

© SALF et Springer-Verlag France 2009

Fertilité – contraceptions mâles

Publications récentes ou à paraître/agences de presse internationales.

Contraception – données animales

Les adénylcyclases : des cibles potentielles pour la contraception mâle

Capturing adenyl cyclases as potential drug targets

Pierre S, Eschenhagen T, Geisslinger G, Scholich K (2009) Nat Rev Drug Discov 8(4):321–35

L'AMP-cyclique est un second messager intracellulaire important. Il est généré chez les mammifères par le biais de neuf adénylcyclases membranaires et d'une adénylcyclase soluble. Chacune de ces enzymes présente des profils d'expression et de régulation particuliers. Bien que de nombreuses substances inhibent ou, au contraire, stimulent l'activité des adénylcyclases via leurs récepteurs spécifiques couplés aux protéines G (c'est le cas par exemple des récepteurs aux opioïdes ou des récepteurs bêta-adrénergiques), les adénylcyclases n'ont, à ce jour, pas été ciblées en tant que telles. Sur les dix dernières années, des études entreprises sur les fonctions physiologiques des différentes isoformes d'adénylcyclases de mammifères et le développement d'inhibiteurs et d'activateurs spécifiques ont permis d'envisager que les adénylcyclases pourraient être des cibles pertinentes. Dans cet article, les potentialités thérapeutiques de certains composés sélectifs d'adénylcyclases sont discutées que ce soit, par exemple, dans les aspects cliniques des désordres neurodégénératifs, l'asthme et la contraception mâle.

Fertilité – données animales

Les expositions aux micro-ondes affectent le système reproducteur des rats mâles

Microwave exposure affecting reproductive system in male rats

Kesari KK, Behari J (2009) Appl Biochem Biotechnol [ahead of print]

Cette étude présente les effets d'une exposition à des ondes électromagnétiques (50 Ghz) sur le système reproducteur de

rats mâles de la souche Wistar. Les animaux âgés de 60 jours ont été divisés en deux groupes : un groupe témoin non exposé et un groupe expérimental exposé aux micro-ondes. Durant l'exposition (2 heures par jour pendant 45 jours), les rats étaient confinés dans une cage en plexiglas ventilée. Après la dernière exposition, les rats ont été sacrifiés et les spermatozoïdes collectés. Les analyses ont porté sur l'évaluation des enzymes antioxydantes (SOD, catalase et GPx), des histones-kinases, de l'apoptose et du cycle cellulaire. Les résultats montrent, dans le groupe exposé, une diminution significative de l'activité SOD et GPx, alors que l'activité catalase est, elle, significativement augmentée. En parallèle, les auteurs observent une diminution significative de l'activité histone-kinase dans le groupe exposé. L'apoptose germinale apparaît augmentée chez les animaux exposés. Les auteurs n'ont pas observé de différence dans les transitions G0/G1, mais une diminution de cellules en phase S est remarquée. Ces éléments suggèrent que les micro-ondes de ce type ont un impact significatif sur le système reproducteur des rats mâles, qui pourrait éventuellement conduire à des infertilités.

Le ciblage pharmacologique des canaux CatSper révèle leur importance dans le maintien de l'hyperactivation flagellaire

Pharmacological targeting of native CatSper channels reveals a required role in maintenance of sperm hyperactivation

Carlson AE, Burnett LA, del Camino D, et al. (2009) PLoS One 4(8): e6844

Les quatre canaux ioniques CatSper spécifiques des spermatozoïdes sont nécessaires pour la phase d'hyperactivation flagellaire des gamètes et leur mobilité. In vitro, pour des spermatozoïdes placés dans un milieu dépourvu de calcium extracellulaire, les ions sodium créent un courant au travers des canaux CatSper. Dans cet article, les auteurs montrent que l'on peut évaluer, dans des populations de spermatozoïdes, l'activité de ces canaux CatSper via l'utilisation d'une sonde $[Na^{+}](i)$ -SFBI. Dans un milieu dépourvu de calcium, on enregistre une augmentation du signal donné par la sonde SFBI, et cela seulement pour des spermatozoïdes de souris sauvages mais pas pour des spermatozoïdes provenant de souris mâles déficientes pour le canal CatSper2. L'utilisation d'agents qui bloquent les canaux ioniques CatSper annule aussi le signal Na-dépendant et l'hyperactivation

flagellaire reproduisant ainsi le phénotype des animaux déficients en CatSper. Appliqué à des spermatozoïdes en hyperactivation, l'inhibiteur de canaux CatSper provoque une perte rapide et réversible de l'activation flagellaire de façon similaire à ce qui se passe quand l'entrée de calcium, via les canaux CatSper, est interrompue lorsque l'on place les gamètes dans un milieu dépourvu de calcium. Ainsi, l'entrée de calcium qui accompagne l'ouverture des canaux CatSper soutient l'hyperactivation flagellaire. Ces résultats suggèrent qu'un ciblage pharmacologique des canaux CatSper peut être une stratégie contraceptive intéressante. La recherche d'agents bloquants sélectifs et à haute affinité de ces canaux CatSper est un prérequis.

La forme courte de la glutathion-peroxydase-4 est l'isoforme essentielle nécessaire à la survie et au fonctionnement des mitochondries des cellules somatiques

The short form glutathione-peroxidase 4 is the essential isoform required for survival and somatic mitochondrial functions

Liang H, Yoo S, Na R, et al. (2009) J Biol Chem [ahead of print]

Cet article confirme les travaux, publiés récemment en 2009 [Schneider et al. (2009) FASEB J 23: 3233–42] et antérieurement en 2005 [Conrad et al. (2005) Mol Cell Biol 25: 7637–44], et attestent que la forme longue de la GPx4 est d'expression testiculaire et que, quand son expression est compromise, les souris mâles deviennent infertiles.

Caractérisation du phénotype d'infertilité mâle chez la souris : comment tirer le plus d'informations possibles des modèles murins d'infertilité mâle ?

Phenotyping male infertility in the mouse: how to get the most out of a « non-performer »?

Borg CL, Wolski KM, Gibbs GM, O'Bryan MK (2009) Hum Reprod Update [ahead of print]

Des gamètes mâles fonctionnels sont produits à la suite de processus complexes prenant place dans le testicule et se poursuivant dans l'épididyme et les voies génitales femelles. Des déficiences dans l'une ou l'autre de ces étapes peuvent conduire à une infertilité mâle. La génération de modèles de souris transgéniques a souvent produit des phénotypes d'infertilité qui n'étaient pas attendus. Cette revue vise à guider

le biologiste dans son approche systématique de l'analyse d'un phénotype d'hypofertilité et/ou de stérilité mâle de façon à extraire le maximum d'information des modèles mutants générés.

La phosphoglycérate-kinase 2 (PGK2) est essentielle pour les fonctions du spermatozoïde et pour la fertilité mâle chez la souris

Phosphoglycerate-kinase 2 (PGK2) is essential for sperm function and male fertility in mice

Danshina PV, Geyer CB, Dai Q, et al. (2009) Biol Reprod [ahead of print]

La phosphoglycérate-kinase 2 (PGK2), une isozyme qui catalyse la première étape de production d'ATP lors de la glycolyse, est codée par un gène autosomique exprimé seulement durant la spermatogenèse. Il remplace le gène *PGK1* qui code pour l'isozyme ubiquitaire somatique, lequel est réprimé durant la spermiogenèse. L'invalidation ciblée de la PGK2 par recombinaison homologue élimine l'activité PGK dans la lignée germinale et conduit à une infertilité mâle sans toutefois bloquer la spermatogenèse. Le comportement de « monte », le poids des organes reproducteurs (testicules, épидидymes, vésicules séminales), l'histologie du testicule, le nombre de spermatozoïdes et l'ultrastructure des gamètes sont inchangés entre les mâles PGK2^{-/-} et les mâles témoins sauvages. Cependant, la mobilité des spermatozoïdes et les niveaux d'ATP sont réduits de façon importante chez les mâles déficients en PGK2. Les anomalies des gamètes sont légèrement moins sévères que celles rencontrées chez les souris mâles déficientes en glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDHS), l'isozyme spermatique qui catalyse l'étape précédant la PGK2 dans la voie glycolytique. À la différence des souris mâles déficientes en GAPDHS, les mâles PGK2^{-/-} donnent occasionnellement naissance à des souriceaux suggérant qu'il existe des voies alternatives qui peuvent compenser la déficience en PGK2.

Cette étude démontre que la PGK2 n'est pas requise pour l'accomplissement de la spermatogenèse mais, qu'en revanche, elle est importante pour la mobilité des spermatozoïdes et la fertilité mâle. En plus de confirmer l'importance de la voie glycolytique dans l'acquisition des fonctions des spermatozoïdes, ce travail met en lumière des caractéristiques phénotypiques particulières des souris mâles déficientes en PGK2 qui peuvent éclairer d'un jour nouveau la régulation du métabolisme des spermatozoïdes.

Fertilité – données humaines

Les antidépresseurs peuvent altérer la fertilité masculine

Antidepressants may harm male fertility

Extraction, Internet « newScientist life » septembre 2009

Les antidépresseurs pris par des millions d'hommes pourraient affecter leur fertilité en causant des dommages à l'ADN spermatique. En 2006, Peter Schlegel et Cigdem Tankirut du centre médical Cornell à New York ont rapporté que deux hommes ont vu leurs numérations de spermatozoïdes s'effondrer, alors qu'ils étaient sous traitement avec deux inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRCS), un médicament antidépresseur couramment prescrit dans le monde. Plus récemment, l'équipe de Schlegel a donné à 35 hommes en bonne santé pendant cinq semaines des doses d'un troisième IRCS dénommé paroxétine (commerciallement vendu, entre autres, sous le nom de Deroxat[®]) et a évalué leurs spermatozoïdes et les liquides séminaux de ces hommes traités avant et après quatre semaines de traitement. Les spermatozoïdes et les liquides séminaux de ces hommes traités semblent normaux en termes de nombre/volume, de mobilité et de morphologie. Cependant, en regardant de plus près le noyau spermatique via la méthode de TUNEL, qui permet d'évaluer le niveau de fragmentation de l'ADN, cette équipe a fait une observation troublante. En moyenne, la proportion de spermatozoïdes présentant un ADN fragmenté passe de 14 % avant traitement à 30 % après quatre semaines de traitement à la paroxétine. Dans la littérature, des niveaux similaires de fragmentation de l'ADN spermatique ont été liés à des problèmes de viabilité embryonnaire, lorsque de tels spermatozoïdes fécondent des ovules et dépassent les capacités de réparation de ces derniers.

Intégrité de la chromatine spermatique et marqueurs du stress oxydant

Markers of oxidative stress and sperm chromatin integrity

Agarwal A, Varghese AC, Sharma RK (2009) *Methods Mol Biol* 590: 377–402

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la quantité d'espèces activées de l'oxygène (EAO) produites et la capacité des cellules à recycler ces EAO. Le stress oxydant a été montré comme étant une cause majeure dans l'étiologie de l'infertilité masculine. Des niveaux élevés d'EAO sont dangereux et causent des dommages à l'ADN des spermatozoïdes. L'évaluation des dommages, dus à l'oxydation du

noyau spermatique, est donc très pertinente dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que l'ICSI. L'ICSI est une technique efficace pour pallier les infertilités masculines en ce sens qu'elle court-circuite la majorité des déficiences potentielles du tractus génital mâle. En dépit de résultats contradictoires dans la littérature, il existe actuellement assez d'arguments pour montrer que les dommages oxydatifs de l'ADN spermatique sont délétères pour le succès reproductif. En plus de l'effet sur la fertilité masculine, les dommages oxydatifs de l'ADN spermatique augmentent le risque de transmission à la descendance de désordres génétiques. La standardisation des protocoles pour l'évaluation des EAO, du statut antioxydant et des dommages à l'ADN, est très importante et devrait permettre leur introduction en pratique clinique. Les évaluations des EAO dans le liquide séminal et de l'étendue des atteintes de l'intégrité de l'ADN spermatique, particulièrement chez les hommes infertiles, doivent aider au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et améliorer le succès de l'AMP.

Un polymorphisme génétique touchant les glutathions-s-transférases M1 et T1 est retrouvé chez les hommes présentant une infertilité idiopathique

Glutathione-s-transferase M1 and T1 polymorphism in men with idiopathic infertility

Finotti AC, Costa E, Silva RC, et al. (2009) *Genet Mol Res* 8: 1093–8

L'infertilité masculine est un désordre qui a des causes multiples impliquant des facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent à perturber la spermatogenèse et/ou la maturation fonctionnelle des gamètes mâles. Les causes génétiques sont responsables d'environ 60 % des infertilités idiopathiques. Le polymorphisme génétique affectant les gènes de détoxication peut modifier leur expression ou la fonction des protéines correspondantes, perturbant en conséquence la biotransformation de composés toxiques pour la spermatogenèse. Les gènes *GSTM1* et *GSTT1* codent pour des enzymes (glutathions-s-transférases) qui sont essentielles dans les processus de détoxication de xénobiotiques endogènes ou exogènes facilitant ainsi leur excrétion. Dans cet article, les auteurs ont examiné le polymorphisme génétique rencontré sur ces deux gènes dans une cohorte de 233 hommes présentant une infertilité idiopathique. Les résultats montrent que des polymorphismes individuels des gènes *GSTM1* et *GSTT1* sont susceptibles d'être liés à une réduction de la qualité des gamètes et au développement d'une infertilité.

Contraception – données humaines

Nouvelles techniques dans le domaine de la contraception

New technologies in contraception

Rowlands S (2009) BJOG 116(2): 230–9

De nouvelles techniques, à la fois dans le domaine de la contraception réversible et de la stérilisation, sont décrites dans cet article. Cette revue rapporte les récentes avancées dans le développement de la contraception orale, de la contraception d'urgence, des contraceptifs injectés ou appliqués par voie transdermique, des anneaux vaginaux, des implants sous-cutanés, des dispositifs intra-utérins, des spermicides, etc. Cette revue couvre aussi les méthodes de stérilisation transcervicale chez la femme et les méthodes de stérilisation réversible chez l'homme. L'accent est porté sur les techniques, leur efficacité et innocuité. Une mention est faite des recherches concernant les vaccins contraceptifs et les méthodes hormonales masculines qui, jusqu'à ce jour, ont été assez décevants.

Note de l'auteur de la rubrique.

En complément de cet article ci-dessus, une très bonne revue centrée sur les récentes avancées dans le domaine de la contraception masculine a été récemment éditée :

Page ST, Amory JK, Bremner WJ (2008) Advances in male contraception. Endocr Rev 29(4): 465–93

À paraître

Compte rendu de congrès Aspects moléculaires de la fertilité mâle. Atelier international en andrologie moléculaire

Meeting report Molecular aspects of male fertility. International Workshop on molecular andrology

Krawetz SA, De Rooij DG, Hedger MP (2009) EMBO reports

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