

# Anticorps antispermatozoïdes : indications, étiologies et applications en 2011, de l'exploration de l'infertilité au concept d'immunocontraception masculine

## Antisperm antibodies: screening and applications in 2011, from male infertility checkup to immunocontraceptive vaccine

J. Tuech

Reçu le 12 novembre 2011 ; accepté le 2 janvier 2012  
© SALF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** La présente revue de la littérature a pour but de préciser en 2011 les techniques utilisées pour le dépistage des anticorps antispermatozoïdes (ACAS) et l'intérêt de ce dépistage dans diverses situations physiopathologiques mais aussi dans le choix du traitement des infertilités par les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). De plus, l'étude des cibles et du rôle des ACAS dans l'infertilité a permis la mise au point d'un vaccin contraceptif masculin efficace dans certains modèles animaux et potentiellement utilisable chez l'homme. *Pour citer cette revue : Andrologie 22 (2012).*

**Mots clés** Anticorps antispermatozoïdes (ACAS) · Implications cliniques · Assistance médicale à la procréation (AMP) · Infertilité immunologique · Vaccination contraceptive

**Abstract** The present literature review aims at clarifying the techniques used in the screening of antisperm antibodies (ASAS), the value of screening at different physiological and pathological conditions, and the choice of infertility treatment in assisted reproduction. Moreover, studying the targets and the role of ASAS in infertility allowed for the development of antisperm contraceptive vaccines, which

are found effective in some animal models and potentially usable in humans. *To cite this journal: Andrologie 22 (2012).*

**Keywords** Antisperm antibodies (ASAS) · Clinical implications · Assisted reproduction · Immunologic infertility · Antisperm contraceptive vaccines

## Introduction

L'existence des anticorps antispermatozoïdes (ACAS) chez l'homme et chez d'autres espèces animales ainsi que leur implication possible dans certaines infertilités dites « immunologiques » ont fait l'objet de très nombreuses études depuis plusieurs dizaines d'années. Leur importance est toujours d'actualité pour deux raisons principales :

- la première est la prise en charge des couples infertiles en présence d'anticorps antispermatozoïdes et la mise en place d'un traitement approprié ;
- la seconde est l'utilisation des ACAS comme moyen de contraception pour développer un « vaccin » utilisable chez l'homme ou l'animal.

Cependant, les causes immunologiques de l'infertilité du couple souvent évoquées sont à l'heure actuelle toujours mal connues, voire contestées. La prévalence des ACAS chez l'homme varie de 2,8 à 26 % (donc relativement fréquent) et de 0,2 à 1,6 % chez la femme (beaucoup plus rare).

## Physiopathologie

Les ACAS sont des immunoglobulines sécrétées par les plasmocytes après activation des lymphocytes B. Ils sont présents dans les liquides biologiques humains principalement

---

J. Tuech (✉)  
Laboratoire TOPBIO, 8, chemin de l'Ormeau,  
F-65000 Tarbes, France  
e-mail : tuech.joel@orange.fr

**Abréviations** : ABCD : Agénésie bilatérale des canaux déférents, ACAS : Anticorps antispermatozoïdes, AMP : Assistance médicale à la procréation, CRISP1 : *Cysteine rich secretory protein 1*, EPPIN : *Epididymal protease inhibitor*, IBT : *Immunobeads test*, ICSI : *Intracytoplasmic sperm injection*, MAR test : *Mixed anti-globulin, reaction test*, TESE : *Testicular sperm extraction*

sous la forme d'IgG et d'IgA (plus rarement d'IgM). Les ACAS sont présents dans le sérum des hommes et des femmes.

Le facteur inflammatoire est important pour la concentration dans le liquide séminal et, habituellement, la présence d'ACAS dans le liquide séminal est associée à la présence dans le sérum. Les IgG présents dans le sperme proviennent du sang alors que les IgA sont produites localement.

Les concentrations dans la glaire cervicale sont variables selon la période du cycle menstruel, la grossesse (modifications hormonales) et l'état inflammatoire.

La présence d'ACAS dans la glaire est cependant « rare » et en concentration non corrélée avec celle observée dans le sang. Les ACAS peuvent aussi être présents dans le liquide folliculaire à des concentrations inférieures ou égales à celles retrouvées dans le sang.

La présence d'ACAS dans le sperme, dans la glaire cervicale ou dans le liquide folliculaire peut altérer la mobilité des spermatozoïdes, la capacité fécondante du sperme et le développement de l'embryon. A contrario, il n'existe pas de relation entre la présence d'ACAS et l'intégrité de l'ADN du spermatozoïde [1,2].

Chez l'homme, la spermatogenèse commence à la puberté, l'éducation du système immunitaire à reconnaître et tolérer les antigènes du soi est alors terminée : les antigènes des spermatozoïdes peuvent donc déclencher la réaction immunitaire. Dans les circonstances normales, les spermatozoïdes sont protégés du système immunitaire par la barrière hémotesticulaire qui sépare les tubules séminifères de la circulation sanguine. Quand cette barrière est rompue, les antigènes des cellules spermatiques peuvent alors déclencher la synthèse d'auto-ACAS.

Chez la femme, les spermatozoïdes sont des « étrangers », puisque provenant d'un autre organisme que le sien. Un système complexe de barrières est mis en place par l'organisme féminin pour que les spermatozoïdes ne rentrent jamais en contact avec le système immunitaire de la femme. Si ce système est rompu, il y aura production d'ACAS. Il s'agit d'isoanticorps et non plus d'autoanticorps, mais ils présentent des effets identiques à ceux décrits chez l'homme : diminution de la mobilité (notamment dans la glaire cervicale), du pouvoir fécondant (inhibition de la réaction acrosomique, de la liaison entre le spermatozoïde et l'ovocyte) et du développement de l'embryon.

Par ailleurs, comme nous l'envisagerons dans le paragraphe *Étiologies chez la femme* de la présente revue, les ACAS ne seraient pas toujours la conséquence d'un contact du système immunitaire avec des antigènes des spermatozoïdes mais pourraient être la conséquence de l'existence d'une communauté antigénique et de la possibilité de réaction croisée avec certains antigènes microbiens.

## Indications

Quand doit-on effectuer la recherche des ACAS [3,4] ?

- Chez l'homme :
  - en présence d'arguments cliniques : antécédents de chirurgie urogénitale, traumatisme, obstruction sur le tractus, infections, inflammation du tractus génital ;
  - en présence d'anomalies du spermogramme : présence d'agglutinats en particulier qui doit conduire à la recherche d'ACAS, les autres anomalies (asthénospermie, nécrospermie, leucospermie, numération des spermatozoïdes diminuée) pouvant être observées ne sont pas spécifiques de la présence d'ACAS et ne justifient pas à elles seules de leur recherche ;
  - en présence d'anomalies des tests de glaire : test post-coïtal négatif ou déficient, capacité de pénétration des spermatozoïdes faible, voire nulle, survie médiocre ou nulle ;
  - en présence d'échecs de FIV classique ou en cas de paucifécondation lorsque la recherche d'ACAS n'a pas été réalisée lors des bilans initiaux (signes d'appel cliniques et biologiques absents ou ignorés).

- Chez la femme :

La recherche d'ACAS est indiquée, comme chez l'homme, en présence de signes d'appel cliniques (infections pelviennes hautes, fausses couches à répétition, interventions chirurgicales au niveau du col utérin) et/ou biologiques (tests de glaire négatifs ou déficients).

Ainsi, le dépistage des ACAS doit être réalisé dans certaines situations particulières et, en cas d'absence de signe d'appel clinique ou biologique, celui-ci ne fait pas partie du bilan d'exploration de l'infertilité réalisé en première intention. Cela d'autant plus qu'il n'a pas été noté de différence statistiquement significative concernant les taux de grossesse observés entre des couples qui ont présenté des titres d'ACAS positif et négatif, la responsabilité du facteur immunologique masculin dans l'infécondité devant être envisagée seulement lorsque les autres facteurs ont été exclus [5].

## Techniques de mise en évidence

Les anticorps fixés aux spermatozoïdes peuvent être détectés par des tests immunologiques utilisant une antiglobuline humaine dirigée contre les différentes classes d'immunoglobulines (G, A et M) dans divers liquides biologiques : sperme, glaire cervicale et sang.

### Recherche dans le sperme (plasma séminal et spermatozoïdes)

Le pourcentage de spermatozoïdes mobiles agglutinés ou fixés à des particules sensibilisées permet une évaluation semi-quantitative de la présence des ACAS. Les anticorps de type IgA produits localement ont une signification clinique plus importante que les IgG. Ils sont très rarement dépistés isolément et sont dans la très grande majorité des cas associés aux IgG, c'est pourquoi la recherche des IgG est réalisable dans un premier temps, les échantillons positifs et douteux pouvant être testés secondairement pour rechercher la présence d'IgA [6].

#### *MAR test (mixed antiglobulin reaction test)*

Des globules rouges de mouton ou des particules de latex recouverts d'anticorps humains (IgG) sont mélangés avec le sperme à analyser. On ajoute ensuite un antisérum anti-IgG. Si une agglutination se produit entre les particules et les spermatozoïdes mobiles, la présence d'ACAS dans le sperme est démontrée (la même réaction peut être réalisée avec des particules recouvertes d'IgA ou d'IgM avec l'antisérum associé correspondant pour déterminer la classe des d'ACAS). Enfin, on détermine le pourcentage de spermatozoïdes mobiles agglutinés avec les particules : entre 10 et 50 %, suspicion d'infertilité immunologique ; si supérieur à 50 %, infertilité immunologique probable.

#### *Test IBT (immunobeads binding test) ou test de fixation aux immunobilles*

On utilise des billes de polyacrylamide recouvertes d'anti-IgA, d'anti-IgG et d'anti-IgM humaines. On procède préalablement à un lavage du sperme (élimination du plasma séminal) puis après centrifugation, on ajuste la numération à 10–20 millions/ml. Ainsi, 20 µl de spermatozoïdes et 20 µl d'immunobilles sont déposés sur une lame puis on mélange les gouttes. Après l'ajout d'une lamelle, on incube 5 minutes en chambre humide à température ambiante. La lecture s'effectue à  $G \times 400$  : on compte le nombre de spermatozoïdes mobiles porteurs d'au moins deux billes pour 100 spermatozoïdes mobiles. L'intérêt de cette technique est de visualiser la localisation des billes sur le spermatozoïde (au niveau de la tête, de la pièce intermédiaire, de la pointe du flagelle ou localisation mixte). Les résultats s'expriment de la manière suivante : le test est considéré positif si  $\geq 20$  % des spermatozoïdes mobiles sont porteurs d'au moins deux billes, une répercussion fonctionnelle est suspectée si  $> 50$  % des spermatozoïdes sont concernés. Le test IBT n'est pas utilisable en présence d'une asthénospermie sévère et d'une absence de spermatozoïdes mobiles. Le test IBT permet de définir le type d'immunoglobulines (IgA, IgG,

IgM) des seuls anticorps fixés sur les spermatozoïdes. C'est une méthode très spécifique et reproductible, plus sensible et spécifique que les techniques d'agglutination et d'immobilisation.

Cependant, les résultats entre les deux techniques étant bien corrélés, certains auteurs proposent la réalisation du MAR test en première intention, car plus simple à mettre en œuvre (pas de lavage du sperme) puis, secondairement en cas de positivité, la réalisation du test IBT pour déterminer la classe et la localisation des anticorps dépistés.

### Recherche dans la glaire cervicale

Deux types de techniques peuvent être utilisés :

- les méthodes directes par étude de l'effet agglutinant, immobilisant ou cytotoxique sur des spermatozoïdes témoins ;
- les méthodes indirectes : par la fixation secondaire d'anticorps anti-immunoglobulines humaines couplés à des billes.

Leur intérêt est la mise en évidence d'une cause d'infertilité immunologique d'origine féminine.

### Recherche dans le sang (couplée avec le sperme ou la glaire)

Les techniques utilisées sont soit directes par étude de l'effet agglutinant, immobilisant, cytotoxique sur des spermatozoïdes témoins, soit indirectes par la fixation secondaire d'anticorps anti-immunoglobulines humaines couplés à des billes. L'intérêt de la recherche d'ACAS dans le sang est de pouvoir évaluer l'importance du processus immunitaire chez l'homme, intérêt limité par le fait que le taux d'ACAS sérique n'est corrélé ni avec les anticorps présents dans le sperme ni avec le pronostic de fécondité.

### Conclusion

Pour pouvoir mieux définir la responsabilité des ACAS dans l'infécondité du couple, il faudrait que les résultats obtenus avec les techniques de dépistage (MAR test, IBT...) soient exprimés en titre avec définition d'un seuil de positivité standardisé et validé par rapport à des populations témoins fertiles, ce qui est rarement fait dans les laboratoires spécialisés. Par ailleurs, il reste le problème de la diversité des cibles antigéniques des anticorps dépistés qui n'ont pas toutes la même importance dans les mécanismes de fécondation [7–9].

## Étiologies chez l'homme

Selon Marconi et Weidner [10], les facteurs physiopathologiques conduisant à la production d'ACAS demeurent toujours mal définis. Le concept de brèche dans la barrière hémato-testiculaire conduisant à la production d'autoanticorps ne semble pas suffisant, et hormis les interventions chirurgicales sur les canaux déférents et l'épididyme qui provoquent très régulièrement l'apparition de taux élevés d'ACAS, les autres facteurs de risque (tumeur testiculaire, inflammation, diminution des facteurs immunosuppresseurs du plasma séminal, réactivité croisée entre antigènes du sperme et ceux de certains agents microbiens, varicocèle, cryptorchidie et orchidopexie) n'ont pas été confirmés formellement lors d'études cliniques [10]. A contrario, certaines pratiques homosexuelles masculines (pénétration anale non protégée) semblent un facteur de risque important pour l'immunisation antispermatozoïde [10].

Les différentes situations cliniques évoquées ci-dessus seront envisagées successivement : les obstructions sur le tractus génital qu'elles soient congénitales (agénésie bilatérale des canaux déférents) ou acquises (vasectomie, lésions iatrogènes de l'épididyme et des canaux déférents), l'inflammation et/ou l'infection des voies génitales, la varicocèle, la cryptorchidie, les traumatismes testiculaires y compris la torsion testiculaire, la chirurgie du testicule (biopsie, *testicular sperm extraction* [TESE]), les tumeurs testiculaires et enfin l'homosexualité et l'infection par le VIH.

### Obstruction sur le tractus génital

Quelle que soit l'origine de l'obstruction, on observe l'apparition d'ACAS, mais la fréquence et l'importance de la production d'ACAS sont moindres lorsque l'obstruction est d'origine congénitale (ABCD) que lorsque celle-ci est d'origine iatrogène (vasectomie par exemple) [11].

Ainsi, l'obstruction des canaux déférents et/ou de l'épididyme est la situation présentant un risque élevé et très bien documenté (notamment pour la vasectomie) de production d'ACAS. La présence d'ACAS très régulièrement observée au décours de l'obstruction des voies séminales a fait l'objet d'études afin de diagnostiquer cette obstruction et afin de mesurer les chances d'obtenir une grossesse après levée de l'obstruction.

### ACAS et diagnostic d'obstruction

La présence d'une spermatogenèse active nécessaire à la production d'ACAS a conduit Lee et al. à proposer le dosage de ces anticorps sériques comme test diagnostique non invasif d'une azoospermie obstructive. Le type (IgG ou IgA) ainsi que la localisation du site de fixation de ces anticorps sur le spermatozoïde ont été étudiés en termes de sensibilité

et de spécificité par comparaison des résultats obtenus entre deux populations d'hommes infertiles, l'une avec azoospermie présentant une obstruction documentée au niveau de l'épididyme ou des canaux déférents (272 cas), l'autre sans azoospermie (212 cas). Les auteurs concluent que la présence d'ACAS dans le sang est hautement prédictive d'une azoospermie obstructive [12].

### ACAS et pronostic de grossesse

Meinertz et al. ont étudié le taux de grossesse observé après vaso-vasostomie (réparation chirurgicale d'une vasectomie) : celui-ci varie en fonction de la nature des ACAS (IgG ou IgA) et de l'importance de la réponse immunitaire (pourcentage de spermatozoïdes recouverts et titre sérique élevé) :

- si IgG seuls présents, 85,7 % de grossesse ;
- si IgA présents, alors taux de grossesse à 42,9 % ;
- si 100 % des spermatozoïdes sont recouverts par IgA, le taux de grossesse passe à 21,7 % ;
- si association avec des taux élevés d'IgG sériques, alors le taux devient nul [13].

### Inflammation et infection

Les mécanismes mis en jeu lors d'une inflammation et/ou infection des voies génitales (orchite, prostatite, présence de chlamydia) ont été évoqués comme facteur de risque de production d'ACAS par lésion de la barrière hémato-testiculaire. Cependant, la relation directe entre inflammation chronique-infection et la présence d'ACAS est contestée par des études montrant qu'il n'y a pas d'association entre le diagnostic d'inflammation ou d'infection du tractus séminal et les résultats du MAR test et de l'IBT [14].

### Varicocèle

La présence d'ACAS associée à la varicocèle est variable selon les études (0 % de 97 patients italiens à 28 % de 32 patients américains) [15,16]. Cependant, la cure chirurgicale de la varicocèle pourrait favoriser l'apparition des ACAS en période postchirurgicale, élément supplémentaire allant à l'encontre de la réalisation de cette intervention dans le traitement de l'infertilité qui a fait l'objet de recommandations très précises de l'European Association of Urology en 2004 [17,18].

### Cryptorchidie

Chez l'homme, la cryptorchidie est évoquée comme facteur de risque d'auto-immunisation antispermatozoïde. La production d'ACAS ne semble influencée ni par la localisation, ni par le caractère uni- ou bilatéral ni par l'orchidopexie

(traitement chirurgical de la cryptorchidie). A contrario, les patients pubères et l'orchidopexie tardive présentent un risque plus important de production d'ACAS [19].

Cependant, des études en expérimentation animale (modèle murin) sont contradictoires et concluent que cryptorchidie et orchidopexie ne sont pas à l'origine de la réaction auto-immune et de la production d'ACAS [20].

### Traumatismes

Les traumatismes testiculaires de diverses origines (sport, hernie inguinale, torsion testiculaire) peuvent être un facteur de risque d'immunisation antispermatozoïde dont l'explication pourrait être une rupture de la barrière hématotesticulaire. Il faut noter que la survenue de ces événements doit être recherchée y compris dans la petite enfance. En effet, la mise en évidence d'ACAS chez des enfants en période prépubertaire démontre que, malgré une spermatogénèse « quiescente », il peut y avoir production d'ACAS [21].

### Interventions chirurgicales

Les interventions chirurgicales au niveau testiculaire (biopsie testiculaire, TESE...) sont des facteurs de risque d'immunisation antispermatozoïde en raison d'une atteinte directe de la barrière hématotesticulaire des tubules séminifères. L'expérimentation animale a permis de démontrer l'apparition d'ACAS dans le sperme après intervention chirurgicale testiculaire. À plus long terme, la persistance post-chirurgie de ces anticorps, leur conséquence sur les autres paramètres du sperme et sur la fertilité de ces animaux ne sont pas clairement définies [22].

Chez l'homme, la technique TESE associée à l'ICSI est le traitement de certaines azoospermies non obstructives. Son but est le prélèvement de spermatozoïde directement dans les tubules séminifères. Ce geste chirurgical est donc susceptible de provoquer une immunisation antispermatozoïde par rupture de la barrière hématotesticulaire. Cependant, une étude de suivi de patients ayant subi une TESE n'a pas montré l'apparition d'ACAS, laissant supposer que, lors de ce geste, la rupture de la barrière hématotesticulaire, si elle a lieu, n'est pas suffisante pour provoquer la production d'ACAS [23].

### Tumeurs testiculaires

Le cancer du testicule est le cancer le plus fréquent chez les hommes âgés de 15 à 44 ans, et sa fréquence est en augmentation au cours des dernières années. Parallèlement, on observe une diminution générale de la fertilité et l'altération des paramètres spermatiques d'où la recherche d'un lien entre les deux phénomènes. Les patients porteurs d'une tumeur testiculaire avant et après traitement présentent des

changements lors de l'étude de leur sperme et notamment la présence d'ACAS comme le montre des études déjà anciennes. La perturbation de la barrière hématotesticulaire et les modifications du tissu testiculaire liées au développement de la tumeur seraient à l'origine de cette auto-immunisation [24]. Cependant, dans la littérature récente, d'autres études soutiennent le contraire : les tumeurs testiculaires ne semblent pas être à l'origine d'une apparition d'ACAS [25].

### Homosexualité et sujets HIV+

Les ACAS sont retrouvés dans la population homosexuelle : le type de pratique sexuelle (notamment la pénétration anale) est un facteur favorisant contrairement à la présence d'anticorps anti-VIH ou le compte de lymphocytes CD4 [26].

### Étiologies chez la femme

La pathogenèse de l'allo-immunisation (ou iso-immunisation antispermatozoïde) est encore moins claire que chez l'homme : alors que, pendant la période d'activité sexuelle, le tractus génital féminin est inséminé de façon répétée par des millions de spermatozoïdes, seule une minorité de femmes va développer des anticorps.

#### Première hypothèse : les infections génitales

Les spermatozoïdes humains ont des antigènes communs avec certains antigènes microbiens (levure, Salmonelle, Chlamydia) pouvant provoquer une réaction immunologique croisée [27]. Comme les conjoints — lors de rapports sexuels réguliers — sont susceptibles d'être exposés simultanément aux mêmes microbes, ils ont une chance accrue de développer simultanément des anticorps capables d'agir sur des antigènes de spermatozoïdes. Les infections génitales pourraient aussi jouer un rôle adjuvant en altérant l'efficacité des facteurs immunosuppresseurs du sperme.

#### Deuxième hypothèse : l'interféron gamma

Witkin et Chaudhry ont montré que des spermatozoïdes recouverts d'anticorps stimulent *in vitro* la production d'interféron- $\gamma$  par des lymphocytes féminins, ce que ne font pas des spermatozoïdes sans anticorps [28].

Cette voie devrait *in vivo* permettre de produire des anticorps féminins dirigés contre des antigènes du spermatozoïde. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée par d'autres laboratoires.

### Troisième hypothèse : les anti-idiotypes

Un autre mécanisme a été évoqué : la génération d'anticorps anti-idiotypes induits par un conjoint porteur d'autoanticorps [29].

Cependant, ces mécanismes demeurent mal connus et de nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre les circonstances et les facteurs modulant la réponse du système immunitaire féminin dirigée contre des antigènes des spermatozoïdes.

## Applications

### Traitement des infertilités en présence d'ACAS

Avant l'avènement des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le traitement des infertilités « immunologiques » visait à obtenir une diminution du titre des ACAS par utilisation des propriétés immunosuppressives de la corticothérapie (prednisone). Cependant, malgré un effet réel sur le titre des anticorps, ces traitements, en raison des effets secondaires indésirables et d'une efficacité biologique contestée (taux de grossesse obtenu) ont été supplantés par les techniques d'AMP [30–32].

#### *Infertilité immunologique féminine (présence d'ACAS dans la glaire cervicale)*

Une étude, déjà ancienne et préconisant la recherche d'ACAS au niveau de la glaire cervicale dans les infertilités inexplicables, a montré que la pratique d'inséminations, en présence d'ACAS, a permis d'obtenir une grossesse chez un quart des couples traités [33].

#### *Infertilité immunologique masculine (présence d'ACAS dans le sperme)*

Chez l'homme, le traitement des infertilités en présence d'ACAS peut faire appel à l'ICSI, technique de choix pour s'affranchir de la possible implication de ces anticorps dans l'interaction entre le spermatozoïde et la zone pellucide de l'ovocyte lors de la fécondation. Cependant, l'ICSI est une technique onéreuse et non dénuée de risque tel que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Par ailleurs, dans certains cas fréquents, les ACAS présents peuvent ne pas affecter la fécondation : le choix de l'ICSI ne serait pas alors justifié. Ainsi, d'autres options moins coûteuses et moins risquées ont été proposées notamment l'insémination intra-utérine associée à un traitement enzymatique pour lyser les anticorps ou l'insémination après tentative d'éluion des anticorps fixés aux spermatozoïdes [34].

**Tableau 1** Influence des ACAS sur le taux de grossesse en AMP.

	OR	IC 95 %
FIV	1,22	[0,84–1,77]
ICSI	1,00	[0,72–1,38]
FIV + ICSI	1,08	[0,85–1,38]

Dans le futur, le dépistage des ACAS devrait permettre d'identifier les anticorps dirigés contre des protéines antigéniques impliquées dans la fécondation de l'ovocyte ou les anticorps dirigés contre des antigènes impliqués dans la mobilité des gamètes mâles afin de justifier le recours à l'ICSI, à la FIV ou à une insémination intra-utérine. À l'heure actuelle, le recours à l'ICSI est fonction des paramètres suivants : pourcentage des spermatozoïdes porteurs d'anticorps (> 80 %), localisation de ces anticorps (tête, flagelle) et isotype des anticorps dépistés (lyse cellulaire par fixation du complément) [35,36].

Une méta-analyse et revue de la littérature, réalisées par Zini et al., ont permis de retenir 16 études (10 pour la FIV et 6 pour ICSI) afin d'étudier l'influence des ACAS sur le taux de grossesse obtenu (Tableau 1).

Les auteurs en concluent que la présence d'ACAS n'est pas liée au taux de grossesse après FIV et ICSI justifiant ainsi l'utilisation de ces techniques pour les infertilités en présence d'ACAS. Cependant, ces résultats sont à confirmer par la réalisation d'études complémentaires comprenant une quantification préalable des ACAS présents dans le sperme [37,38].

En conclusion, l'existence d'une grande variété d'ACAS présentant un effet variable chez les hommes infertiles porteurs de ces anticorps ne justifierait pas le recours systématique à l'ICSI si l'on pouvait déterminer leur cible. Les taux de grossesse obtenus par couple en présence d'ACAS sont supérieurs en FIV et ICSI par rapport à ceux obtenus en insémination, situation analogue à celle observée chez les couples infertiles ACAS négatifs. Et, bien que le dépistage des ACAS en routine ne soit pas nécessaire, il s'impose dans les échecs d'insémination intra-utérine ou de FIV conventionnelle afin de documenter les causes de l'infécondité chez ces patients qui seront orientés vers l'ICSI.

### ACAS et immunocontraception

Une méthode de contraception masculine idéale doit être efficace à 100 %, réversible, sans effet secondaire et peu contraignante. La contraception hormonale par androgènes et la contraception thermique par élévation de la température testiculaire de 1 à 2 °C (visant l'inhibition de la spermatogenèse) se rapprocheraient le plus de cet objectif [39]. Cependant, les nouveaux développements concernant la

contraception masculine s'orientent vers deux grands axes : contraception hormonale par les antagonistes de la *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) et vaccination contre les antigènes de surface des spermatozoïdes permettant à terme un programme d'immunocontraception par production d'ACAS [40].

### Principe

Le principe de mise au point d'un vaccin contraceptif est la production d'anticorps dirigés contre des antigènes impliqués dans deux propriétés essentielles du spermatozoïde : la mobilité progressive dans les voies génitales féminines pour arriver au contact de l'ovocyte et la capacité d'interagir avec l'ovocyte lors de la fécondation.

L'interaction spermatozoïde-zone pellucide constitue l'une des étapes clés de la fécondation. Les épitopes identifiés dans la membrane plasmique du spermatozoïde et dans la zone pellucide ont permis l'obtention d'anticorps antispermatozoïdes ou antizones pellucides capables d'inhiber fortement la fécondation. L'amélioration de la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans ce processus complexe favorisera la mise au point d'un vaccin contraceptif efficace, spécifique et réversible. Par la suite, nous nous consacrerons seulement aux anticorps dirigés contre des antigènes du spermatozoïde, sujet de cet article [41,42].

### Protéines du spermatozoïde candidates pour la réalisation d'un vaccin

Effet sur l'interaction du spermatozoïde avec la zone pellucide

Certaines protéines des spermatozoïdes impliquées dans la fonction ou dans l'interaction entre le spermatozoïde et l'ovocyte pourraient donc être utilisées pour développer un vaccin contraceptif : la PH-30, protéine de surface impliquée dans la fusion entre le spermatozoïde et l'ovocyte ; la SP-10, protéine intra-acrosomiale du spermatozoïde et la PH-95, protéine de la région acrosomiale du spermatozoïde de souris interagissant avec la ZP-3, composant extracellulaire spécifique de l'ovocyte qui non seulement est le médiateur de la liaison du spermatozoïde sur la zone pellucide mais aussi déclenche l'exocytose acrosomiale. Un certain nombre d'autres antigènes de la membrane plasmique des spermatozoïdes de mammifères, impliqués dans l'interaction entre le spermatozoïde et l'ovocyte, sont actuellement en cours d'investigation comme cibles potentielles d'une immunisation active ou passive. Nous prendrons à titre d'exemple dans la littérature récente la protéine CRISP1.

Présentation de CRISP1 : chez le rat, cette protéine faisant partie de la famille des protéines riches en cystéine est exprimée dans la région proximale de l'épididyme et elle va se

fixer aux spermatozoïdes durant leur transit épидидymaire. On distingue deux fractions de CRISP1 fixées sur le spermatozoïde : la plus importante faiblement liée est libérée lors de la capacitation (il s'agirait donc d'un facteur de décapacitation) ; la seconde minoritaire, mais fortement liée au spermatozoïde, est toujours présente après l'étape de capacitation et pourrait être impliquée dans l'interaction gamétique. L'utilisation d'animaux « knock-out » pour CRISP1 a permis d'étudier son rôle dans les mécanismes de la fécondation : les spermatozoïdes capités de ces animaux ont montré des taux de tyrosine phosphorylation inférieurs et une moindre faculté à féconder des ovocytes *in vitro*. L'implication probable de CRISP1 dans la liaison du spermatozoïde avec la zone pellucide de l'ovocyte en fait donc une cible candidate à l'obtention d'un anticorps à visée contraceptive [43,44].

Application de CRISP1 : la production d'anticorps spécifiques chez les primates est une première étape vers le développement d'un vaccin contraceptif : la protéine humaine hCRISP1 ainsi que celle du singe mkCRISP1 ont été injectées à des primates pour étudier leurs capacités à déclencher une réponse immunitaire. Les deux protéines ont permis l'obtention d'anticorps spécifiques de mkCRISP1 qui sont retrouvés au niveau du tractus génital mâle, fixés sur les spermatozoïdes sans modification des paramètres spermatiques (nombre, mobilité, morphologie). De nouveaux travaux devront permettre de tester les propriétés contraceptives des anticorps produits [45].

- Effet sur la mobilité du spermatozoïde

D'autres familles de protéines ayant une influence sur la mobilité du spermatozoïde pourraient aussi être utilisées pour développer un vaccin contraceptif. Nous évoquerons dans les lignes suivantes les protéines EPPIN et bin1b.

La protéine EPPIN : O'Rand et al. ont testé, comme contraceptif non hormonal, un anticorps dirigé contre la protéine EPPIN (*epididymal protease inhibitor*), une protéine spécifique des testicules et de l'épididyme. Ils ont auparavant vérifié la présence de la protéine EPPIN et d'immunoglobuline G anti-EPPIN dans les voies reproductrices masculines, l'immunogénicité de l'EPPIN et les effets de l'immunisation sur la mobilité des spermatozoïdes. Ils ont ensuite immunisé neuf singes avec une solution d'EPPIN. Sept de ces singes (78 %) ont développé un taux élevé d'anticorps anti-EPPIN et se sont avérés stériles après l'immunisation. Cinq sur sept (71 %) sont redevenus fertiles au cours des 450 jours suivant l'arrêt de l'immunisation [46]. Les hypothèses émises concernant le mode d'action de l'anti EPPIN sont les suivantes : les anti-EPPIN produits chez le singe ont un effet sur la mobilité des spermatozoïdes humains (diminution de la mobilité progressive, accumulation d'AMPc). Des effets identiques sont observés avec de la séménogéline humaine recombinante. Ainsi, l'EPPIN,

présente à la surface des spermatozoïdes et dans le sperme, pourrait se lier à la séménogéline impliquée dans la coagulation de l'éjaculat. Les anticorps anti-EPPIN empêcheraient cette liaison. Les effets du blocage de la liaison montrent que le déplacement de la séménogéline intervient non seulement dans la liquéfaction du sperme *in vivo* mais aussi dans l'initiation d'une mobilité progressive du spermatozoïde dans les voies génitales féminines [47].

La protéine bin1b : la fixation de la protéine bin1b sur la tête du spermatozoïde joue un rôle important, via la mise en jeu de mécanismes de transport du calcium, dans la mobilité et l'initiation des mouvements progressifs du gamète mâle. Ainsi, différents modèles animaux (suppression de l'expression du gène codant pour bin1b ou immunisation avec la protéine bin1b) dans lesquels cette protéine ne peut pas jouer son rôle présentent des spermatozoïdes dont la mobilité est diminuée et les capacités fécondantes abaissées [48,49].

### Perspectives

Ainsi, les développements techniques récents et la meilleure connaissance des divers antigènes ou gènes impliqués dans les mécanismes de la fécondation permettent de penser que l'on passera bientôt de la théorie à la pratique concernant la mise au point d'un vaccin contraceptif chez l'homme. Les études menées *in vivo* chez divers modèles animaux ont permis de démontrer un effet contraceptif réversible obtenu après immunisation par divers antigènes déclenchant une production d'ACAS. Une immunogénicité et une efficacité biologique de meilleure qualité sont obtenues en utilisant un mélange d'antigènes spermatiques intervenant à diverses étapes de la fécondation. L'enjeu actuel est d'améliorer l'immunogénicité des antigènes utilisés et de s'affranchir des variations individuelles pour permettre une utilisation plus simple en pratique afin de pouvoir débiter des essais cliniques chez l'homme [50].

### Conclusion générale

Les ACAS sont présents fréquemment chez l'homme infertile, plus rarement chez la femme, mais leur rôle direct dans l'infertilité est mal défini (infertilité inexplicée ? immunologique ?), c'est pourquoi, en pratique courante, leur recherche n'est pas réalisée en première intention, mais seulement en présence d'arguments cliniques et/ou biologiques bien précis. Les ACAS sont connus depuis longtemps, mais les techniques utilisées pour les mettre en évidence restent imparfaites sur plusieurs points : manque de standardisation interlaboratoires, absence de corrélation entre quantification et effets biologiques, absence de technique permettant de différencier les différents anticorps selon leur cible antigénique (l'identification des multiples antigènes responsables

de l'immunisation antispermatozoïde permettra la production d'anticorps monoclonaux spécifiques). Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'apparition des ACAS sont toujours mal connus à l'heure actuelle et plus particulièrement chez la femme. Chez l'homme, parmi les facteurs invoqués favorisant la production d'ACAS, certains sont clairement définis (traumatismes testiculaires, biopsie testiculaire, ABCD et azoospermies excrétoires, vasectomie) alors que d'autres sont sérieusement contestés (cryptorchidie, infection et inflammation chronique du tractus génital, varicocèle, cancer testiculaire). À l'avenir, une meilleure connaissance des ACAS permettra des avancées sur la compréhension théorique des mécanismes de la fécondation. Ces nouvelles connaissances auraient un intérêt très pratique dans le traitement des couples infertiles présentant ce type d'anticorps pour le choix de la technique de procréation médicalement assistée (meilleur rapport coût efficacité). La mise au point d'un « vaccin contraceptif » à partir d'un ou plusieurs ACAS représente également un enjeu de taille pour la mise en place d'une contraception masculine non hormonale dont les considérations économiques sont très importantes notamment dans les pays en voie de développement.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

### Références

1. Shibahara H, Hirano Y, Shiraishi Y, et al (2006) Effects of *in vivo* exposure to eggs with sperm-immobilizing antibodies in follicular fluid on subsequent fertilization and embryo development *in vitro*. *Reprod Med Biol* 5:137–43
2. Zini A, Phillips S, Lefebvre J, et al (2010) Antisperm antibodies are not associated with sperm DNA damage: a prospective study of infertile men. *J Reprod Immunol* 85:205–8
3. Barthélémy C (2003) Indications for antisperm antibody testing. *Andrologie* 13:70–80.
4. Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, et al (1994) Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 31:69–76
5. Leushuis E, van der Steeg J, Steures P, et al (2009) Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy. *Fertil Steril* 92:1659–65
6. Hjort T (1998) Do autoantibodies to sperm reduce fecundity? A mini-review in historical perspective. *Am J Reprod Immunol* 40:215–22
7. De Almeida M (2003) Antisperm antibodies: critical evaluation of detection assays and clinical significance of antibodies to sperm surface antigens in infertile couples. *Andrologie* 13:63–9
8. Mahmoud A, Comhaire F (2000) Antisperm antibodies: use of the mixed agglutination reaction (MAR) test using latex beads. *Hum Reprod* 15:231–3
9. Clarke G, Elliot P, Smalia C (1985) Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test. A survey using the immunobead test. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 7:118–23
10. Marconi M, Weidner W (2009) Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population. In: Krause W,

- Naz R (eds) Immune Infertility: the impact of immune reactions on human. Springer, Berlin, pp 97–109
11. Patrizio P, Moretti-Rojas I, Ord T, et al (1989) Low incidence of sperm antibodies in men with congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 52:1018–21
  12. Lee R, Goldstein M, Ullery B, et al (2009) Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. *J Urol* 181:264–9
  13. Meinertz H, Linnet L, Fogh-Andersen P, et al (1990) Antisperm antibodies and fertility after vasovasostomy: a follow-up study of 216 men. *Fertil Steril* 54:315–21
  14. Marconi M, Nowotny A, Pantke P, et al (2008) Antisperm antibodies detected by mixed agglutination reaction and immunobead test are not associated with chronic inflammation and infection of the seminal tract. *Andrologie* 40:227–34
  15. Knudson G, Ross L, Stuhldreher D, et al (1994) Prevalence of sperm bound antibodies in infertile men with varicocele: the effect of varicocele ligation on antibody levels and semen response. *J Urol* 151:1260–2
  16. Cantatore C, Capuano P, Cobuzzi I, et al (2010) Semen quality and hormonal levels in infertile patients with varicocele. *Arch Ital Urol Androl* 82:291–3
  17. Çetinkaya M, Memiş A, Adsan O, et al (1994) Antispermatozoal antibody values after varicolectomy. *International Urol Nephrol* 26:89–92
  18. Dohle G, Weidner W, Jungwirth A, et al (2004) EAU guidelines on male infertility. In: *EAU Guidelines, European Association of Urology*, pp 30–2
  19. Sinisi A, Pasquali D, Papparella A, et al (1998) Antisperm antibodies in cryptorchidism before and after surgery. *J Urol* 160:1834–7
  20. Mirilas P, Panayiotides I, Mentessidou A, et al (2010) Effect of testis nondescent or orchidopexy on antisperm antibodies and testis histology in rats. *Fertil Steril* 4:1504–9
  21. Domagala A, Havryluk A, Nakonechnyj A, et al (2006) Antisperm antibodies in prepubertal boys with cryptorchidism. *Arch Androl* 52:411–6
  22. Attia K, Zaki A, Eilts B, et al (2000) Antisperm antibodies and seminal characteristics after testicular biopsy or epididymal aspiration in dogs. *Theriogenology* 53:1355–63
  23. Komori K, Tsujimura A, Miura H, et al (2004) Serial follow-up study of serum testosterone and antisperm antibodies in patients with non-obstructive azoospermia after conventional or microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl* 27:32–6
  24. Höbarth K, Klingler HC, Maier U, Kollaritsch H (1994) Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropic oligoasthenoatozoospermia. *Urol Int* 52:162–5
  25. Paoli D, Gilio B, Piroli E, et al (2009) Testicular tumors as a possible cause of antisperm autoimmune response. *Fertil Steril* 91:414–9
  26. Mulhall B, Fieldhouse S, Clark S, et al (1990) Antisperm antibodies in homosexual men: prevalence and correlation with sexual behaviour. *Genitourin Med* 66:5–7
  27. Hirano Y, Shibahara H, Koriyama J, et al (2011) Incidence of sperm-immobilizing antibodies in infertile women with past *Chlamydia trachomatis* infection. *Am J Reprod Immunol* 65:127–32
  28. Witkin S, Chaudhry A (1989) Circulating interferon-gamma in women sensitized to sperm: new mechanisms of infertility. *Fertil Steril* 52:867–9
  29. Clarke G (2009) Etiology of sperm immunity in women. *Fertil Steril* 91:639–43
  30. Bals-Pratsch M, Dören M, Karbowski B, et al (1992) Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. *Hum Reprod* 7:99–104
  31. Alexander N, Sampson J, Fulgham D (1983) Pregnancy rates in patients treated for antisperm antibodies with prednisone. *Int J Fertil* 28:63–7
  32. Grigoriou O, Konidaris S, Antonaki V, et al (1996) Corticosteroid treatment does not improve the results of intrauterine insemination in male subfertility caused by antisperm antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 65:227–302
  33. Kutteh W, Byrd W, Blankenship L, et al (1996) Cervical mucus antisperm antibodies: treatment with intrauterine insemination. *Am J Reprod Immunol* 35:429–33
  34. Check J (2010) Antisperm antibodies and human reproduction. *Clin Exp Obstet Gynecol* 37:169–74
  35. Check J (2009) Sperm antibodies and assisted reproduction. In: Krause W, Naz R (eds) *Immune infertility: the impact of immune reactions on human*. Springer, Berlin, pp 175–84
  36. Francavilla F, Santucci R, Barbonetti A, Francavilla S (2007) Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update. *Front Biosci* 12:2890–911
  37. Zini A, Fahmy N, Belzile E, et al (2011) Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 26:1288–95
  38. Zini A, Lefebvre J, Kornitzer G, et al (2011) Antisperm antibody levels are not related to fertilization or pregnancy rates after IVF or IVF/ICSI. *J Reprod Immunol* 88:80–4
  39. Miesusset R, Bujan L (1994) The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *Int J Androl* 17:186–91
  40. Huyghe E, Nohra J, Vezzosi D, et al (2007) Contraceptions masculines non différencielles: revue de la littérature. *Prog Urol* 17:156–64
  41. McLeskey SB, Dowds C, Carballada R, et al (1997) Molecules involved in mammalian Sperm-Egg interaction. *International Review of Cytology* 177:57–113
  42. Hamamah S, Jean M, Barrière P (2009) Interaction spermatozoïde-zone pellucide de l'ovocyte : importance dans l'immunicontraception. In: *EMC (Elsevier Masson SAS), Paris, Gynécologie*: 738-A-15
  43. Cohen DJ, Maldera JA, Vasen G, et al (2011) Epididymal Protein CRISP1 Plays Different Roles During the Fertilization Process. *J Androl* 32:672–8
  44. DaRos V, Maldera J, Willis W, et al (2008) Impaired sperm fertilizing ability in mice lacking Cysteine-Rich Secretory Protein 1 (CRISP1). *Developmental Biology* 320:12–8
  45. Ellerman A, Cohen D, Weigel Munoz M, et al (2010) Immunologic behavior of human cysteine-rich secretory protein 1 (hCRISP1) in primates: prospects for immunicontraception. *Fertil Steril* 93: 2551–6
  46. O'Rand M, Widgren E, Sivashanmugam P, et al (2004) Reversible immunicontraception in male monkeys immunized with eppin. *Science* 306:1189–90
  47. O'Rand M, Widgren E, Beyler S, Richardson R (2009) Inhibition of human sperm motility by contraceptive anti-eppin antibodies from infertile male monkeys: effect on cyclic adenosine monophosphate. *Biol Reprod* 80:279–85
  48. Zhou CX, Zhang Y, Xiao L, et al (2004) An epididymis-specific beta-defensin is important for the initiation of sperm maturation. *Nat Cell Biol* 6:458–64
  49. Xu W, Zhang X, Chen W, et al (2010) Immunization with Bin1b decreases sperm motility with compromised fertility in rats. *Fertil Steril* 93:952–8
  50. Naz R (2011) Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going? *Am J Reprod Immunol* 66:5–12