

© Springer-Verlag 2009

Fertilité – contraception mâles

Publications récentes ou à paraître. Traductions et extractions à partir des revues mensuelles de *Male contraception coalition update*

Approches endocrinologiques

Caractérisation préclinique du composé (S)-N-(4-Cyno-3-trifluorométhyl-phényl)-3-(3-fluoro, 4-chlorophenoxy)-2-hydroxy-2-méthyl-propanamide : un modulateur sélectif du récepteur aux androgènes (SARM) dans un but de contraception hormonale mâle

Preclinical characterization of a (S)-N-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(3-fluoro, 4-chlorophenoxy)-2-hydroxy-2-methyl-propanamide: a selective androgen receptor modulator for hormonal male contraception

Jones A, Chen J, Hwang DJ, et al (2009) *Endocrinology* 150:385–395

Dans cet article, le groupe du Dr Jim Dalton rapporte les effets pharmacologiques et l'efficacité contraceptive d'un régime combiné du SARM (S-23) et du benzoate d'estradiol (EB) sur des rats mâles. Ce régime diminue les niveaux de LH et de FSH, augmente la densité minérale osseuse et la masse maigre, alors qu'il réduit la masse grasse et cela de façon dose-dépendante. L'effet contraceptif est totalement réversible. Il s'agit de la première étude qui montre que l'utilisation d'un SARM, combinée à l'EB, constitue un traitement efficace et réversible à visée contraceptive mâle chez le rat. Les effets bénéfiques du S-23 sur le muscle, la sélectivité tissulaire et les propriétés pharmacocinétiques de ce traitement en font un solide candidat pour une utilisation comme contraceptif mâle via une administration orale.

Mesures simultanées des niveaux sériques en testostérone et en dihydrotestostérone par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse

Simultaneous measurement of serum testosterone and dihydrotestosterone by liquid chromatography tandem mass spectrometry

Shiraishi S, Lee PW, Leung A, et al (2008) *Clin Chem* 54(11):1855-1863

Dans cet article, le groupe de Christina Wang rapporte la validation d'une méthode de mesure simultanée dans le

sérum de la testostérone (T) et du dihydrotestostérone (DHT) via une extraction liquide-liquide suivie d'une approche LC-MS/MS (chromatographie en phase liquide couplée à de la spectrométrie de masse). La limite minimale de quantification a été de 0,069 nmol/l pour les deux stéroïdes. Les intervalles de référence (moyenne \pm 2ET) déterminés pour la T et le DHT ont été de 9,2-33,7 nmol/l et de 0,47-2,65 nmol/l, respectivement, pour 113 hommes adultes.

Expression de l'oxyde nitrique synthase au cours de l'apoptose germinale chez le singe cynomolgus après traitement par la testostérone et la chaleur

Expression of nitric oxide synthase during germ cell apoptosis in testis of cynomolgus monkey after testosterone and heat treatment

Guo J, Jia Y, Tao SX, et al (2009) *J Androl* 30:190–199

Cet article rapporte que les niveaux de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) ne changent pas dans les groupes traités (testostérone + hyperthermie) comparés aux groupes non traités. Par contre, les niveaux d'oxyde nitrique (NO) dans les cellules germinales sont augmentés de façon nette après traitement par la chaleur ou après traitement combiné « chaleur + testostérone ». Ce qui suggère que la NOS inductible a un rôle dans les cellules germinales et dans la mort apoptotique de ces dernières après traitement par la chaleur ou par la testostérone.

Effet de la privation en hormone folliculostimulante (FSH) sur l'épididyme de rat : une évaluation histologique

Effect of deprivation of endogenous follicle stimulating hormone on rat epididymis: a histological evaluation

Dahia CL, Petrusz P, Hall SH, Rao AJ (2008) *Reprod Biomed Online* 17:331–337

Cet article rapporte l'effet d'un traitement avec un antisérum dirigé contre la FSH sur les épididymes de rat et de singe. Les changements observés sont : une diminution du diamètre luminal, une vacuolisation intense de l'épithélium et une déstructuration de l'épithélium de la

queue de l'épididyme. Ces résultats suggèrent que la queue de l'épididyme est une cible de l'action de la FSH.

L'augmentation des estrogènes plutôt que la diminution des androgènes est associée au nombre de répétitions CAG sur le récepteur aux androgènes

Increased estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats

Huhtaniemi IT, Pye SR, Limer KL, et al (2009)
J Clin Endocrinol Metab 94:277–284

Dans cette étude, réalisée sur 2 878 hommes de 40 ans et plus provenant de huit pays européens différents, a été mesuré le polymorphisme de la longueur des répétitions CAG dans l'exon 1 du gène codant pour le récepteur aux androgènes (AR). Le nombre de répétitions CAG a été trouvé associé de façon positive avec les niveaux de testostérone (T) et d'estradiol (E2). Les niveaux de FSH, mais pas ceux de LH, ont été trouvés inversement corrélés avec le nombre de répétitions CAG. La plus faible activité transcriptionnelle d'AR, portant des répétitions CAG plus longues, apparaît être totalement ou presque totalement compensée par des niveaux de testostérone supérieurs chez ces hommes âgés. Cette étude fait écho aux découvertes que la longueur des répétitions CAG n'est pas associée avec la non-réponse aux traitements contraceptifs hormonaux.

Effet de la testostérone sur la prolifération épithéliale de l'épididyme de rat en régression

Effect of testosterone on epithelial cell proliferation in the regressed rat epididymis

Hamzeh M, Robaire B (2009) J Androl 30:200–212

Cet article présente une analyse des structures cellulaires de l'épididyme de rat après orchidectomie suivie d'une supplémentation en testostérone (T). Il apparaît que l'incorporation de BrdU et l'expression de PCNA augmentent significativement trois jours après la supplémentation en T dans les trois régions de l'épididyme en phase de régression, sauf dans le segment initial. L'activité mitotique la plus élevée a été trouvée dans le corps de l'épididyme. En utilisant des marqueurs de chaque type cellulaire, il apparaît qu'il n'y a pas de changement de proportions de ces cellules

par référence aux animaux non traités. Cette étude démontre que l'épididyme n'est pas un tissu statique, sans aucune activité de renouvellement cellulaire.

Le facteur inductible de l'hypoxie HIF1alpha est constitutivement exprimé dans les cellules de Leydig murines où il régule l'activité du promoteur de la 3-bêtahydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1

Hypoxia-inducible factor-1alpha is constitutively expressed in murine Leydig cells and regulates 3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase type 1 promoter activity

Lysiak JJ, Kirby JL, Tremblay JJ, et al (2009)
J Androl 30:146–156

Cette étude démontre que HIF1alpha pourrait avoir un rôle à jouer dans la régulation de l'activité des cellules de Leydig. À cause de son arrangement vasculaire et de la demande métabolique pour assurer la spermatogenèse, le testicule a été montré comme fonctionnant presque en état d'hypoxie. Des essais en western blot et des analyses immunohistochimiques ont permis de localiser HIF1alpha dans les cellules de Leydig. Cette étude démontre, par ailleurs, que le promoteur de la 3-bêtahydroxystéroïde-déshydrogénase qui code pour un enzyme clé dans la production de la testostérone est une cible potentielle de HIF1alpha.

Kisspeptines et contrôle de la sécrétion de gonadotrophines chez les rongeurs mâles et femelles

Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in male and female rodents

Roa J, Castellano JM, Navarro VM, et al (2009)
Peptides 30:57–66

Dans cet article, les auteurs présentent un résumé des rôles physiologiques et des applications pharmacologiques potentielles des kisspeptines dans le contrôle de l'axe gonadotrope mâle et femelle. L'administration chronique sous-cutanée de kisspeptines à des rats mâles régule négativement l'axe gonadotrope en inhibant les réponses LH dans les 48 heures ainsi que l'atrophie testiculaire.

Approches protéomiques et génomiques

L'activation de Rap1 par cAMP-Epac2 dans les cellules germinales en développement : RA-RhoGAP est un effecteur amont potentiel

cAMP-Epac2-mediated activation of Rap1 in developing male germ cells: RA-RhoGAP as a possible direct downstream effector

Aivatiadou E, Ripolone M, Brunetti F, Berruti G (2009) Mol Reprod Dev 76:407–416

Dans cet article, les auteurs évoquent l'activation potentielle d'une GTPase spermatique Rap1 par l'AMPc. L'activation de Rap1 dans les cellules haploïdes conduit à une spermiation prématurée et à une infertilité mâle.

Les spermatozoïdes humains dépourvus de PLC zéta 1 ne sont plus capables de relarguer du calcium et d'initier les premières étapes du développement embryonnaire

Human sperm devoid of PLC, zeta 1 fail to induce Ca⁽²⁺⁾ release and are unable to initiate the first step of embryo development

Yoon SY, Jellerette T, Salicioni AM, et al (2008) J Clin Invest 118:3671–3681

Cet article confirme que les spermatozoïdes d'hommes infertiles qui ne peuvent initier l'activation de l'ovocyte après ICSI sont caractérisés par l'absence d'expression à leur surface de la PLCzéta 1 (PLCZ1), une protéine spermatique, dont on pense qu'elle induit les oscillations calciques. Aucune mutation conduisant à une expression anormale de la PLCZ1 n'a été identifiée chez ces patients infertiles.

Régulation du volume du spermatozoïde murin par les isoformes des aquaporines

Aquaporin isoforms involved in physiological sperm volume regulation of murine spermatozoa

Yeung CH, Callies C, Rojek A, et al (2009) Biol Reprod 80:350–357

Les spermatozoïdes murins utilisent divers moyens pour réguler le volume de la tête spermatique quand ils rencontrent les environnements hypo-osmotiques du tractus

génital femelle. Trois messagers d'aquaporines ont été identifiés dans le spermatozoïde murin. Des approches en western blot ont seulement confirmé la présence des aquaporines 7 et 8. Les spermatozoïdes de souris nulles pour l'aquaporine 7 ne sont pas affectés dans leur transport de l'eau à cause de la compensation réalisée par l'aquaporine 8 qui est up-régulée. L'aquaporine 8 se révèle donc être une protéine essentielle pour la régulation du volume des spermatozoïdes murins.

Expression et localisation du gène *Znf230* (gène lié à la spermatogenèse) dans le testicule de souris et au niveau des spermatozoïdes au cours du développement postnatal

*Expression and localization of the spermatogenesis-related gene *Znf230* in mouse testis and spermatozoa during postnatal development*

Song H, Su D, Lu P, et al (2008) BMB Rep 41:664–669

Znf230, le gène murin homologue au gène humain portant le même nom et lié à la spermatogenèse, est exprimé majoritairement dans le noyau des spermatogonies et ensuite au niveau de l'acrosome et du flagelle des spermatides en développement ainsi que des spermatozoïdes. Les résultats présentés dans cet article indiquent que *Znf230* pourrait jouer un rôle important dans la spermatogenèse que ce soit dans la prolifération, la maturation des cellules spermatogénétiques, la mobilité des spermatozoïdes et la fécondation.

Stéroïdogénèse testiculaire réduite chez les souris KO pour TNF-alpha

Reduced testicular steroidogenesis in tumor necrosis factor-alpha knockout mice

Suh JH, Gong EY, Hong CY, et al. (2008) J Steroid Biochem Mol Biol 112:117–121

Chez les souris KO pour TNF-alpha, les tissus du testicule montrent un haut niveau de substance inhibitrice müllérienne (MIS) et ont une stéroïdogénèse diminuée, comparée aux animaux sauvages. Dans cette étude, les auteurs font l'hypothèse que l'augmentation de l'expression de MIS chez les animaux KO pour TNF-alpha est le mécanisme qui est responsable de la moindre stéroïdogénèse testiculaire.

Approches immunologiques

Inhibition de la mobilité des spermatozoïdes par des anticorps anti-Eppin issus de singes mâles infertiles : effet sur l'AMPc

Inhibition of human sperm motility by contraceptive anti-Eppin antibodies from infertile male monkeys: effect on cyclic adenosine monophosphate

O'Rand MG, Widgren EE, Beyler S, Richardson RT (2009) Biol Reprod 80:279–285

Cet article apporte des informations complémentaires sur la protéine de surface des gamètes humains Eppin et les mécanismes d'action contraceptive d'une réponse immune anti-Eppin. Des anticorps anti-Eppin entraînent une décroissance de la mobilité progressive des spermatozoïdes et suppriment l'utilisation de l'AMPc par les gamètes. Les anticorps anti-Eppin de singes infertiles empêchent l'accrochage d'Eppin à la séminogéline, ce qui interfère avec la phase de liquéfaction et l'initiation de la mobilité progressive.

Adhésion cellulaire

L'adjudine dans les cellules germinales de lapin comme moyen contraceptif : une étude pharmacocinétique

Adjudin targeting rabbit germ cell adhesion as a male contraceptive: a pharmacokinetic study

Hu GX, Hu LF, Yang DZ, et al (2009) J Androl 30:87–93

Cet article décrit des essais d'administration d'adjudine (par voie orale ou intraveineuse) à des lapins mâles adultes de façon à évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité contraceptive, la réversibilité et les effets secondaires de ces approches. L'administration intraveineuse entraîne une perturbation de la spermatogenèse beaucoup plus prononcée que le traitement par gavage. Cela est corrélé à la biodisponibilité de la substance. Les aires sous la courbe pour les injections intraveineuses ou le gavage étaient, respectivement, de $20,11 \pm 1,90$ mg/h par litre et de $2,23 \pm 0,45$ mg/h par litre. Ces résultats illustrent le potentiel de l'adjudine en tant que contraceptif mâle et l'efficacité associée à la biodisponibilité de la molécule.

Des avancées concernant le cytosquelette des cellules de Sertoli

Progress in the research of Sertoli cell cytoskeleton of the testis

Cao XW (2008) Zhonghua Nan Ke Xue 14:675–679 (article en chinois)

Cet article présente la structure et la fonction du cytosquelette de la cellule de Sertoli et les progrès récents dans ce domaine. L'accent est mis sur la description de la fonction de la vimentine et sur l'impact de certains facteurs physiques et chimiques sur le cytosquelette. Plus particulièrement, cet article aborde l'effet de la microgravité sur les changements de structure des microfilaments de vimentine.

Mobilité

Les canaux ioniques qui contrôlent la fertilité des spermatozoïdes de mammifères

Ion channels that control fertility in mammalian spermatozoa

Navarro B, Kirichok Y, Chung JJ, Clapham DE (2008) Int J Dev Biol 52:607–613

Cette revue présente les flux ioniques qui ont été directement évalués sur les spermatozoïdes de mammifères et leurs rôles physiologiques dans la fécondation. Les flux ioniques prépondérants sont de type Ca-dépendant (nécessitant l'expression des gènes *mCatSper*) ainsi qu'un canal correcteur potassium-dépendant dont les propriétés sont similaires à *mSlo3*. L'alcalinisation intracellulaire active ces deux canaux ioniques et induit l'hyperactivation des spermatozoïdes.

Rôles de petites molécules dans la capacitation

The role of small molecules in sperm capacitation

Fraser LR (2008) Theriogenology 70:1356–1359

Pour plusieurs petites molécules (*fertilization promoting peptide* = FPP, adénosine, calcitonine et adrénaline) trouvées dans des fluides biologiques variés (plasma séminal inclus), l'on a montré qu'elles pouvaient réguler la capacitation in vitro. Elles accélèrent la capacitation mais inhibent la perte spontanée de l'acrosome, permettant aux

spermatozoïdes de maintenir leur potentiel fécondant. Des récepteurs spécifiques de ces petites molécules sont présents sur les spermatozoïdes de mammifère, et leurs activations par des ligands appropriés conduisent à la modulation de l'activité de l'adénylate-cyclase membranaire et la production d'AMPc. Cette activation stimule la production d'AMPc dans les cellules non capacitées et la diminue dans les cellules capacitées.

Interaction gamétique

Composition et signification des domaines membranaires résistants aux détergents dans la membrane du spermatozoïde murin

Composition and significance of detergent resistant membranes in mouse spermatozoa

Nixon B, Bielanowicz A, McLaughlin EA, et al (2009)
J Cell Physiol 218:122–134

De plus en plus de faits montrent que l'architecture de la surface cellulaire des spermatozoïdes, au moment de la capacitation, est facilitée par l'assemblage de récepteurs multimériques sous le contrôle de chaperonnes moléculaires. Dans cet article, les auteurs rapportent la première observation sur des gamètes murins capacitées que des protéines chaperonnes se répartissent dans des domaines membranaires résistants aux détergents (DRMs) et qu'elles colocalisent dans des microdomaines enrichis avec le marqueur lipidique de radeaux lipidiques, le ganglioside M1. Les DRMs isolés peuvent sélectivement s'accrocher à la zone pellucide d'ovocytes non fécondés mais pas à celle d'ovocytes fécondés. Une analyse en protéomique de ces DRMs a permis d'identifier un total de 100 protéines, dont certaines ont déjà été impliquées dans les interactions spermatozoïde-ovule.

Les capacités de fusion des spermatozoïdes sont contrecarrées par le relarguage par l'ovocyte de vésicules contenant du CD9

The fusing ability of sperm is bestowed by CD9-containing vesicles released from eggs in mice

Miyado K, Yoshida K, Yamagata K, et al (2008)
Proc Natl Acad Sci USA 105:12921–12926

Dans cet article, les auteurs montrent que la fusion spermatozoïde-ovocyte est assistée par de petites vésicules contenant CD9. Ces vésicules sont émises par l'ovocyte et

interagissent avec les gamètes mâles. Ils montrent que des ovocytes CD9^{-/-}, qui sont déficients pour fixer les gamètes mâles, ne peuvent plus relarguer ces vésicules riches en CD9. Ils ont analysé l'activité de fusion assistée par ces vésicules riches en CD9 en examinant la fusion de spermatozoïdes avec des ovocytes CD9^{-/-} auxquels ils ont ajouté de façon exogène des vésicules contenant du CD9.

Les protéines riches en cystéines (CRISPs) ne sont pas uniquement exprimées dans le tractus génital mâle

Cysteine-rich secretory proteins are not exclusively expressed in the male reproductive tract

Reddy T, Gibbs GM, Merriner DJ, et al (2008)
Dev Dyn 237:3313–3323

Les protéines CRISPs régulent l'activité des canaux ioniques. Alors qu'elles sont abondantes au niveau du tractus génital mâle, cet article rapporte le fait qu'elles ont aussi été trouvées au niveau des épithéliums sécréteurs de glandes exocrines et des tissus immuns y compris la rate et le thymus chez la souris, suggérant un rôle plus large pour ces protéines.

Standardisation des analyses spermatiques

Précision diagnostique d'une analyse initiale d'azoospermie comparée aux résultats d'analyse de sperme postcentrifugation après vasectomie

Diagnostic accuracy of an initial azoospermic reading compared with results of post-centrifugation semen analysis after vasectomy

Steward B, Hays M, Sokal D (2008)
J Urol 180:2119–223

Dans cet article, une comparaison a été faite sur la précision du diagnostic d'azoospermie en postvasectomie en utilisant un examen microscopique avec ou sans centrifugation des échantillons. Parmi 2 104 échantillons qualifiés d'azoospermiques avant centrifugation, des analyses après centrifugation ont démontré que tous, sauf quatre étaient effectivement azoospermiques ou avaient des concentrations en spermatozoïdes inférieures à 100 000 cellules/ml. L'observation microscopique d'échantillons non centrifugés est donc une méthode sûre pour qualifier les échantillons après vasectomie. Ces résultats suggèrent aussi que les

essais de méthodes contraceptives, basés sur la suppression de la spermatogenèse, peuvent reposer sur l'examen microscopique seul pour définir si les individus sont entrés dans la phase d'efficacité du traitement.

Évaluation clinique et pratique d'un test immunodiagnostique hors laboratoire qui détecte qualitativement de faibles quantités de spermatozoïdes après vasectomie

Clinical and consumer trial performance of a sensitive immunodiagnostic home test that qualitatively detects low concentrations of sperm following vasectomy

Klotz KL, Coppola MA, Labrecque M, et al (2008) J Urol 180:2569–2576

Le test concerné est le test « *Sperm Check Vasectomy* ». La valeur prédictive du test est de 93 % (79 à 98 %) et, plus importante, la valeur prédictive négative est de 97 % (91 à 99 %). Ce test donne 100 % de résultats positifs lorsque les concentrations en spermatozoïdes sont au moins de 385 000/ml. Il est facile d'utilisation et les instructions d'emploi faciles à comprendre.

Valeurs de référence des paramètres spermatiques chez des hommes chinois en bonne santé

Reference values of semen parameters for healthy Chinese men

Gao J, Gao ES, Walker M, et al (2008) Urol Int 81:256–262

Le caractère universel des paramètres spermatiques de l'OMS est incertain. Cette étude présente l'analyse

d'échantillons de sperme de 105 hommes chinois fertiles et en bonne santé. Elle fait apparaître que les valeurs des paramètres spermatiques des hommes chinois sont inférieures à celles utilisées dans les critères de l'OMS. C'est en particulier le cas de la mobilité progressive rapide (moyenne 79 %), de la mobilité progressive (52 %) et de la vitalité (46 %). Des standards différents pour les hommes chinois sont donc nécessaires.

Cibles épидидymaires

Expression de la cadhérine épithéliale (E-Cadh) dans le tractus génital et sur les gamètes mâles chez l'homme : mise en évidence de sa participation à la fécondation

Expression of epithelial cadherin in the human male reproductive tract and gametes and evidence of its participation in fertilization

Marín-Briggiler CI, Veiga MF, Matos ML, et al (2008) Mol Hum Reprod 14:561–571

Dans cet article, les auteurs ont identifié l'ARN messager de la cadhérine épithéliale dans la tête, le corps et la queue de l'épithélium épидидymaire humain. Quatre formes de cadhérine ont aussi été identifiées à la surface de spermatozoïdes avant ou après réaction acrosomique. L'incubation de spermatozoïdes avec des anticorps dirigés contre la E-cadhérine conduit à une diminution de l'accrochage à la zone pellucide, ainsi qu'à une diminution de l'accrochage à des ovocytes dépourvus de zone pellucide.

J.-R. Drevet
CNRS UMR 6247 GreD, Inserm U931,
Clermont Université, France