

Les temps forts du Congrès *d'Issy-lès-Moulineaux*

A l'occasion de son 16ème congrès qui s'est tenu à Issy-lès-Moulineaux en décembre 1999, la Société d'Andrologie de Langue Française a confirmé sa vitalité. Les thèmes abordés au cours de cette réunion avaient de quoi satisfaire l'attente des praticiens et des chercheurs unis par leur intérêt commun pour la physiologie et la pathologie de la reproduction masculine. Outre la qualité homogène des présentations et la vivacité des discussions, les différents exposés ou les communications scientifiques ont eu le mérite de susciter un certain nombre de questions. Concernant la biologie, plusieurs points méritent d'être mentionnés.

Dans le testicule, les molécules de signalisation sont impliquées dans la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire. Au cours du développement, les produits des gènes Wnt1, SF1, Sox9, SRY, l'AMH et les androgènes sont indispensables à la mise en place d'une gonade fonctionnelle. La multiplication des spermatogonies pourvues du récepteur c kit est étroitement dépendante de la cellule de Sertoli qui élabore le Steel factor (SF). Les mutations de SF sont responsables d'infertilité. Les divers facteurs de croissance qui interviennent dans la régulation paracrine et autocrine des fonctions testiculaires chez l'adulte restent sous le contrôle hormonal. De la sorte, le contrôle de la spermatogenèse s'effectue à trois niveaux : génétique, intra-gonadique et neuro-endocrine. Ainsi, le développement et le fonctionnement du testicule résultent de la mise en route conjointe d'un programme interne et d'un programme externe, en d'autres termes, de la relation fondamentale entre facteurs génétiques et facteurs épigénétiques.

Le mécanisme de transduction mis en jeu au cours de la capacitation et de l'hyperactivation des spermatozoïdes n'est pas clairement éluci-

dé. La phosphorylation des protéines riches en tyrosine, après activation de la protéine-kinase A par l'AMPC, reste le phénomène clé. Ces protéines sont essentielles au métabolisme des spermatozoïdes. Tel est le cas de la protéine AKAP (A Kinase Anchoring Protein) présente dans les fibres denses des spermatozoïdes et dont le défaut génétique serait à l'origine d'altérations de la mobilité.

Quel est le rôle du chimiotactisme sur les spermatozoïdes au cours de la fécondation ? Ce phénomène qui se distingue de la chimiocinétique (mouvements déclenchés par des molécules) est responsable de l'augmentation du nombre des spermatozoïdes au niveau de l'isthme. Les populations de spermatozoïdes capacitées sont identiques à celles qui répondent au chimiotactisme (de l'ordre de 2 à 12%). Il y a un renouvellement constant de ces populations (le rapport avec la vitalité n'est pas clairement précisé). Selon l'hypothèse proposée, la capacitation permettrait de démasquer à la fois les récepteurs de liaison à l'ovocyte et les sites susceptibles de réagir avec les substances chimiotactiques (le liquide folliculaire par exemple). Mais on ne dispose pas à ce jour d'information sur la nature même des molécules chimiotactiques ni sur celle des récepteurs.

Les séances consacrées au cancer du testicule ont été l'occasion de rappeler l'importance du risque génétique (augmentation du risque chez le frère et le fils d'un patient), l'identification de chromosomes candidats (Chr 12, Chr 5) et l'absence de rôle évident des oncogènes classiques dans le processus tumoral.

L'évaluation des anomalies du cycle cellulaire constitue une avancée certaine avec la mise en évidence de la surexpression des cyclines et des kinases cycline-dépendantes. La localisation du gène de la cycline D2 sur le chromosome 12 est un élément en faveur de la relation entre l'anomalie génétique et les perturbations du cycle cellulaire.

La filiation établie entre cellules germinales primordiales, gonocytes, Cancer in Situ et tumeurs testiculaires montre l'importance du diagnostic précoce du Cancer in Situ à l'aide de marqueurs spécifiques des gonocytes (c kit).

Le développement d'un processus tumoral dans le testicule est aussi gouverné par la relation entre facteurs génétiques et facteurs épigénétiques. L'environnement des cellules germinales (ectopie, insuffisance androgénique...) aurait un rôle favorisant sur le processus tumoral.

En dépit d'une revue très complète des facteurs impliqués dans la cryoconservation (diversité des cryoprotecteurs, mécanisme de la congélation, osmolalité des solutions, taux de survie des cellules en fonction de la vitesse de refroidissement, volume relatif de l'eau intra-cellulaire en fonction de la température), le vrai débat concernant le choix des méthodes différentes de celles préconisées par les CECOS n'a pas eu lieu. L'expérience des laboratoires français a montré la généralisation de la pratique de congélation de spermatozoïdes après dissociation de fragments biopsiques testiculaires en vue d'ICSI.

Le vieillissement génito-sexuel masculin se traduit par des changements hormonaux et tissulaires. Les modifications de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont caractérisées par une diminution de la réponse à LH après stimulation par GnRH et par une sécrétion pulsatile anormale de LH et de testostérone. La diminution de la sécrétion du GnRH est probablement en relation avec l'élévation de NO synthétase source de neurotoxicité pour les neurones à GnRH et une diminution de la réponse aux acides aminés excitateurs. La population des cellules gonadotropes dans l'adéno-hypophyse serait réduite de moitié.

La déhydroépiandrostérone (DHEA) sécrétée par la zone réticulée de la corticosurrénale présente des variations importantes en fonction

de l'âge (chez l'homme adulte, DHEA plasmatique : 0,5-4,5 ng/ml, SDHA plasmatique : 500-4.500 ng/ml). Toutefois, le traitement de l'homme âgé par la DHEA, qui a donné lieu à des résultats contradictoires, n'emporte pas la conviction.

Naturellement, la pathologie de la prostate a sa place dans le vieillissement, mais il convient maintenant de prendre en considération les implications génétiques. Ainsi sont préconisés l'étude des polymorphismes génétiques pour évaluer les facteurs de risque et le dépistage des mutations du gène qui code pour la 5 α -réductase (SRDA2).

Le vieillissement du tissu érectile pourrait être lié à une hypoxie responsable d'une fibrose (collagène de type 3) qui entraînerait une diminution relative du nombre des cellules musculaires.

Il faut enfin souligner la qualité et l'éclectisme des communications sélectionnées. Deux d'entre elles fournissent des indications intéressantes. Le dépistage de microdélétions du bras long du chromosome Y serait amélioré par la recherche de certains groupes de chromosomes Y (haplogroupes) qui pourraient favoriser la survenue d'une délétion.

Selon les données épidémiologiques, lorsque l'âge de l'homme est supérieur à 40 ans, le risque de fausse couche est significativement élevé dès que la partenaire a plus de 30 ans. Il y aurait un effet cumulatif des anomalies chromosomiques ou géniques paternelles et maternelles, un autre aspect de l'incidence de l'âge du père sur la qualité du conceptus.

Jean-Pierre Dadoune