

© Springer-Verlag 2009

Fertilité – contraceptions mâles

Publications récentes ou à paraître/Agences de presse internationales

Approches hormonales

Étude multicentrique de l'efficacité contraceptive d'injection d'undécanoate de testostérone sur des hommes chinois

Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men

Gu Y, Liang X, Wu W, et al (2009) J Clin Endocrinol Metab 94:1910–5

Le lecteur est renvoyé à l'analyse faite de cet article dans l'éditorial et les commentaires associés.

En écho à la précédente étude multicentrique de Gu et al. (2009), une autre étude sur 400 couples a été entreprise par l'université de Manchester (Angleterre, Dr F. Wu) en partenariat avec neuf centres dans le monde. Dans cette nouvelle étude, une double injection est pratiquée qui associe l'undécanoate de testostérone à l'énanthate de noréthistérone. Il a été démontré que cette seconde hormone supprime de façon réversible la production de spermatozoïdes. Elle a déjà été testée chez l'homme dans des études cliniques et il est apparu qu'elle ne provoque d'effet secondaire que chez un petit nombre d'individus.

Mobilité des spermatozoïdes

Infertilité mâle chez l'homme causée par des mutations dans le gène codant la protéine CATSPER1

Human male infertility caused by mutations in the CATSPER1 channel protein

Avenarius MR, Hildebrand MS, Zhang Y, et al (2009) Am J Hum Genet 84:505–10

Une anomalie génétique récemment découverte empêche les hommes qui en sont atteints de concevoir et pourrait ouvrir la voie vers le développement d'une nouvelle stratégie contraceptive mâle. En effet, bien que les contraceptifs féminins aient été développés depuis plus de 40 ans et ont prouvé leur

efficacité, il n'existe pas encore de moyen contraceptif équivalent pour l'homme en dehors des préservatifs et de la vasectomie. Des études réalisées par le Medical Research Council Reproductive Unit en Angleterre suggèrent cependant que les hommes seraient prêts à utiliser un contraceptif pharmacologique si celui-ci était disponible. Les auteurs de l'article mentionné ci-dessus ont identifié CATSPER1 comme un gène impliqué dans une infertilité asymptomatique chez l'homme. Cette découverte pourrait, via la thérapie génique, conduire à la correction de certaines infertilités masculines mais, de façon tout aussi intéressante, cette découverte pourrait avoir des implications dans le domaine de la contraception masculine. Le groupe de recherche inclus des scientifiques iraniens qui ont été à l'origine de la découverte de cette infertilité associée à CATSPER1 à l'occasion d'études génétiques de familles iraniennes. Les analyses ADN ont mis en exergue deux mutations distinctes (présentes dans deux familles différentes) qui conduisent toutes deux à l'apparition d'une protéine CATSPER1 tronquée, non fonctionnelle. Aucune de ces mutations n'a été retrouvée dans l'ADN de 576 hommes iraniens féconds utilisés comme population de référence. Les études d'un groupe de Harvard (États-Unis) sur le modèle souris invalidé pour CATSPER1 révèlent comment les spermatozoïdes sont affectés quand la protéine CATSPER1 est anormale ou absente. Ces études montrent que les mutations sur CATSPER1 affectent la motilité des gamètes, en particulier la phase d'hyperactivation flagellaire nécessaire au spermatozoïde pour pénétrer la zone pellucide de l'ovule à la fécondation. La protéine CATSPER1 apparaît ainsi comme une cible spécifique du gamète mâle qui pourrait être ciblée dans des approches contraceptives. Des approches immunocontraceptives sont envisagées.

Régulation de la spermatogenèse

Plusieurs microARN liés au chromosome X échappent à l'inactivation méiotique

Many X-linked microRNAs escape meiotic sex chromosome inactivation

Song R, Ro S, Michaels JD, et al (2009) Nat Genet 41:488–93

Cette étude indique que le chromosome X dans les cellules germinales mâles code pour de nombreux petits ARN

appelés des microARN alors même que la plupart des gènes de ce chromosome voient leur expression éteinte. Cette observation nouvelle suggère que ces petits ARN pourraient avoir des rôles critiques dans l'inactivation génique et aussi dans la formation des gamètes mâles. L'inactivation des chromosomes sexuels dans les cellules germinales en méiose est un phénomène bien documenté. Il a été ainsi surprenant de voir que de nombreux microARN étaient fortement exprimés dans ces cellules et ainsi échappaient à l'inactivation générale. Ces découvertes ouvrent une nouvelle voie vers la compréhension des rôles que peuvent jouer ces microARN dans le contrôle de la production des gamètes mâles. En effet, ils pourraient être en cause dans certaines infertilités et pourraient par ailleurs être utilisés comme des cibles contraceptives non hormonales.

Protéines spermatiques épididymaires

Expression et purification d'une nouvelle protéine recombinante de l'épididyme humain, BSPH1

Recombinant expression and affinity purification of a novel epididymal human sperm-binding protein, BSPH1

Lefebvre J, Boileau G, Manjunath P (2009) Mol Hum Reprod 15:105–14

Cette étude rapporte le clonage, la production et la purification d'une protéine humaine recombinante importante pour la maturation posttesticulaire des spermatozoïdes dénommée BSP (*binder of sperm*) qui pourrait avoir des implications à la fois en fertilité mâle et pour le développement de nouvelles méthodes contraceptives. Caractérisée et clonée dans de nombreuses espèces de mammifères (tels que les taureaux et les verrats), les auteurs ont démontré antérieurement que quand cette protéine est absente de ces espèces, la fertilité des animaux est compromise. Des tentatives d'isolement de l'équivalent humain de BSP ont été réalisées ces dix dernières années. Chez la plupart des mammifères, les protéines BSP sont produites au niveau des vésicules séminales et n'interagissent avec les spermatozoïdes qu'au moment de l'éjaculation. Paradoxalement, chez l'homme, les primates et les rongeurs, les protéines BSP sont produites en petites quantités uniquement par l'épithélium de l'épididyme. Le gène humain de BSPH1 a été cloné et une protéine recombinante fonctionnelle a été produite. Le rôle de BSPH1 dans la fertilité mâle humaine est en cours d'investigation.

Commercialisation annoncée

Autoévaluation de la stérilité après vasectomie

Assessment of postvasectomy sterility

Source: University of Virginia health system

Un test médical, SpermCheck Vasectomy basé sur une protéine découverte à l'université de Virginie (Pr John Herr, *director of UVA's center for research in contraceptive and reproductive health*) est en phase de commercialisation aux États-Unis. Ce kit est à destination des hommes fertiles ou infertiles. Basés sur des anticorps qui reconnaissent la protéine SP-10, Spermcheck Vasectomy est le seul diagnostic immunologique permettant de tester la présence de spermatozoïdes après vasectomie qui ait été approuvé par la FDA. Le test ressemble et fonctionne de façon similaire à un test de grossesse classique. En mesurant le niveau de SP-10, qui est présente à des taux constants sur chaque tête de spermatozoïde, il permet à l'utilisateur de rapidement et précisément diagnostiquer leur stérilité postvasectomie. L'utilisation de ce test est importante, car les spermatozoïdes peuvent rester dans le tractus génital mâle pour plusieurs semaines, voire des mois après vasectomie. De façon à éviter des grossesses non désirées, les hommes vasectomisés doivent se contrôler jusqu'à ce que leur niveau de spermatozoïdes chute. Dans la pratique, 1,5 million d'hommes ont recours à la vasectomie chaque année dans le monde (dont 500 000 Américains). Beaucoup de ces hommes oublient ou échappent d'une façon ou d'une autre aux tests postopératoires recommandés qui visent à déterminer leur taux de spermatozoïdes, lesquels attestent de l'efficacité de la vasectomie. Selon un récent rapport dans le *British journal of urology*, 35 % des vasectomisés ne se présentent pas au premier contrôle et plus de 70 % ne viennent pas au deuxième contrôle. Le fait que le SpermCheck puisse être réalisé à la maison et non dans l'environnement du praticien ou de la clinique, ainsi que le faible coût du kit vont sans nul doute améliorer les contrôles et faciliter pour les couples la détermination du moment où les méthodes contraceptives annexes ne sont plus nécessaires.

À l'opposé, plus de 15 % des couples ont des difficultés pour concevoir et parmi ces couples, pour 40 % d'entre eux l'infertilité est d'origine masculine. Ce test basé sur le même principe mais dénommé SpermCheck Fertility permet à ces couples de pouvoir déterminer rapidement et facilement si leur échec est dû à une production spermatique trop faible. Il est envisagé qu'il soit commercialisé à la fin de l'année.

Un troisième produit SpermCheck Contraception est aussi en évaluation dans une étude multicentrique financée par le NIH.

Environnement/Presse internationale

Source : Internet (AFP/Google.com) en janvier

Un officiel de la World Federation of Catholic Medical Associations, le président Pedro Jose Maria Simon Castellvi, a annoncé dans un rapport publié dans le journal du Vatican l'*Observatore Romano* que les pilules contraceptives féminines polluent l'environnement et contribuent à l'infertilité chez l'homme. Il est évoqué dans cet article que depuis plusieurs années des effets dévastateurs sur l'environnement et, en conséquence, sur la fertilité mâle sont occasionnés par le rejet dans la nature de tonnes d'hormones féminines via les urines. Cet article a provoqué des réactions de plusieurs organisations. Flavia Franconi de la Société italienne de pharmacologie a évoqué que les hormones contenues dans les pilules, comme les estrogènes, sont déjà présentes partout (que ce soit dans les plastiques, les produits désinfectants, certains aliments, etc.). Gianbenedetto Melis, vice-président

de l'Organisation sur la recherche contraceptive a signalé qu'une fois métabolisées par l'organisme, les hormones contenues dans les contraceptifs oraux féminins n'ont plus les effets caractéristiques des hormones féminines. Le rapport de Castellvi suit les déclarations papales du mois d'octobre 2008 opposées à l'utilisation de la contraception.

J.-R. Drevet
CNRS UMR 6247, GReD, Inserm U931,
Clermont université,
24, avenue des Landais,
F-63177 Aubière cedex, France

Correspondance : joel.drevet@univ-bpclermont.fr