

REVUE DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

avec la collaboration de :

J.C. CZYBA

M. DROSDOWSKY

J.F. GUERIN

S. HAMAMAH

H. LEJEUNE

K. OSTROWSKI

Revue de la littérature internationale

SPERMIOLOGIE - SPERMATOGENESE

- 358 Spermatogénèse de rat dans le testicule de souris.** D.E. CLOUTHIER, M.R. AVARBOCK, S.D. MAIKA ET AL.
Nature, V. 381, 30 mai 1996, 418-421.
- 358 Reconstitution de la spermatogénèse à partir de spermatogonies souches congelées.** M.R. AVARBOCK, C.J. BRINSTER, R.L. BRINSTER.
Nature Medicine, V. 2, n° 6, juin 1996, 693-695.
- 359 pH interne des spermatozoïdes humains : effets des ions, du liquide folliculaire humain et de la progestérone.** S. HAMAMAH, E. MAGNOUX, D. ROYERE ET AL.
Molecular Human Reproduction, 2 : 219-224, 1996.
- 361 Prévalence substantielle de microdélétions du chromosome Y dans les azoospermies et oligospermies idiopathiques.** H. NAJMABADI, V. HUANE, P. YEN ET AL.
J. Clin. Endocrinol. Métab. 1996 ; 81 ; 1347-1352.
- 362 Oligospermies sévères dues à des délétions du gène du facteur d'azoospermie (AZF) sur le chromosome Y.** R. RELJO, R.K. ALAGAPPAN, P. PATRIZIO, D.C. PAGE
Lancet 1996 ; 347 ; 1280-1283.
- 363 Le centriole du spermatozoïde : transmission, replication et maintien chez l'embryon au début du développement.** A.H. SATHANANTAN ET AL.
Human Reproduction, 11, n°2, 1996, 345-356.

CONTRACEPTION - ENDOCRINOLOGIE

- 365 Efficacités contraceptives de l'azoospermie et de l'oligozoospermie induites par la testostérone chez des hommes normaux.** W.H.O. : Task force of methods for the regulation of male fertility. *Fertility and Sterility* 1996, 65 : 821-829.
- 366 Abus de stéroïdes anabolisants par des adeptes du body building et hypofertilité masculine.** *BMJ*, 1996, 313, 100-101.
- 366 Régulation AMPc dépendante du calcium cytosolique des cellules de Sertoli.** E. GORCZYNSKA, J. SPALIVIERO, D.J. HANDELSMAN.
Endocrinology, 1996, 137, 2617-2625.

CANCER

- 367 Augmentation de l'incidence du cancer du testicule dans six pays européens : un phénomène lié à l'année de naissance.** R. BERGSTROM, H.O. ADAMI, M. MOHNER ET AL.
Journal of the National Cancer Institute, V. 88, n° 11, 1996, 727-733.

SEXUALITE

- 368 Traitement topique des dysfonctions érectiles : essai randomisé en double aveugle avec placebo d'une crème contenant de l'aminophylline, de l'isocarbide dinitrate et du co-dergocrine mexylate.** A. GOMAA, M. SHALABY, M. OSMAN ET AL.
BMJ, V. 312, 1996, 1512-1514.

SPERMIOLOGIE SPERMATOGENESE

Spermatogenèse de rat dans le testicule de souris

D.E. CLOUTHIER, M.R. AVARBOCK, S.D. MAIKA,
R.E. HAMMER, R.L. BRINSTER

*Laboratoire de Physiologie de la Reproduction
Ecole de Médecine Vétérinaire, Université de
Pennsylvanie, Philadelphia, USA et Institut
Howard Hugues, Département de Biochimie, Uni-
versité du Texas, Dallas, U.S.A.*

Nature V.381, 30 mai 1996, 418-421

Nous avons déjà montré la possibilité de transplanter des spermatogonies d'une souris fertile à une souris infertile avec restauration complète de la spermatogenèse. Les spermatozoïdes ainsi produits ont permis aux animaux transplantés d'engendrer des souriceaux (voir références 1 et 2 de l'article suivant).

Nous avons ici transplanté des spermatogonies de rat transgéniques Sprague-Dawley fertiles dans les testicules de souris immunodéficientes stérilisées par le busulfan. Les cellules germinales de rats sont identifiables par leur coloration en bleu.

Nous avons observé la colonisation de tous les testicules des souris receveuses par les cellules germinales de rat. Les spermatozoïdes de rat ont été retrouvés dans les épидидymes de souris.

Il est donc possible d'effectuer des transplantations interspécifiques de spermatogonies.

Il faut noter l'extraordinaire adaptation des cellules de Sertoli de souris à la spermatogenèse du rat dont la durée est de 50% plus longue que celle de la souris. (J.C.CZYBA).

•••

Reconstitution de la spermatogenèse à partir de spermatogonies souches congelées

M.R. AVARBOCK, C.J. BRINSTER, R.L. BRINSTER

*Laboratoire de Physiologie de la Reproduction ;
Ecole de Médecine Vétérinaire, Université de
Pennsylvanie, Philadelphia, USA*

Nature Medicine, V.2, n°6, Juin 1996, 693-695.

La cryoconservation des spermatozoïdes est maintenant au point pour de nombreuses espèces ; les cellules décongelées ne sont évidemment pas susceptibles d'être multipliées. Il existe peu de travaux et de publications sur la cryoconservation des cellules germinales souches.

Pour déterminer si les cellules germinales mâles peuvent être cryoconservées en suspension nous avons recueilli des cellules de testicules chez des souris prépubères et adultes porteuses du transgène lacZ qui permet la coloration en bleu des spermatides rondes et des étapes ultérieures [1]. Les cellules ont été congelées et conservées à -196°C pendant une durée variable. Les cellules décongelées ont été transplantées dans les tubes séminifères de souris receveuses dont la lignée germinale avait été détruite par le busulfan [1]. Les cellules transplantées se sont multipliées et ont donné naissance à des lignées germinales complètes colorables en bleu. Nous avons démontré antérieurement que des spermatozoïdes produits à la suite d'une telle transplantation sont capables de féconder des ovocytes [2].

Nous avons pu constater que la congélation et la conservation des spermatogonies de souris est beaucoup plus facile que celle des spermatozoïdes ; les spermatogonies paraissent, de ce point de vue, se comporter comme des cellules somatiques.

La réimplantation de spermatogonies cryoconservées recueillies, chez l'homme, avant la mise en route d'un traitement stérilisant, serait plus satisfaisante que la pratique actuelle d'IAC ou de FIV avec spermatozoïdes cryoconservés.

La cryopréservation des spermatogonies devrait également permettre leur multiplication en culture lorsque celle-ci sera devenue possible.

Références

1. BRINSTER R.I., ZIMMERMAN J.W. : Spermatogenesis following male germ cell transplantation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 91, 11.298-11.302 (1974).
2. BRINSTER R.I., AVARBOCK M.R. : Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 11.303 -11.307 (1974).

Commentaires (J.C.CZYBA)

Nous avons présenté les deux articles référencés ci-dessus dans Andrologie, 1995, V.5, n°2, 277-278. Nous avons souligné la possibilité d'envisager des transplantations visant à rendre fertiles des hommes dépourvus de spermatogenèse mais en les rendant porteurs des gamètes d'un tiers.

Les résultats du présent travail permettent d'envisager la réimplantation de cellules germinales prélevées avant l'application d'un traitement stérilisant et conservées le temps nécessaire dans l'azote liquide. La possibilité de conserver des spermatozoïdes dans les mêmes conditions que des cellules de la moelle sanguine ouvre la voie à de nombreuses recherches dont nous ne tarderons certainement pas à nous faire l'écho dans cette rubrique.

Dans l'article précédent D.E. CLOUTHIER et al. répondent pratiquement à la question que nous nous posions à propos de la tolérance des spermatogonies étrangères transplantées. Les auteurs démontrent que la spermatogenèse à partir de spermatogonies de rat se déroule complètement après transplantation dans le testicule de souris.

•••

pH interne des spermatozoïdes humains : effet des ions, du liquide folliculaire humain et de la progestérone

S. HAMAMAH, E. MAGNOUX, D. ROYERE,

C. BARTHELEMY, J.L. DACHEUX, J.L. GATTI

Unité de Biologie de la Reproduction - Département de Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine, 37044, Tours et URA-INRA-CNRS 1291, Station de la Reproduction des Mammifères Domestiques, 37380 Nouzilly.

Molecular Human Reproduction, 2 : 219-224, 1996.

1. Introduction

Le microenvironnement joue un rôle important dans le passage des spermatozoïdes d'un état immobile à un état mobile, principalement en altérant les équilibres ioniques intracellulaires. L'exemple le mieux décrit est celui du spermatozoïde d'oursin (Shapiro et al., 1985). L'activation des spermatozoïdes d'oursin se fait lors de leur dilution dans l'eau de mer et elle s'accompagne d'une acidification du milieu liée à un efflux de protons cytoplasmiques par un échange membranaire Na^+/H^+ . La sortie de protons produit une élévation du pH intracellulaire (pHi) de 0,4 à 0,5 unité qui atteint alors une valeur > 7,5. La relation entre le pHi et la mobilité résulte de l'extrême sensibilité au pH de la dynéine-ATPase de spermatozoïde d'oursin. Cette enzyme responsable du battement des flagelles est inhibée à un pH de 7,2 et son activité (ainsi que le battement flagellaire) s'accroît de façon régulière entre pH 7,4 et 8,0.

Le pH intracellulaire semble jouer aussi un rôle dans la mobilité des spermatozoïdes de mammifères. Chez le rat, un mécanisme membranaire d'échange sodium-proton pourrait induire une augmentation du pHi et activer la mobilité par un effet sur la dynéine-ATPase semblable à celui observé chez le spermatozoïde d'oursin. Le pHi agit aussi en augmentant la mobilité des spermatozoïdes provenant de la queue de l'épididyme de bélier, de verrat et de taureau (Babcock et al., 1983 ; Gatti et al., 1993). In situ, la présence de lactate dans le fluide épидидymaire de hamster, de rat, de taureau et de chien pourrait induire une inhibition de la mobilité des spermatozoïdes en maintenant un pHi à une faible valeur (Carr et Acott, 1989). Chez les spermatozoïdes humains il a été montré que le pHi joue un rôle sur la mobilité des spermatozoïdes démembranés et réactivés en présence de Mg-ATP (Giroux-Widemann et al., 1991).

L'activation de la mobilité n'est pas la seule des étapes de la physiologie des spermatozoïdes où les changements ioniques intracellulaires sont impliqués. Les spermatozoïdes éjaculés bien qu'ils soient mobiles, sont incapables de féconder l'ovocyte avant de subir la capacitation.

Plusieurs facteurs ayant des effets stimulants sur les spermatozoïdes ont été purifiés dans le liquide folliculaire humain (HFF). Parmi ceux-ci

l'albumine, les glycosaminoglycanes, et surtout la progestérone. La progestérone comme la 17 α -hydroxy-progestérone peuvent stimuler et induire la réaction acrosomique des spermatozoïdes, bien que in vitro, et certainement in vivo, ce soient certaines des protéines de la zone pellucide de l'ovocyte qui déclenchent la réaction acrosomique. Le calcium externe est nécessaire pour provoquer l'hyperactivation in vitro, et une augmentation de la perméabilité à cet ion au cours de la capacitation a été observée (Suarez et al., 1993).

Afin de déterminer quel est le rôle du pHi dans le fonctionnement des spermatozoïdes humains, cette étude a eu pour but de : (i) de mettre au point une méthode simple et fiable afin de déterminer le pHi dans les spermatozoïdes humains, (ii) d'étudier la régulation du pHi en particulier l'effet du pH extracellulaire (pHe) et des cations tels que Na⁺ et K⁺, (iii) et d'analyser l'effet du fluide folliculaire et de certains de ses composés sur le pHi des spermatozoïdes.

2. Résultats

a) Effet du pH externe sur le pHi

Pour mesurer l'effet du pH externe sur le pHi, deux milieux de culture contenant soit du sodium (NaM) soit du potassium (KM) comme ion principal et tamponné à différents pH externes (7,2 ; 7,4 ; 7,8 et 8,2).

Dans les deux milieux, une relation linéaire entre pH externe et pHi existe. Cette relation indique que le pHi des spermatozoïdes dépend principalement du pH externe. En milieu NaM, du fait que l'équilibration n'est pas complète, le milieu interne reste plus acide que le milieu externe. Ceci indique qu'il existe un système de contrôle du pH interne. Par contre, en milieu potassium, les pHi et externe s'équilibrent presque complètement.

b) Effet du HFF, de la progestérone, et du 17 β -oestradiol sur le pHi de spermatozoïdes lavés et après préparation sur un gradient de Percoll

L'addition de 10 mM de progestérone à des spermatozoïdes incubés à pH 7,2 en NaM ne produit pas de variation de l'intensité de fluorescence du BCECF. Il n'y a donc pas de changement de pHi apparent avec cette sonde. Par contre, lorsque l'effet de la progestérone est mesuré par l'accumulation de méthylamine, il semble qu'une légère augmentation de pHi de 0,2 unité se produit.

L'addition de 10 mM de 17 β -oestradiol à des spermatozoïdes chargés en sonde BCECF produit une très légère diminution de fluorescence et donc du pHi. Cette variation est d'environ 0,05 unité pH. L'ajout de 20% de fluide folliculaire aux spermatozoïdes ne produit pas de variation de fluorescence et donc n'a pas d'effet sur le pH intracellulaire. Le pHi des spermatozoïdes préparés sur Percoll est légèrement inférieur d'environ 0,2 unité à celui des spermatozoïdes simplement lavés. L'addition de progestérone, de β -oestradiol et de HFF n'a pratiquement aucun effet sur le pHi des spermatozoïdes provenant du Percoll.

Bibliographie

1. SHAPIRO B.M., SCHACKMANN R.W., TOMBES R.M., KAZAZOGLU T. (1985) : Coupled ionic and enzymatic regulation of sperm behavior. *Curr. Top. Cell Regul.*, 26, 97-113.
2. BABCOCK D.F., RUFO G.A., LARDY H.A. (1983) : Potassium-dependent increases in cytosolic pH stimulate metabolism and motility of mammalian sperm. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 50, 1327-1331.
3. GATTI J.L., CHEVRIER C., PAQUIGNON M., DACHEUX J.L. (1993) : External ionic conditions, internal pH and motility of ram and boar spermatozoa. *J. Reprod. Fert.*, 98, 439-449.
4. GIROUX-WIDEMANN V., JOUANNET P., PIGNOT-AINTRAND I., FENEUX D. (1991) : Effects of pH on the reactivation of human spermatozoa demembrated with Triton X-100. *Mol. Reprod. Dev.*, 29, 157-162.
5. SUAREZ S.S., VAROSI S.M., DAI X. (1993) : Intracellular calcium increases with hyperactivation in tract, moving hamster sperm and oscillates with the flagellar beat cycle. *Proc. Acad. Sci. USA*, 90, 4660-4664.

Commentaires (S. HAMAMAH)

Les résultats obtenus dans cette étude montrent qu'il est possible de mesurer le pHi des spermatozoïdes de façon fiable et répétitive malgré la grande hétérogénéité de sperme humain. Les méthodes employées dans cette originale étude (sonde radioactive de la méthylamine, et sonde fluorescence du BCECF) reposent sur des principes physiques différents. Ces deux méthodes permettent d'obtenir des valeurs de pH comparables : par exemple, en milieu sodium l'ensemble des mesures effectuées à pH 7,2 donnent une valeur de pHi de $6,7 \pm 0,2$ et de $6,9 \pm 0,3$. Ceci est important car l'utilisation des sondes de pHi avec les spermatozoïdes se heurte au problème de la compartimentation importante de

cette cellule. En effet, les spermatozoïdes présentent un faible volume cytoplasmique en comparaison duquel le volume occupé par les mitochondries n'est pas négligeable. De plus, ils possèdent une vésicule acrosomique importante dont le pH interne est acide.

Les deux sondes indiquent qu'une relation quasi-linéaire existe entre le pHi et le pH externe.

Cette étude ne montre pas d'effet significatif du HFF et du 17 β -oestradiol sur le pHi des spermatozoïdes lavés. Par contre, la progestérone induit une augmentation du pHi de spermatozoïdes.

On peut retenir de cette étude, que (i) le pHi de spermatozoïdes après Percoll est légèrement inférieur de 0,2 unité à celui des spermatozoïdes simplement lavés, (ii) que le fluide folliculaire n'agit pas sur les spermatozoïdes par un effet rapide sur le pHi.

De même, il ne semble pas qu'il y ait de relation entre l'augmentation du calcium intracellulaire et le pHi des spermatozoïdes sous l'effet de la progestérone.

Le fait de pouvoir mesurer maintenant le pHi des spermatozoïdes humains de façon fiable et répétitive, devrait nous permettre son évaluation en cas d'asthénospermie, car on oublie souvent que le pHi avec le calcium intracellulaire et l'AMPc est l'un des facteurs importants qui régulent la mobilité des spermatozoïdes.

•••

Prévalence substantielle de microdélétions du chromosome Y dans les azoospermies et oligospermies idiopathiques

NAIMABADI H, HUANG V, YEN P, SUBBARAO MN, BHASIN D, BANAAG L, NASEERUDDIN S, DE KRETSER DM, BAKER HWG, McLACHLAN RI, LOVELAND KA, BHASIN S

Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine, Charles R Drew University of Medicine and Science King-Drew Medical Center Los Angeles California 90059, USA ; the Division of Medical Genetics Harbor-University of California-Los Angeles Medical Center, Torrance California 00000 USA ; and the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Melbourne, and Institute of Reproduction and Development Monash University, Melbourne, Australia.

J. Clin. Endocrinol. Metab 1996 : 81 : 1347-1352

On considère que des gènes du bras long du chromosome Y (Yq), en particulier de l'intervalle 6, jouent un rôle fondamental dans la spermatogénèse. Des délétions cytogénétiquement visibles de cette région sont associées à des azoospermies, elles se révèlent toutefois relativement rares. L'hypothèse de l'existence de microdélétions du bras long du chromosome Y dans une proportion importante de cas d'infertilité masculine a été avancée (Reijo et al. 1995). L'objectif de la présente étude est de valider une stratégie basée sur l'utilisation de sondes reconnaissant des sites de topographie déterminée sur le chromosome Y, pour déterminer la proportion de cas avec microdélétion du bras long du chromosome Y chez les patients présentant une azoospermie ou une oligospermie sévère idiopathique.

L'ADN génomique a été extrait chez 16 hommes normaux fertiles, 7 femmes normales fertiles, 60 hommes infertiles (50 azoospermies ; 10 oligospermies sévères sans cause reconnaissable d'infertilité) et 15 patients porteurs d'ichthyose lié à l'X. Les amorces pour PCR de 26 sites de topographie connue sur l'intervalle 6 du chromosome Y ont été synthétisées. Aucune séquence n'a été simplifiée chez les femmes, ce qui prouve la spécificité des sondes du chromosome Y. Aucune microdélétion n'a été mise en évidence chez les hommes normaux fertiles ou chez les patients présentant une ichthyose. Sur les 60 patients infertiles étudiés, une au moins des 26 séquences n'a pu être amplifiée, ce qui indique une microdélétion, chez 11 patients (18% ; 10 azoospermies et 1 oligospermie). Il est intéressant de noter que 4 des 11 patients ont des microdélétions en dehors de la région où le gène DAZ (deleted in azoospermia) a été cloné (Reijo et al. 1995). Chez 3 sujets, la présence de la microdélétion a été vérifiée par Southern blot, en utilisant les produits de PCR correspondant à la délétion comme sonde. Ces résultats suggèrent une prévalence élevée (18%) de microdélétion du bras long du chromosome Y dans les azoospermies et oligospermies sévères idiopathiques. La localisation physique de ces microdélétions conforte dans l'idée que un ou plusieurs gène(s) situé(s) dans l'intervalle 6 du bras long du chromosome Y jouent un rôle important dans la spermatogénèse. La présence de délétions qui ne recouvrent pas le gène DAZ suggère que d'autres gènes que DAZ peuvent être impliqués dans la physiopathologie d'une partie des infertilités masculines.

Référence

REIJO R., LEE T.Y., ALAGAPPAN R., BROWN L.G., ROSENBERG M., ROZEN S., JAFFE T., STRAUS D., HOVATTA O., DELACHAPPELLE A., SILBER S., PAGE D.C. : Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat. Genet.* 1995, 10 : 383-393.

Commentaire (H. Lejeune)

Cette étude confirme l'existence d'un pourcentage appréciable (ici 18%) de microdélétions du bras long du chromosome Y dans les troubles sévères de la spermatogénèse d'allure idiopathique.

Si l'absence de microdélétion chez les hommes fertiles évoque fortement la responsabilité des microdélétions dans les troubles de la spermatogénèse, il faut reconnaître que la preuve formelle de la relation causale n'a pas été apportée. La découverte dans les microdélétions du bras long du chromosome Y, d'un cadre ouvert de lecture (Reijo et al. 1995) a permis d'évoquer la responsabilité du gène appelé DAZ, dans les troubles de la spermatogénèse. Pour 4 patients étudiés ici, les sites entourant le gène DAZ sont présents, ce qui suggère que le gène DAZ est présent chez ces sujets. Ceci fait évoquer que d'autres gènes de la région soient en cause dans le trouble de la spermatogénèse. On remarque néanmoins que la preuve directe de la présence et de l'expression de DAZ n'est pas donnée et ce ne serait pas la première fois que des microdélétions multiples ou des remaniements complexes viennent compliquer les interprétations des résultats des méthodes indirectes d'exploration du génome. On a ainsi assisté, il y a quelques années, à une suite de publications contradictoires en ce qui concerne l'identification du gène responsable de la différenciation sexuelle masculine (SRY), situé sur l'autre bras du même chromosome Y. Des recherches sont encore nécessaires pour identifier les gènes en cause dans les troubles de la spermatogénèse, pour comprendre la régulation de leur expression et leur mode d'action dans la mise en place et le déroulement de la spermatogénèse physiologique.

Un élément important à considérer est que l'un des patients porteurs d'une microdélétion présente une oligospermie et pourrait ainsi bénéficier d'une microinjection avec les spermatozoïdes éjaculés (sans même que l'on ait à recourir à la recherche de spermatozoïdes testiculaires). Ce fait est confirmé par une autre publication signée

par certains des auteurs de l'article précédemment cité (Reijo et al. 1995).

•••

Oligospermies sévères dues à des délétions du gène du facteur d'azoospermie (AZF) sur le chromosome Y

REIJO R., ALAGAPPAN R.K., PATRIZIO P., PAGE D.C.
Howard Hughes Medical Institute, Whitehead Institute and Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts and Male Infertility Service, Fertility Center of San Antonio, Texas, USA

Lancet 1996, 347 : 1290-1293.

Ce travail fait suite à la publication (Reijo et al. 1995) démontrant qu'environ 13% des azoospermies non obstructives étaient causées par une délétion d'AZF (azoospermia factor), un gène ou un complexe de gènes normalement situé sur le bras long du chromosome Y. Les oligospermies sont nettement plus fréquentes que les azoospermies mais peu de choses sont connues sur leur éventuelle origine génétique. Ce travail cherche à déterminer si des oligospermies sévères peuvent être dues à des délétions d'AZF et si l'on retrouve les délétions dans les spermatozoïdes.

La présence de 118 sondes de localisation connue sur le chromosome Y a été recherchée dans l'ADN leucocytaire de 35 hommes infertiles consultant pour infertilité et présentant une oligoasthénospermie sévère. Une microdélétion du chromosome Y a été détectée dans l'ADN leucocytaire chez 2 patients dont la concentration de spermatozoïdes se situe entre 40 000 et 100 000/ml, la mobilité entre 20 et 40% et le pourcentage de formes normales entre 10 et 25%. Les délétions se situent dans les mêmes zones que celles détectées chez les sujets azoospermiques précédemment étudiés, elles incluent le gène DAZ. La délétion a été recherchée mais n'a pas été trouvée dans l'ADN leucocytaire des pères des patients. Pour l'un des patients, la mutation a été recherchée et effectivement trouvée dans l'ADN des spermatozoïdes, identique à la délétion présente dans l'ADN leucocytaire.

Les microdélétions du chromosome Y sont donc survenues de novo chez ces patients, ce qui sug-

gère leur responsabilité dans l'oligospermie sévère. Il apparaît ainsi que l'absence d'AZF n'est pas absolument incompatible avec une certaine spermatogénèse même si elle est réduite et, d'autre part, que la microdéletion se retrouve dans les spermatozoïdes. Comme la microinjection permet d'obtenir des enfants en cas d'oligospermie même sévère, des microdéletions d'AZF pourraient ainsi être transmises et induire une infertilité chez les garçons. Ainsi, il paraît utile de pouvoir réaliser une analyse de l'ADN du chromosome Y et un conseil génétique avant de débiter les microinjections pour oligospermie sévère.

Référence

DUMUR V., GERVAIS R., RIGOT J.M., LAFITTE J.J., MANOUVIER S., BISERTE J., MAZEMAN E., ROUSSEL P. : Abnormal distribution of CF Δ F508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens. *Lancet* 1990336 ; 512.

Commentaires (H. Lejeune)

L'étude initiale (Reijo et al. 1995, cf commentaire dans Andrologie 1996 ; 6 : 118-9) avait permis de noter l'intensité variable des altérations histologiques dans les biopsies testiculaires des sujets présentant une azoospermie et une microdéletion du chromosome Y. Certaines biopsies permettaient d'observer des tubules contenant des formes allongées. Il était ainsi logique de penser que dans certains cas de microdéletion, une spermatogénèse à minima ait lieu dans des territoires suffisants pour que le spermogramme permette de trouver quelques dizaines de milliers de spermatozoïdes.

La présence de la microdéletion dans l'ADN des spermatozoïdes élimine les hypothèses d'une spermatogénèse ne comportant que des spermatozoïdes non porteurs de chromosome Y (23, X ... ou autres) ou d'un état de mosaïcisme avec des clones de cellules germinales non porteurs de la microdéletion. Une certaine spermatogénèse apparaît possible malgré l'absence d'une partie non négligeable de la région de l'AZF (43 et 44 des 118 sites recherchés sont absents chez les sujets oligospermiques étudiés ici). Les raisons de l'hétérogénéité des atteintes histologiques (et spermologiques) n'apparaît pas clairement, l'étendue des microdéletions n'est pas corrélée à l'intensité de l'altération de la spermatogénèse qui peut revêtir les formes de "Sertoli-cell-only syndrome", d'arrêt de maturation ou d'hypospermatogénèse permettant focalement la production de spermatozoïdes.

L'anomalie génétique étant portée par le chromosome Y et se retrouvant dans le génome des spermatozoïdes, si des grossesses sont obtenues, les enfants masculins seront, à priori, porteurs de la microdéletion. Bien que l'expression phénotypique d'une même anomalie génétique puisse être variable d'un individu à l'autre, on peut légitimement craindre pour eux un risque majeur de présenter un trouble sévère de la spermatogénèse proche de celui de leur père. On n'a pas actuellement d'argument pour penser qu'il puisse y avoir des expressions phénotypiques plus graves des microdéletions du chromosome Y. L'exemple du gène CFTR nous rend toutefois prudent. Il est vrai que sa localisation autosomique fait intervenir la femme, néanmoins, si la relation entre agénésie déférentielle et mutation du gène CFTR n'avait pas été mise en évidence (Dumur et al. 1990), un certain nombre d'enfants porteurs de mucoviscidose à forme pulmonaire auraient certainement vu le jour, suite à des programmes d'ICSI ou de FIV avec spermatozoïdes épидидymaires pour agénésie déférentielle.

Ainsi, l'origine génomique de certaines stérilités et le développement de thérapeutiques de plus en plus efficaces ouvrent de nouveaux champs de réflexion et de recherche sur le problème de la transmission des anomalies génétiques responsables de stérilité. Ces aspects seront largement développés au cours du prochain congrès de la SALF à Nancy, d'une part, lors de la journée thématique "Spermatogénèse, les nouveaux débats" (Vendredi 13 Décembre 1996) et d'autre part, au cours de la table ronde "l'ICSI modifie-t-elle l'approche diagnostique et thérapeutique de l'azoospermie ?" (Samedi 14 Décembre 1996).

•••

Le centriole du spermatozoïde : transmission, réplication et maintien chez l'embryon au début du développement

A.H. SATHANANTHAN*, S.S. RATNAM, S.C. NG, J.J. TARIN, L. GIANAROLI, A. TROUNSON

*Faculty of Health Sciences, La Trane University, Lockef Bag 1, Carlton, Victoria 3053, Australia.

Human Reproduction, 11, n° 2, 345-356, 1996.

En 1887, Th. Boveri émit pour la première fois l'hypothèse de l'origine paternelle du centrosome chez l'oursin. Cette hypothèse a été confirmée,

pour l'espèce humaine en 1991 par Sathananthan, alors qu'en 1985, Schaten avait montré que chez la souris, le fuseau de division de l'œuf fécondé est constitué à partir du centrosome maternel.

La présente étude, utilisant la microscopie électronique à transmission, suit l'évolution du centriole du spermatozoïde humain, de la fécondation jusqu'au stade blastocyste.

Le centriole proximal introduit avec le spermatozoïde reste attaché au pronucleus mâle en formation. Il se dédouble ensuite en deux centrioles et constitue un spermaster. Une duplication forme les diplosomes de chaque pôle du fuseau de division. Les centrioles d'origine paternelle sont retrouvés aux sommets des fuseaux de division jusqu'au stade blastocyste.

Les auteurs concluent en affirmant que le centriole proximal du spermatozoïde est l'ancêtre de tous les centrioles des cellules somatiques fœtales et adultes. Ils suggèrent que des anomalies de structure du centriole du spermatozoïde pourraient être responsables de défauts de clivage de l'œuf en développement.

Commentaires (J.C. CZYBA)

Il s'agit d'une étude très rigoureuse portant sur 127 embryons, di ou triploïdes, à différentes étapes de la première semaine. La plupart de ces embryons provenaient de Singapour ou de Bologne avec «l'approbation éthique des institutions concernées». Il semble bien que le travail sur les embryons diploïdes n'aurait pas été possible en France, compte tenu des dispositions de la loi de 1994.

A.H. Sathananthan, l'auteur principal, s'attache depuis 1991 à démontrer que les centrioles de l'embryon proviennent tous du centriole proximal du spermatozoïde. Ses conclusions sont confirmées chez l'humain, par Simerly et al. (1995) qui recourent à l'immunocytochimie. Cependant, personne n'a jusqu'à présent infirmé les observations de Schater et al. qui ont montré en 1985 que chez la souris les fuseaux de division se forment à partir de centrioles maternels.

Le recours à la biologie moléculaire doit permettre prochainement de mieux préciser les rôles respectifs du matériel centriolaire et péri-centriolaire d'origine paternelle et maternelle.

•••

CONTRACEPTION ENDOCRINOLOGIE

Efficacités contraceptives de l'azoospermie et de l'oligozoospermie induites par la testostérone chez des hommes normaux

WORLD HEALTH ORGANIZATION : TASK FORCE OF
METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY

OMS, Genève

Fertility and Sterility 1996 ; 65 : 821-829

1. Introduction

Dans une première étude multicentrique de l'OMS (1990), 70% des volontaires étaient devenus azoospermiques avec un traitement à la testostérone. La présente étude a pour but d'apprécier l'efficacité contraceptive d'hommes rendus soit azoospermiques soit oligozoospermiques sévères par des injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone (ET) 200 mg.

2. Matériel et Méthodes

L'étude a concerné 399 hommes vivant en relation de couple stable, et n'ayant pas de problèmes de fertilité. La phase suppressive commençait à la première injection IM de 200 mg d'ET. Au bout de 6 mois, les sujets pour lesquels la numération n'était pas tombée en-dessous de 3 millions / ml étaient considérés comme « non-supprimeurs » et exclus de l'étude. La phase d'efficacité (portant sur 12 mois) commençait au bout de 3 spermogrammes significatifs (espacés de 2 semaines), toute contraception féminine étant alors stoppée. Les taux de grossesses ont été exprimés par « années-personnes » (a-p), le protocole devant être stoppé si le seuil excédait 12 pour 100 a-p.

3. Résultats

a) *Efficacité* : 399 volontaires, dont 343 avaient une fécondité prouvée, ont participé à l'étude en provenance de 15 centres : 6 en Asie, 9 en Europe et Australie. Les temps médians pour atteindre le seuil de 3 millions / ml, puis l'azoospermie, ont été respectivement de 68 et 100 jours. Sur 357 hommes ayant achevé la phase suppressive, 8 (tous d'origine européenne) n'ont pu atteindre le seuil fixé à 3 millions / ml

(2,2%). Les 349 sujets « répondeurs » se répartissaient ainsi : 268 azoospermies « stables » (77%) ; 35 n'ayant jamais atteint l'azoospermie (10%) ; 46 fluctuant entre azoospermie et oligozoospermie (13%). La proportion d'azoospermies était plus forte chez les asiatiques (95% vs 68% - $p < 0,001$).

b) *Grossesses* : 4 grossesses sont survenues au cours de la phase d'efficacité, correspondant à un taux de 8,1 grossesses pour 100 a-p dans le groupe des oligozoospermiques. En considérant l'ensemble du groupe, c'est-à-dire en incluant les azoospermiques, ce taux chute à 1,4 / 100 a-p.

c) *Récupération* : Les temps moyens pour atteindre le seuil de 20 millions / ml, puis les concentrations initiales, ont été respectivement de 105 et 203 jours. Les grossesses apparues en cours de traitement et pendant la phase de récupération ont abouti à des naissances d'enfants normaux. Il n'a été observé que des perturbations mineures des paramètres métaboliques en cours de traitement (Rapport HDL / VDL diminué de 5% environ, triglycérides augmentant progressivement : 13% à 6 mois, 25% à 12 mois).

3. Discussion

Cette étude démontre la faisabilité d'une contraception hormonale masculine puisque 98% des hommes ont été considérés comme « répondeurs » par rapport au seuil fixé. Elle en montre également les limites, puisque certains hommes sont réfractaires au traitement, la proportion étant plus importante chez les Caucasiens. Enfin, elle nécessite des injections hebdomadaires, ce qui représente une contrainte non négligeable.

Le taux global de grossesses (1,4 / 100 a-p) est comparable à celui observé en contraception hormonale féminine orale (3 / 100 a-p), et est inférieur à ceux relevés avec le préservatif (12 / 100 a-p) et la méthode du retrait (18 / 100 a-p). Les risques aux niveaux cardio-vasculaire et prostatique paraissent faibles mais ne peuvent être précisés que par une surveillance à long terme.

La méthode serait plus acceptable avec une forme différente d'androgènes, à effets prolongés comme le buciclate de testostérone, des implants, ou des microsphères, éventuellement associés à des progestatifs ou à des antagonistes du GnRH.

Commentaires (JF GUERIN)

En matière de contraception masculine, asiatiques et européens ne sont pas à égalité, dommage pour ces derniers ! Cette deuxième partie de l'étude OMS est très intéressante, car elle permet enfin de chiffrer le risque réel de grossesse chez des hommes rendus certes sévèrement oligozoospermiques, mais à partir d'une spermatogénèse fonctionnant normalement. Les auteurs ont bien souligné la contrainte représentée par des injections hebdomadaires (surtout dans nos pays où la notion de « confort » d'une méthode thérapeutique, quelle que soit sa nature, apparaît très importante). On peut regretter l'absence de motivation des firmes pharmaceutiques, qui ne voient pas dans la contraception masculine un débouché rentable. Alors que des formes et combinaisons multiples d'oestro-progestatifs sont chaque année mises sur le marché de la contraception féminine, son homologue masculin doit se satisfaire d'un produit apparu en France ... en 1955 !

•••

Abus de stéroïdes anabolisants par les adeptes du bodybuilding et hypofertilité masculine

F.H. LOYD, P. POWELL, A.P. MURDOCH

Centre de Médecine de la Reproduction, Royal Victoria Infirmary et Département d'Urologie, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, U.K.

BMJ, 1996, 313, 100-1.

Les auteurs rappellent que les effets contraceptifs des stéroïdes anabolisants utilisés à fortes doses par les sportifs sont maintenant bien connus. Illustrant leur propos par cinq cas cliniques, ils appellent cependant l'attention sur les cas particuliers des adeptes du bodybuilding dont beaucoup ont recours aux stéroïdes et sont par conséquent susceptibles de fréquenter les consultations de stérilité.

Plusieurs points sont soulignés :

- Les utilisateurs peuvent absorber des stéroïdes divers pendant plusieurs années et à fortes doses.
- Ils n'ont en général pas reçu d'informations sur les risques des androgènes.

- La restauration de la spermatogénèse, habituelle après l'arrêt de la consommation, peut demander un délai d'une année.
- En raison de son ignorance, le patient consultant pour infertilité ne fait habituellement pas état de sa consommation de stéroïdes. Le médecin peu suspicieux risque d'être tenté par le diagnostic de stérilité idiopathique et de proposer une assistance médicale à la procréation avec éventuellement recours à un don de sperme.

En conclusion, les auteurs recommandent aux médecins de penser aux stéroïdes anabolisants en présence d'un jeune patient à la musculature bien développée et avec des petits testicules et d'orienter leurs questions en conséquence. (J.C.CZYBA)

•••

Régulation AMPc indépendante du calcium cytosolique des cellules de Sertoli

E. GORCZYNSKA, J. SPALIVIERO AND
D.J. HANDELSMAN.

Endocrinology 137, 2617-2625, 1996.

Le rôle principal des cellules de Sertoli est de réguler la spermatogénèse. Ces cellules sont, elles-mêmes, régulées essentiellement par la FSH et la testostérone. Récemment, il a été montré que le calcium agit comme messenger secondaire en plus de la voie qui passe par l'AMP cyclique (AMPc).

Un certain nombre d'études ont été réalisées sur la relation entre l'AMPc et le calcium dans la médiation de la transduction du signal apporté par la FSH dans des cellules de Sertoli fraîchement isolées en montrant que la relation entre FSH et le calcium passait par l'AMPc. Néanmoins, il a été aussi montré qu'il existait une voie mineure allant de FSH au calcium cytosolique et qui n'impliquait pas l'AMPc, en particulier l'élévation du calcium par FSH apparaît comme étant dépendante de la disponibilité en calcium extracellulaire. Une grande proportion du calcium participant à l'élévation de ce cation sous l'influence de l'AMPc provient du pool calcique intracellulaire. On a donc soulevé la possibilité que, à côté de la cascade passant par

l'AMPc, une autre cascade impliquant le phosphatidyl inositol et indépendante de l'AMPc entraînait une élévation du calcium cytosolique. Pour mieux comprendre ce mécanisme régulateur, les auteurs ont étudié la réponse calcique à l'angiotensine II (AII) et à la vasopressine qui sont des agents paracrines dont on sait que l'action ne passe pas par l'AMPc et qui entraînent la production de PiP2 par l'AMPc qui, à son tour, permet le relargage du calcium à partir du stock intracellulaire. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'AMPc après stimulation par angiotensine II, vasopressine, PGF2a ou ANF.

Alors que l'AII et la vasopressine provoquent une élévation du calcium cytosolique du niveau basal de $81,4 \pm 4$ jusqu'à $142,5 \pm 18$ et $154,4 \pm 1$ nM respectivement, PGF2a a seulement un effet minime (98 ± 5 nM) et l'ANF n'a pas d'effet du tout ($86,6 \pm 9$ nM).

Les effets de AII sur les modifications du calcium sont inhibés par l'antagoniste du récepteur AT2 mais non par AT1 indiquant la présence au niveau des cellules de Sertoli, d'un récepteur AII AT2. De même, l'élévation de calcium provoquée par la vasopressine a été bloquée par l'antagoniste du récepteur V1 mais non par V2 indiquant la présence de récepteurs de sous-type V1 dans ces cellules. La déplétion en calcium extracellulaire ou le blocage des canaux calciques n'inhibe pas l'élévation du calcium due à AII et à la vasopressine suggérant l'implication de calcium intracellulaire. La thapsigargine augmente le taux basal cytosolique jusqu'à 137 ± 10 nM. Cette étude indique que l'homéostasie calcique des cellules de Sertoli peut être aussi régulée par un mécanisme AMPc indépendant ; de plus, ces recherches montrent que l'angiotensine et la vasopressine peuvent être des régulateurs paracrines importants des fonctions sertoliennes ainsi que cela avait déjà été démontré ultérieurement (M. DROSDOWSKY).

•••

Augmentation de l'incidence du cancer du testicule dans six pays européens : un phénomène lié à l'année de naissance

R. BERGSTROM, O. AKRE, O. ADAMI, A. EKBOM, T. HAKULINEN, M. MOHNER, W. ZATONSKI, H. STORM, S. TRETTE, L. TEPPPO

Journal of the National Cancer Institute, V.88, n°11, 1996, 727-733

L'augmentation rapide de l'incidence du cancer du testicule a déjà été notée dans les pays occidentaux qui disposent de registres du cancer pour une période suffisamment longue. Les auteurs ont voulu étudier la distribution de cette augmentation en fonction de l'âge, du temps, des populations à risque et de la géographie. Ils ont étudié 30.908 cas de cancer enregistrés de 1945 à 1989 dans 6 pays : Suède, Finlande, Norvège, Danemark, Pologne, ex-RDA.

Le diagnostic a été établi chez des hommes âgés de 20 à 84 ans.

Résultats : Pour la période étudiée l'incidence du cancer du testicule augmente annuellement dans chacun des 6 pays de 2,3% (Suède) à 5,2% (ex Allemagne de l'Est).

La date de naissance est un déterminant plus fort que le calendrier pour chacune des 6 populations. Peu de variations ont été observées pour les hommes nés entre 1880 et 1920 ; le risque a commencé à augmenter à partir de 1920. Chez les hommes nés entre 1930 et 1945 au Danemark, en Suède et en Norvège, la tendance à l'augmentation a été interrompue. Après 1945 une augmentation continue du risque a été observée dans les 6 populations.

Le risque relatif pour les hommes nés en 1965, par rapport à ceux nés en 1905 pris comme groupe de référence, varie de 3,9% en Suède à 11,4% dans l'ex Allemagne de l'Est. L'augmentation est forte et ininterrompue en Allemagne de l'Est, Finlande et Pologne, plus faible dans les 3 autres pays.

En conclusion les auteurs émettent l'hypothèse d'une action précoce (période périnatale ou in utero) du ou des facteurs cancérigènes qui restent à identifier.

Références

1. ADAMI H.O., BERGSTROM R., MOHNER M. et al. : Testicular cancer in nine Northern European countries, *International Journal of Cancer*, 1994, 59, 33-38.
2. VIERULA M., NIEMI M., KEISKI A., SAARANEN M., SAARIKOSKI S., SUOMINEN J. : High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Internat. J. Andr.*, 1996, 19, 11-17.

Commentaires (J.C.CZYBA)

Ce travail appelle une vaste enquête épidémiologique dans d'autres pays. Rappelons les vicissitudes historiques et géographiques de la spermatogenèse, fréquemment discutées depuis la méta-analyse de Carlsen (1992) et dont certains soulignent la coïncidence avec l'augmentation des cancers du testicule en évoquant des altérations produites in utero.

L'établissement d'un tel parallèle n'est pas sans risque. Par exemple, notons que les auteurs de l'article ci-dessus avaient montré en 1994 [1] que l'incidence du cancer du testicule est beaucoup plus basse en Finlande qu'au Danemark, en Norvège et en Suède. En 1996 ils constatent que l'augmentation annuelle du cancer du testicule est plus forte en Finlande qu'au Danemark, en Norvège et en Suède. Toujours en 1996, Vierula et al [2] rapportent que la production de spermatozoïdes par les Finlandais est excellente et n'a pas varié entre 1967 et 1994.

•••

SEXUALITE

Traitement topique des dysfonctions érectiles : essai randomisé en double aveugle avec placebo d'une crème contenant de l'aminophylline, de l'isosorbidedinitrate et du co-dergocrine mexylate

A. GOMA, M. SHALABY, M. OSMAN, M. EISSA, A. EIZAT, M. MAHMOUD, N. MIKHAIL

Départements de Pharmacologie, Urologie, Neurologie et Médecine Communautaire. Faculté de Médecine de l'Université d'Asiut, Egypte

BMJ, Vol. 312, 15 juin 1996, 1512-1514.

1. Introduction

Les injections intracaverneuses d'agents vasoactifs représentent actuellement le traitement pharmacologique courant de la plupart des dysfonctions érectiles. Ces agents induisent ou facilitent l'érection et ne sont pas dépourvus d'inconvénients et d'effets secondaires.

Peu d'études ont jusqu'à présent été entreprises sur les vasodilatateurs agissant après application sur la peau. Elles concernent essentiellement la trinitrine ou le minoxidil ; la plupart des résultats obtenus sont peu convaincants et la trinitrine est souvent à l'origine de migraine.

2. Sujets et méthodes

Nous avons étudié 36 hommes d'âge moyen 48 ans (31-65) présentant des dysfonctions érectiles depuis, en moyenne, 39 mois (31-65). Les dysfonctions étaient associées à des histoires médicales diverses (diabète, hypertension, anxiété, dépression, chirurgie).

Deux crèmes d'aspect identique ont été préparées :

- L'une associant : aminophylline 3%, co-dergocrine mexylate 0,05%, isosorbidedinitrate 0,25%.
- L'autre, le placebo, constituée d'un simple gel lubrifiant.

Deux groupes homogènes de 18 patients ont été constitués. La première semaine le groupe 1 a reçu la crème active, le groupe 2 le placebo. La

deuxième semaine le groupe 1 a reçu le placebo, le groupe 2 la crème active. Chaque dose quotidienne correspondait à 2g de crème à appliquer en couche mince sur la verge.

La tumescence pénienne et le flux artériel ont été mesurés en laboratoire avant et après chaque semaine d'essai, sans stimulation érotique.

Les patients faisaient part de leur expérience à la fin de chaque semaine en répondant à un questionnaire évaluant la réponse érectile, la satisfaction du patient et les effets secondaires.

3. Résultats

Les mesures en laboratoire ont montré une forte augmentation du flux artériel pénien : de 0,06 m/s avant le traitement à 0,25 m/s après le traitement actif et 0,08 après le placebo. Le traitement actif a provoqué une tumescence chez 24 patients mais aucune érection complète.

Après application de la crème active, 21 patients ont obtenu une érection complète permettant rapport sexuel, orgasme et éjaculation, contre 3 après placebo (tous les 3 impuissants psychogènes).

La crème active a été plus efficace dans les impuissances psychogènes que dans les autres cas.

Aucun cas d'érection prolongée ou de priapisme et aucun effet secondaire n'ont été rapportés.

4. Discussion

Le traitement par la crème active a provoqué une tumescence chez 24 des 36 patients et permis l'obtention de l'érection complète chez 21 d'entre eux lorsque la crème a été appliquée avant un rapport sexuel.

Les 3 médicaments utilisés combinent leurs actions différentes.

L'aminophylline libre de la théophylline après avoir traversé la peau. La théophylline agit comme la propavérine en inhibant l'action de la phosphodiesterase sur l'AMPc ce qui favorise le relâchement des fibres lisses des corps caverneux.

L'isosorbide dinitrate délivre de l'oxyde d'azote qui active la formation de GMPc (Guanosine monophosphate) qui provoque le relâchement des fibres lisses.

La co-dergocrine mexylate qui contient de la dihydroergodisstine agit en bloquant les récepteurs α .

Commentaires (J.C. CZYBA)

Les auteurs proposent une crème d'application externe qui provoque une tumescence notable chez 66% des patients atteints de dysfonction érectile. La tumescence sert en quelque sorte de base au développement d'une érection complète sous l'influence de stimulations érotiques. Cette crème associe 3 vasodilatateurs à faibles doses. Les auteurs insistent sur l'absence d'effets secondaires et, tout en convenant de la nécessité de nouvelles études, proposent de recourir à leur traitement avant d'envisager les injections intracaverneuses.

Il est fréquent, depuis longtemps, que les premières publications sur les effets d'un traitement de l'impuissance, quel qu'il soit, fassent état de résultats positifs de l'ordre de 60%. Cependant, nous sommes ici devant une recherche correctement conduite au point d'avoir convaincu les difficiles experts du BMJ.

De nombreux progrès ont été accomplis ces dernières années dans la connaissance de la physiologie et de la pharmacologie de l'érection. Après la révolution des injections intracaverneuses, il faut s'attendre à de nouvelles propositions. Dans les prochains mois il sera beaucoup question du Sildemafil (Viergra), un inhibiteur de phosphodiesterase de type 5 (GMPc spécifique) agissant donc à la façon de la papavérine et de la théophylline. Cette nouvelle molécule a été récemment présentée par Pfizer à Orlando au 91^{ème} Congrès annuel de l'American Urological Association ; elle présente la particularité très intéressante d'être active per os.

Les premiers essais ont permis d'obtenir des résultats spectaculaires. Les érections sont obtenues chez 65% des patients à la dose de 10 mg/j, 79% pour 25 mg et 89% pour 50 mg, contre 38% dans le groupe placebo ; quelques effets secondaires indésirables sont cependant notés. Une étude internationale est actuellement en cours ; elle porte sur 2500 individus. L'enjeu est considérable. Depuis certainement la préhistoire, la moitié mâle de l'humanité est en quête de l'aphrodisiaque dont l'ingestion permettrait de restaurer l'érection ou d'en augmenter la fréquence. La demande est toujours pressante, les produits offerts se distinguent difficilement du placebo, il est donc facile d'imaginer tout l'intérêt commercial d'une molécule brevetée réellement efficace.

•••