impuissance, dépression, tendances suicidaires.

6. Quelles sont les perspectives ?

Alors que les traitements substitutifs par les androgènes paraissent bien contrôlés et peu dangereux, il n'en va pas de même avec l'utilisation de fortes doses d'AA par les sportifs. La nécessité d'entreprendre une recherche scientifique sérieuse se heurte à la quasi-impossibilité d'étudier une population dont les pratiques illégales sont alimentées par le marché noir. Tout au plus peut on envisager une étude rétrospective chez des athlètes qui ont eu recours aux AA entre les années 60 et 80.

Commentaires (J.C.CZYBA)

Cette passionnante revue montre bien qu'il y a deux domaines, tout à fait distincts, de l'utilisation des androgènes. Le domaine médical dans lequel les thérapies substitutives, à doses physiologiques sont sans danger, à l'exception toutefois des traitements prolongés par les androgènes per os qui sont hépato-toxiques. Le domaine sportif où les doses utilisées sont énormes, avec des effets nocifs probables mais mal établis et de notables enjeux financiers ; du fait de la mise hors la loi du dopage sportif, les études scientifiques restent très difficiles.

*Une session entière du prochain congrès de la SALF est consacrée au thème **Androgènes et Sport** ; les communications présentées à cette session seront intégralement publiées dans notre revue.*

•••

Les récepteurs des stéroïdes dans le spermatozoïde humain

A.REVELLI*, M.MODOTTI*, A.PIFFARETTI-YANEZ**, M.MASSOBRIO*, M.BALERNA**

* Institut de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Mauriziano Umberto I, Largo Turati 62, 10128, Turin, Italie ; ** Laboratoire d'Andrologie, Hôpital La Carita, 6600 Locarno, Suisse.

Human Repr. Vol.9, 760-766, 1994.

1. Introduction

Il est devenu, au cours de ces dernières années, de plus en plus évident que les hormones stéroïdes ovariennes peuvent moduler les fonctions du spermatozoïde (motilité, réaction acrosomique, pénétration de l'œuf). Cette revue se propose de présenter et discuter les effets des stéroïdes, en particulier de la progestérone, et la présence probable dans la membrane plasmique du spermatozoïde de récepteurs aux stéroïdes non liés au génome (*non-genomic receptors*).

2. Effets des stéroïdes sur les fonctions du spermatozoïde

Le **17 β estradiol** stimule la motilité, la consommation d'oxygène, la production de lactate et l'utilisation de différents substrats ; il augmente le taux de pénétration des spermatozoïdes dans l'ovocyte de hamster dépellucidé.

La **progestérone** inhibe, *in vitro*, la migration des spermatozoïdes dans le mucus bovin ; elle stimule la réaction acrosomique, l'hyperactivation et la pénétration de l'œuf.

In vitro, le liquide folliculaire exerce sur les spermatozoïdes des effets proportionnels à sa concentration en stéroïdes.

3. Le récepteur membranaire de la progestérone

Les premières études (1977 à 1991) ont révélé l'existence dans le spermatozoïde de récepteurs non spécifiques pour l'estradiol, la progestérone, la testostérone et d'autres stéroïdes voisins. Ces

récepteurs ne sont ni cytotogiques, ni nucléaires, mais situés dans la membrane.

Tesarik *et al.* (1992) utilisant la microscopie en fluorescence et la cytométrie de flux ont montré la présence de sites de liaison de la progestérone dans la membrane cytoplasmique du spermatozoïde humain. Ces sites sont localisés dans la région acrosomique et leur densité est très variable selon les spermatozoïdes. Moins de 10% des spermatozoïdes contiendraient une quantité suffisante de récepteurs actifs pour que puisse se déclencher la réaction acrosomique. Plusieurs auteurs ont suggéré que l'absence ou l'insuffisance de ces récepteurs pourrait être la cause de certaines infertilités.

4. Mécanisme d'action de la progestérone après liaison avec le récepteur membranaire

Il est déjà établi que la progestérone (P) se lie à ses récepteurs (R) et provoque leur agrégation. L'agrégation des récepteurs est suivie par une rapide pénétration de Ca^{2+} dans la cellule et par la réaction acrosomique.

Le mode d'action du complexe P-R n'est pas encore établi. Plusieurs hypothèses ont été formulées : augmentation de la fluidité de la membrane par diminution du rapport cholestérol/phospholipides, stimulation de la phosphorylation de la tyrosine, activation d'une protéine G, action par l'intermédiaire de protéases ou de phospholipase..

Commentaires (J.C.C ZYBA)

L'action de la progestérone sur le spermatozoïde humain n'est plus discutée et son rôle physiologique avant la fécondation paraît assez important pour susciter de nombreux travaux dont l'objectif principal est de préciser les mécanismes de cette action.

Il est intéressant de relever que l'une des preuves de l'absence de liaison de la progestérone avec éventuel récepteur intra cellulaire est le manque d'effet inhibiteur du RU486 (mifepristone).

*Une récente publication de J.YANG *et al.* a cependant montré que le RU486 provoque in vitro, une chute immédiate du taux intra cellulaire de calcium et s'oppose aux effets de la progestérone sur le spermatozoïde. Les auteurs suggèrent que le RU486 pourrait agir sur d'autres sites membranaires. Le débat est ouvert et nous y reviendrons.*

FECONDATION IN VITRO

Résultats aux U.S.A. de la microaspiration de sperme et des techniques de procréation médicalement assistée

(GROUPE D'ÉTUDE DES TECHNIQUES DE MICROASPIRATION DU SPERME)

J.Urol, Vol 151, 1255-1259, Mai 1994

Il s'agit d'une étude multicentrique des résultats de 22 centres américains, sur deux ans, pratiquant des PMA avec sperme prélevé chirurgicalement aux U.S.A. L'étude a été faite par questionnaire de façon rétrospective. Il y a 219 tentatives dont 56 réalisées par le Docteur OATES, 26 par les Docteurs GOLDSTEIN et SCHEGEL, 24 par le Docteur MARMAR, 19 par le Docteur ROTHMAN, 11 par le Docteur MACLUR, soit 162 (74%).

Les étiologies des azoospermies sont: 52% d'anomalies congénitales bilatérales des déférents, et suite d'échecs de vasovasostomie dans 17% des cas. Il y a eu 23 échecs dont 17 liés à une ponction blanche. Le sperme est prélevé à la seringue ou dans un cathéter. Le prélèvement est unilatéral dans 44% des cas, bilatéral dans 40%, non précisé dans 16%. La concentration moyenne en spermatozoïdes est de 24 millions/ml, la mobilité moyenne de 14%, la motilité moyenne de 1.2. Les caractéristiques minimum permettant l'obtention d'une grossesse sont de 1.5 millions/ml, 5% de mobilité, motilité 1. Le mode de traitement du sperme est le MINIPERCOL, la PENTOXIFYLLINE ou une association des deux. Le nombre d'ovocytes ponctionnés est précisé avec une chute significative des résultats lorsque les ponctions ramènent moins de 10% d'ovocytes (de 19% à 7%). Le nombre de grossesses obtenu est de 24 soit 11% dont 9 cas de grossesses avec sperme de donneur.

Dans la discussion les auteurs précisent qu'en fait le sperme est, comme on pouvait s'y attendre, de meilleure qualité d'autant que la portion concernée d'épididyme est plus longue. Ils confirment néanmoins que le sperme issu des cônes déférents est bien fertile (9%). Les auteurs concluent sur l'inutilité de la réalisation d'une biopsie testiculaire au préalable devant un tableau d'anomalie congénitale bilatérale des

déférents. En revanche, l'étude n'a pas recherché de façon précise l'existence ou non chez ces patients d'une mutation du gène type mucoviscidose. Néanmoins ils recommandent de façon systématique la réalisation d'une recherche de ce gène chez l'épouse et la réalisation d'un conseil génétique. D'un point de vue pratique, la majorité des auteurs est d'accord pour que soit réalisé le prélèvement ovocytaire avant le prélèvement microchirurgical du sperme. L'étude n'apporte pas de précision quant à la technique opératoire.

La bibliographie est riche de 22 références d'excellents articles sur le sujet.

Commentaires (J.M. RIGOT)

Cet article fera référence par le nombre de cas étudiés. A travers la baisse des résultats lorsque le nombre d'ovocytes récupérés diminue, on note une fois de plus l'importance de l'évaluation de la fertilité féminine dans l'appréciation d'une thérapeutique visant à corriger un problème essentiellement masculin. Ainsi lorsque plus de 10 ovocytes ont été recueillis, le pourcentage de grossesse est de 20%, ce qui rejoint les résultats de la fécondation in vitro avec sperme normal. On note d'ailleurs que la majorité des chirurgiens de ce groupe d'études est favorable à ne réaliser une exploration scrotale qu'après le prélèvement ovocytaire. On regrettera aussi qu'il n'ait pas été précisé de façon plus claire, lorsque les grossesses ont été obtenues, quel était le nombre d'embryons transférés.

•••

La tératozoospermie affecte-t-elle la réussite de la fécondation *in vitro* et du transfert embryonnaire ?

J.N.ROBINSON, G.M.LOCKWOOD, A.DOKRAS, D.M.EGAN, S.M.NICHOLSON, C.ROSS, D.H.BARLOW

Nuffield department of Obstetrics and Gynaecology, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, Grande-Bretagne

Human Repr. Vol.9, 870-874, 1994.

1. Introduction

Le recours fréquent à la FIV en cas d'infertilité de cause masculine a conduit à rechercher quels paramètres du sperme présentent la meilleure valeur pronostique. En 1988, Kruger et al (1) ont proposé, en ce qui concerne la tératozoospermie, une classification en trois catégories prédictives :

excellent pronostic (>14% de formes normales), bon pronostic (entre 4% et 14% de formes normales), mauvais pronostic (<4% de formes normales).

Nous avons entrepris une étude rétrospective pour vérifier les propositions de Kruger.

2. Matériel et Méthodes

Sélection des cas. - Nous avons analysé rétrospectivement 2144 tentatives de FIV consécutives effectuées avec le même protocole standard. Nous avons exclu les cas où la numération était inférieure à $20 \times 10^6/\text{ml}$ et la mobilité progressive inférieure à 40%. Nous avons également exclu les cas où les ovocytes étaient de mauvaise qualité. Au total 810 tentatives ont été retenues.

Evaluation de la morphologie des spermatozoïdes - La morphologie des spermatozoïdes a été observée sur l'échantillon fourni pour la FIV, sur lame fixée et colorée, selon les critères de Kruger.

Embryons - Les embryons ont été observés le jour 2 et les 3 meilleurs ont été transférés. Les embryons surnuméraires ont été observés en culture jusqu'au stade blastocyste.

3. Résultats

Taux de fécondation

	GROUPES		
	1 (>14%)	2 (>4%<14%)	3 (<4%)
Nombre de cycles	254	470	86
% d'ovocytes fécondés	89,76	77,23	68,65
% de patients sans fécondation	2,8	5,3	8,1

4. Grossesses

Après 4 cycles de traitements les taux cumulatifs de grossesses ne sont pas statistiquement différents entre les 3 groupes. Il en va de même avec les avortements spontanés, les grossesses extra utérines et les grossesses multiples.

5. Discussion

Plusieurs auteurs ont fait état d'une corrélation positive entre la morphologie des spermatozoïdes et la fécondance du sperme. Seul Aitken *et al* (1982) avaient rapporté une absence de corrélation. Nous pensons que les résultats des précé-

dents travaux étaient la conséquence de l'inclusion de l'oligo ou de l'asthénospermie.

Nous avons observé des différences statistiquement significatives entre les 3 groupes en ce qui concerne les taux de fécondation et le nombre de patients sans fécondation. Cependant, ces différences sont si faibles qu'elles n'ont pratiquement aucune valeur pronostique et ne peuvent être prises en compte au moment de la décision du recours à la FIV.

Nous n'avons pas observé de différences significatives dans l'évolution des embryons surnuméraires cultivés jusqu'au stade blastocyste.

En conclusion nous pensons que la classification de Kruger n'est pas utilisable pour évaluer la probabilité de réussite de la FIV pour indication masculine.

Commentaires (J.C.CZYBA)

Nous avons présenté dans le précédent numéro d'Andrologie (Vol.4n n°1, p.101-103) un article qui remettait en cause les leucocytes du sperme en tant que facteurs d'infertilité.

Le présent travail s'attaque à la tératospermie et en relativise considérablement les conséquences, au moins dans la FIVETE.

La pratique de la FIVETE pour indication masculine est la meilleure et la pire des choses. La pire s'il s'agit de trouver une solution empirique à une infertilité idiopathique, la meilleure si elle est l'occasion de procéder à une étude méthodique et quasi expérimentale du rôle de la structure et des fonctions des spermatozoïdes dans la fécondation.

•••

THERAPEUTIQUE

Qualité du sperme d'hommes hypofertiles avant et après traitement par l'hormone folliculo-stimulante

B.BARTOOV, F.ELTES, E.LUNENFELD, D.HAR-EVEN, H.LEDERMAN, B.LUNENFELD

Bar-Ilan University, Ramat Gan, and Soroka Hospital, Ben-Gurion University, Beersheba, Israël.

Fertil -Steril, Vol 61, N°4, 727-734. Avril 1994

Acosta et coll ont récemment observé, dans un essai clinique rétrospectif, une élévation du taux d'ovocytes fécondés dans des FIV avec indication masculine. Ils n'avaient cependant noté aucune amélioration des caractéristiques du sperme ni modification du profil hormonal des patients. Aussi, les auteurs concluaient que les modifications devaient porter sur les fonctions spermatozoïdaires, ou bien se situer à un niveau indétectable par le spermogramme classique.

L'objectif de l'étude était d'observer les modifications ultrastructurales éventuelles après administration de FSH, en les comparant à un groupe témoin fertile.

1. Matériel et Méthodes

Groupes étudiés

Le groupe témoin fertile était composé de 100 hommes ayant conçu en moins d'un an. Le groupe présumé hypofertile était constitué de 31 patients présentant une tératozoospermie; chez 17 d'entre eux, (groupe A) il y avait eu un double échec de FIV, tandis que 14 étaient inféconds depuis 5 ans (groupe B), en dépit d'une fertilité à priori normale de leur partenaire. Les oligo-astheno-tératozoospermies (OATS) très sévères (<10millions/ml, ou mobilité <10%, ou formes normales <10%) étaient exclues de l'étude. Le groupe se répartissait en 15 OATS, 12 ATS, et 4 TS isolées.

Traitement par FSH : La FSH purifiée (Métrodine®) a été administrée à raison de 75 UI/24 heures, pendant une durée de 30 jours, afin d'observer uniquement les événements intervenant au cours de la spermiogénèse.

Observations ultrastructurales : 2 techniques ont été utilisées conjointement: la microscopie élec-

tronique à transmission d'une part, à balayage d'autre part. Elles ont été pratiquées ainsi que le spermogramme conventionnel, respectivement dans les 2 mois précédant le traitement et dans les 5 jours suivant la dernière injection.

2. Résultats

Comparaison des groupes féconds et inféconds avant traitement

Par une analyse discriminante incluant les paramètres conventionnels du spermogramme ainsi que les données ultrastructurales, 4 variables discriminantes ont été retenues: formes de l'acrosome, de la tête (ultrastructure), % de spermatozoïdes mobiles, défauts du flagelle (microscopie optique), permettant de définir un "index de qualité du sperme".

Effets de l'administration de FSH

Aucune modification concernant les paramètres du spermogramme n'a été notée. Les auteurs ont en revanche observé, en microscopie électronique, une élévation significative du % de spermatozoïdes présentant une tête à forme normale (60,3% vs 54%) ainsi que du % de spermatozoïdes montrant un caryoplasme normal (57% vs 48,4%). Le % de spermatozoïdes montrant une absence d'acrosome était réduit (6,7% vs 12%), en revanche, la proportion de spermatozoïdes avec un axonème intact était significativement abaissée (34,5% vs 48%).

Dans le groupe A, 7 patients sur 17 ont obtenu des embryons lors d'une nouvelle tentative de FIV, tandis que 2 grossesses spontanées ont été obtenues dans le groupe B.

3. Discussion

Les données rapportées dans cet article rejoignent les conclusions d'Acosta et coll, à savoir qu'on n'observe pas d'amélioration des paramètres traditionnels du sperme sous FSH. Les seules modifications enregistrées sont au niveau ultrastructural. Ces résultats sont en accord avec des observations de Courtens et Courot (1980) montrant, chez des béliers hypophysectomisés, que la morphogénèse des spermatides était modulée par FSH et testostérone.

La FSH exogène pourrait agir sur la cellule de Sertoli aux niveaux suivants :

- stabilité des jonctions "Sertoli-cellules germinales".
- production accrue d'ABP.

Le traitement par FSH ne paraît pas utile chez des patients présentant des anomalies flagellaires (donc asthénozoospermiques) mais pourrait être proposée en cas de malformations de l'acrosome et de la tête spermatique: l'intérêt d'effectuer une analyse ultrastructurale quantitative avant de proposer ce type de traitement, apparaît évident.

Commentaires (J.F.GUERIN)

L'article d'Acosta et coll (1991) avait fait coulé beaucoup d'encre car il fallait admettre un effet "magique" de la FSH: une pléthore de grossesses (par FIV), mais pas de modifications visibles du spermogramme! En quelque sorte, cet article a trouvé la parade, puisque les auteurs ont observé des améliorations au niveau ultrastructural. Encore faut-il préciser que celles-ci concernent les organites de la tête, mais non du flagelle. Enfin, la conclusion des auteurs ne manque pas de sel, puisqu'ils prônent une analyse en microscopie électronique préalable pour juger de l'opportunité de la thérapie par FSH chez un patient donné. On ose à peine imaginer la coût global de celle-ci; d'autant plus qu'à l'heure actuelle, une étude randomisée contre placebo fait toujours cruellement défaut.

En dépit de ces remarques un peu acides, il faut souligner que l'étude a été conduite avec une méthodologie rigoureuse; elle argumente l'idée que l'influence de la FSH concerne tous les stades de la spermatogénèse, et n'est pas limitée aux premières phases, comme certaines études semblaient l'indiquer.

•••

Traitement de l'infertilité masculine par le Tamoxifène. Effet sur les spermatozoïdes.

I.G.KOTOULAS, E.CARDAMAKIS, J.MICHPOULOS,
D.MITROPOULOS, A.DOUNIS

General Hospital of Athens: Air Force General Hospital; and Athens Naval Hospital, Athens, Greece

Fertil. Steril. 61, n°5 : 911-914, 1994.

1. Introduction

L'effet favorable du Tamoxifène sur la spermatogénèse, mis en évidence par Comhaire et Vermeulen, a ensuite été discuté et les études en double aveugle ont donné des résultats variables. Les uns confirmant les travaux ouverts les autres les infirmant.

L'étude présentée ici est également réalisée en double aveugle, randomisée et à ce titre mérite un certain intérêt.

2. Matériel et Méthodes

239 hommes infertiles (de plus de un an d'infertilité) souffrant d'une infertilité idiopathique sans altération clinique ou endocrinienne, tous ayant moins de 20 millions de spermatozoïdes par ml ou plus de 30% de spermatozoïdes immobiles à la première heure.

Les femmes des patients ont toujours été examinées.

Les patients ont été divisés en trois groupes, moins de 10 millions de spermatozoïdes par ml, entre 10 et 20 millions, et plus de 20 millions, mais asthénospermiques. Le traitement consistait dans l'administration de 10mg de Tamoxifène, deux fois par jour pendant 3 mois.

3. Résultats

La concentration spermatique a été améliorée franchement chez 60 patients (49%) contre 20,5% des patients sous placebo.

Cette amélioration a été plus marquée dans les cas d'oligospermie sévère et d'oligospermie, que chez les hommes normozoospermiques.

Il y a eu une diminution du nombre des spermatozoïdes immobiles après Tamoxifène, en particulier dans le groupe d'oligospermie sévère. L'amélioration a été de 19,6% chez les patients traités contre 6,8% dans le groupe placebo, différence non statistiquement significative.

Enfin, la vitalité a été améliorée sous Tamoxifène, 25,4% contre 5,12% dans le groupe placebo : amélioration significative.

En revanche, il n'y a eu aucune amélioration de la morphologie.

Le nombre de perdus de vue est de 41 sur 280 (14,64%) distribués également dans les deux groupes.

Dans la discussion, les auteurs considèrent qu'ils ont apporté une preuve de plus, en accord avec certaines études précédentes, de l'amélioration par le Tamoxifène de la concentration spermatique.

Ils ajoutent que leur étude placebo-contrôlée infirme la possibilité d'un effet placebo du Tamoxifène, sur la densité spermatique.

Aucune information n'a été donnée sur la fréquence des grossesses. 10 cas dans le groupe Tamoxifène et 13 dans le groupe placebo ont montré à l'inverse une diminution significative de la densité spermatique.

Commentaires (J.BELAISCH)

Plusieurs points particuliers sont à noter dans cette étude : le spermogramme de contrôle a été effectué trois mois après l'arrêt du traitement qui n'a été administré que pendant trois mois. Un seul spermogramme servait de contrôle, deux étaient exigés avant l'entrée dans l'étude. Aucun groupe d'oligospermie vraiment sévère (moins de 5 <millions par ml (Bostofte, Feneux) n'a été isolé. Les critères d'amélioration peuvent être considérés comme très optimistes puisqu'une augmentation de 12 millions/ml suffisait à faire entrer le patient dans le groupe d'amélioration substantielle. Tandis qu'une modification de moins de 7 millions/ml signifiait absence de modification ! Aucune indication sur la qualité de la mobilité n'a été apportée. Seul le nombre de spermatozoïdes immobiles ou morts était donné.

Cependant le fait que l'expérimentation était effectuée en double aveugle réduit la portée de ces critiques. Et l'on peut donc admettre que cette étude est à verser au nombre des études favorables au tamoxifène sans toutefois pouvoir être considérée comme réellement démonstrative.

• • •

SEXUALITE

Effets de la testostérone et de l'estradiol endogène sur le comportement sexuel chez l'homme jeune normal.

C.J. BAGATELL, J.R. HEIMAN, J.E. RIVIER, W.J. BREMNER

Medical Service, Seattle Veterans Affairs Medical Center ; Departments of Medicine and Psychiatry and the Population Center for Research in Reproduction, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington & the Salk Institute, La Jolla, California, USA.

J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 78, 711-716, Mars 1994.

La fonction sexuelle masculine est, au moins partiellement dépendante de la testostérone (T). Les sujets présentant un déficit en androgènes ont souvent une altération de la libido et de l'érection. Toutefois, la quantité d'androgènes nécessaire au maintien des différents aspects de la sexualité masculine n'est pas clairement définie. Cette étude a pour but 1°) d'apprécier les conséquences sur le comportement sexuel et l'agressivité, d'un hypogonadisme provoqué par l'administration d'un antagoniste de la GnRH, le Nal-Glu, chez des hommes jeunes normaux, 2°) de savoir si, et à quelle dose, l'administration de T corrige les effets du Nal-Glu et 3°) de savoir si une déplétion isolée en œstradiol (E2), obtenue par adjonction d'un inhibiteur de l'aromatase, la testolactone (Teslac), a une influence sur la sexualité masculine.

1. Matériel et Méthodes.

50 hommes en bonne santé, âgés de 20 à 40 ans ont été répartis en 5 groupes recevant en double aveugle les traitements suivants : 1 - Nal-Glu seul (Nal-Glu 75 µg/kg/jour sc + placebo de T + placebo de Teslac), 2 - Nal-Glu + T 100 mg (Nal-Glu 75 µg/kg/jour sc + énanthate de T 100 mg/semaine im + placebo de Teslac), 3 - Nal-Glu + T 50 mg (Nal-Glu 75 µg/kg/jour sc + énanthate de T 50 mg/semaine im + placebo de Teslac), 4 - Nal-Glu + T 100 mg + Teslac (Nal-Glu 75 µg/kg/jour sc + énanthate de T 100 mg/semaine im + Teslac 250 mg 4 fois par jour per os), 5 - Placebo (placebo de Nal-Glu, + placebo de T + placebo de Teslac). L'étude comporte une période de 4 semaines pré-traitement, une période de 6 semaines de traitement et une période de 4

semaines post-traitement. Les sujets ont eu une prise de sang pour dosage de T, E2, FSH et LH, 2 fois dans la période pré-traitement puis chaque semaine, avant l'injection im de T ou placebo pendant la période de traitement. Les sujets ont été soumis à un questionnaire standardisé sur leur comportement, 1 fois dans la période pré-traitement, à 2, 4 et 6 semaines de traitement et 3 semaines après l'arrêt du traitement. Le questionnaire, portait sur la période des 2 dernières semaines précédentes, comportait 12 questions sur le comportement sexuel, 2 questions sur la qualité de la relation de couple et 6 questions sur l'agressivité.

2. Résultats

Données hormonales (Tableau 1).

Sous l'effet du Nal-Glu seul, la T et l'E2 plasmatiques sont abaissés en 1 semaine et restent bas pendant tout le traitement. Deux semaines après l'arrêt du traitement les valeurs de T et d'E2 sont revenues au niveau basal. La dose de 100 mg/semaine d'énanthate de T permet d'obtenir des valeurs de T et d'E2 plasmatiques non différentes de l'état basal. La dose de 50 mg d'énanthate de T permet d'obtenir des valeurs de T et d'E2 plasmatiques correspondant à la moitié des valeurs basales. L'association Nal-Glu + T 100 mg + Teslac, permet d'obtenir des valeurs de T non modifiées et des valeurs d'E2 abaissées par rapport à l'état basal.

Étude du comportement sexuel et de l'agressivité.

Chez les hommes recevant le Nal-Glu seul, il y a une diminution significative de la fréquence du désir sexuel, des fantasmes, des rapports sexuels, des baisers et caresses, des érections spontanées. Ces diminutions ne deviennent significatives qu'à 4 et 6 semaines de traitement. La fréquence de la masturbation diminue à 6 semaines, il n'y a pas de difficulté à obtenir l'orgasme par masturbation. On note une tendance non significative à la difficulté à maintenir l'érection pendant les rapports. Tous ces paramètres sont normalisés à 3 semaines après l'arrêt du traitement. Il n'est observé aucune modification des différents paramètres étudiés dans les autres groupes de traitement. L'estimation du degré de satisfaction dans la relation conjugale n'est modifiée par aucun des traitements. Les paramètres d'agressivité (fréquence des colères envers soi-même, envers autrui, envie de détruire des objets...) ont une tendance

à l'augmentation, qui n'atteint pas la significativité, dans le groupe Nal-Glu seul. Il n'y a pas de modification dans les autres groupes.

3. Discussion

Ces résultats confirment que le niveau de T a un rôle critique dans le maintien du comportement sexuel chez l'homme normal. Chez les hommes recevant du Nal-Glu seul, un déficit sévère en T est obtenu en 1 semaine. Les modifications du comportement sexuel ne se manifestent toutefois qu'à partir de 4 semaines de traitement. Cette étude montre aussi qu'il n'est pas nécessaire que la T plasmatique soit constamment maintenue à un niveau "normal" pour maintenir un comportement sexuel normal. Contrairement à ce qui se passe dans d'autres espèces, les niveaux d'E2 ne semblent jouer qu'un rôle minime dans la régulation du comportement sexuel et de l'agressivité dans l'espèce humaine.

Plusieurs groupes de chercheurs ont démontré que la substitution en androgènes est capable d'augmenter la fréquence des pensées, fantasmes, et activités sexuels chez des hommes présentant des degrés divers de déficit androgénique lié à des maladies testiculaires ou hypothalamo-hypophysaires. Il a été montré par contre, que des hommes hypogonadiques gardent des réponses érectiles à des films érotiques ou des fantasmes autogénérés, qu'ils soient déficients en T ou substitués. La réponse érectile à des stimuli définis n'a pas été testée dans notre étude mais l'absence de diminution significative de l'aptitude à maintenir l'érection lors des rapports concorde avec les publications relatant une certaine préservation d'une fonction sexuelle chez des hommes hypogonadiques non substitués voire même castrés. Nos résultats vont aussi dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'effet majeur de la testostérone s'exerce sur les comportements directement en relation avec la

libido. Toutefois nous n'avons testé que des réponses à relativement court terme, à un hypogonadisme induit de manière aiguë et nous ne pouvons pas prédire l'évolution à plus long terme.

Nous avons trouvé que l'administration de Nal-Glu + 50 mg d'énanthate de T/semaine permet de maintenir le comportement sexuel alors que, au moins pour la deuxième partie de la semaine, la T plasmatique est inférieure à la normale. D'autres auteurs ont aussi trouvé que la fonction sexuelle était maintenue par une substitution partielle sous traitement par GnRH agonistes ou chez des sujets présentant des déficits partiels en T. Ainsi pour de nombreux hommes, la valeur de seuil de T au-dessous de laquelle apparaissent des troubles sexuels est largement en-dessous de la limite inférieure de la normale chez l'homme jeune.

Chez le rat mâle et dans d'autres espèces, l'E2 est nécessaire pour l'expression complète du comportement sexuel. Chez les sujets hypogonadiques, certains auteurs ont trouvé que la substitution par l'undécanoate de T est plus efficace sur le comportement sexuel que la substitution par la Mestérolone non aromatisable, par contre d'autres auteurs montrent que la fonction sexuelle n'est pas affectée par la Teslac (inhibiteur de l'aromatase) ou le tamoxifène (antiœstrogène). Nos résultats montrent que, quand l'E2 est nettement diminué alors que la T est maintenue, le comportement sexuel et l'agressivité ne sont pas modifiés. Néanmoins, comme on pense que les effets de la T sur le comportement sexuel s'exercent au niveau du système nerveux central (SNC) et que l'on ne sait pas si la testolactone entre dans le SNC, on peut seulement conclure que le maintien de niveaux normaux d'E2 en périphérie n'est pas nécessaire au maintien de la fonction sexuelle chez l'homme.

Tableau 1. Concentrations plasmatiques de testostérone et d'estradiol avant, pendant et après le traitement et effet du traitement sur la sexualité dans les 5 groupes de sujets.

Période	Testostérone (nmol/L)			Estradiol (pmol/L)			Sexualité
	Pré-TTT	Traitement	Post-TTT	Pré-TTT	Traitement	Post-TTT	Traitement
Placebo	19.2±1.1	19.5±1.0	20.1±1.6	128±24	126±22	125±22	Non modifiée
Nal-Glu seul	20.0±1.1	1.9±0.9	25.5±1.3	155±10	53±6	232±21	Diminuée
Nal-Glu + T 50 mg	17.3±0.9	8.9±0.6	16.9±1.5	149±14	89±7	135±14	Non modifiée
Nal-Glu + T 100 mg	20.3±1.5	16.7±1.4	18.6±2.0	134±19	107±11	116±18	Non modifiée
Nal-Glu + T100mg+ Teslac	18.7±1.3	16.3±1.7	17.2±1.4	125±21	43±13	122±21	Non modifiée

Alors que dans certaines espèces animales, il existe une corrélation entre la testostéronémie, le statut social et l'agressivité, les choses sont beaucoup moins claires dans l'espèce humaine. Les études expérimentales ne confirment souvent pas la notion populaire de l'agressivité causée par la testostérone. Nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas de relation directe entre la T plasmatique et l'agressivité ou l'irritabilité et on trouve même plutôt une augmentation de l'irritabilité chez l'homme hypogonadique. Allant dans le même sens, il a été observé dans d'autres études, une diminution de l'irritabilité chez les sujets hypogonadiques lors du traitement substitutif à long terme.

4. Conclusion

Un déficit aigu et profond en androgène provoque une diminution de plusieurs aspects du comportement sexuel sans modification importante de l'agressivité. L'altération du comportement sexuel est apparent 4 semaines après l'induction du déficit en T. Les comportements reviennent au niveau initial dans les 3 semaines après arrêt du traitement. Un déficit partiel en androgène ou un déficit sélectif en E2 ne modifie pas le comportement sexuel ou l'agressivité. Nos résultats confirment l'importance des androgènes pour maintenir la fonction sexuelle chez l'homme mais suggèrent que la fonction sexuelle peut être maintenue quand les niveaux de testostérone diminuent en-dessous des valeurs normales.

Commentaire (H. LEJEUNE)

Ce travail correspond à une étude expérimentale d'induction brutale et sur une période relative-ment courte (6 semaines), d'un hypogonadisme chez des sujets adultes jeunes, ayant l'expérience de la sexualité. Il confirme qu'un déficit complet en T induit une altération du comportement sexuel masculin. Ce travail a l'intérêt de montrer le caractère progressif de l'installation des perturbations de la sexualité à la suite d'une déprivation brutale et complète en T. Les altérations paraissent porter plus sur "la libido" que sur l'aptitude à obtenir une érection ou l'orgasme. Cette étude montre en outre que les niveaux de testostéronémie permettant le maintien d'une fonction sexuelle peuvent être assez bas, tout au moins chez des hommes ayant l'expérience de la sexualité. Il n'en est peut être pas de même pour les sujets présentant un hypogonadisme responsable d'un impubérisme, une substitution assurant des niveaux "normaux" de testostérone est

peut-être nécessaire pour assurer l'acquisition, et non pas seulement le maintien, du comportement sexuel adulte. Ces éléments vont dans le sens d'un rôle permissif de la testostérone sur le comportement sexuel masculin, de l'existence d'une valeur seuil au dessous de laquelle le déficit en T est responsable d'une altération du comportement sexuel. Il est probable que cette valeur seuil puisse varier, en particulier en fonction de l'expérience sexuelle et de l'environnement psychoaffectif.

•••

Effet de fortes doses d'un précurseur du monoxyde d'azote, LA L arginine, sur la dysfonction érectile

A.W.ZORGOTTI, E.F.LIZZA

New York University School of Medicine, N.Y. U.S.A.

Internat. Journ. Impotence Research, vol 6, 33-36, 1994

Le monoxyde d'azote (NO) dérivé de la L arginine est retrouvé dans les cellules endothéliales du système vasculaire, incluant les corps caverneux, et contribue à induire l'érection en entraînant la relaxation du muscle lisse caverneux et de ses vaisseaux.

Il est bien établi que NO est présent dans l'endothélium des espaces caverneux et est impliqué dans la relaxation de ce muscle lisse. Du fait que NO dérive de la L arginine, il était logique d'essayer ce "semi-essentiel" acide aminé chez les hommes impuissants.

Une première étude sans placebo ayant conduit à des résultats positifs, il a donc fallu entreprendre un essai contrôlé. Vingt patients impuissants, mariés, stables, ont été volontaires, après sélection éliminant ceux de plus de 65 ans, fumeurs et atteints de diverses tares, surtout vasculaires; tous les autres critères de présélection sont bien détaillés. Le placebo (Avicel) a été prescrit durant les deux premières semaines de l'essai. Puis 2.800 mg de L arginine furent prescrits les quinze jours suivants. Les critères de réponse étaient subjectifs:

- récupération de la pénétration,
- amélioration de l'érection,
- la possibilité de conclure que le deuxième produit était une drogue active.

Six sur quinze sujets ayant subi le traitement complet rapportèrent une amélioration comparée au placebo, qui entraîna 0/10 réponse. Les répondants étaient significativement les plus jeunes, avec de meilleurs indices vasculaires.

Bien que le mécanisme d'action ne soit pas clair, les auteurs suggèrent que la L arginine est active. Mais des investigations plus poussées sont nécessaires, pour savoir si ce travail indique un déficit non identifié en L arginine ou NO.

Commentaires (M.ETCHEVERRY)

Cette étude pilote à court terme suggère une première remarque portant sur l'absence totale d'effet du placebo, ce qui est étrange, et c'est sans doute pourquoi R.LEWIS, commentant cet essai propose pour l'avenir, de se référer à l'excellente étude de MORALES (1987) sur l'action de la Yohimbine, qui démontrait un effet placebo de 30 à 40%, que l'on devrait conserver comme standard pour évaluer toute nouvelle médication orale.

De fait, sur quinze sujets ayant bien suivi le traitement complet, six seulement ont noté une amélioration, soit 40%.

Cependant, l'oxyde d'azote étant actuellement un centre d'intérêt dans la recherche concernant la physiologie de l'érection, toute étude de ce médiateur de la relaxation du corps caverneux, en réponse à une neuro-transmission non adrénérgique et non cholinérgique, mérite attention.

La modestie des résultats discutables rapportés reste cependant dans la ligne un peu décevante des résultats du monoxyde d'azote comparé à ceux d'autres initiateurs de l'érection.

•••

Vieillesse et fonction sexuelle de l'homme

D.L. RONLAND, W.J. GREELEAF, L.J. DORMAN,
J.M. DAVIDSON

*Department of Psychology, Valparaiso
University, Valparaiso, Indiana*

Archives of Sexual Behavior, 22 : 545, 1993.

L'étude essaie d'identifier les facteurs neurosensoriels et autonomiques pouvant être relatés au vieillissement. Elle rapporte la fonction sexuelle ainsi que la réponse érectile à une stimulation érotique visuelle de 39 hommes en bonne santé et avec fonction sexuelle normale âgés de 21 à 82 ans. De plus, ont été analysés les seuils électriques et vibrotactiles du pénis, les potentiels évoqués somesthésiques, la réponse du pénis à l'ischémie et les taux de testostérone.

Les résultats indiquent une diminution corrélée à l'âge de la fréquence de l'activité sexuelle et de la réponse aux stimuli érotiques. De plus, la sensibilité pénienne et la réponse à l'ischémie du pénis, ainsi que les potentiels évoqués somesthésiques ont montré des différences significatives corrélées également avec l'âge. Au contraire, la capacité érectile décrite par les hommes, l'évaluation globale de la vie sexuelle et les taux de testostérone plasmatiques n'ont pas varié selon les groupes d'âge.

Il y a diminution de la fonction nerveuse sensorielle et autonome au fil de l'âge, mais les résultats indiquent aussi que des facteurs autres que la fréquence et la puissance de la réponse sexuelle sont importants pour le vécu global de la sexualité.

Commentaires : (M. BUVAT-HERBAUT)

D'ou l'importance de la subjectivité ou le caractère inapproprié des questionnaires d'évaluation utilisés.

•••



4/16 Impasse Prudhon
94851 IVRY / SEINE
Tél. : 45 21 03 51
Fax : 45 21 03 18