

Analyse d'articles

Articles reviews

R. Miesusset

© SALF et Springer-Verlag France 2011

Infertilité masculine associée au finastéride

Finasteride-associated male infertility

Chiba K, Yamaguchi K, Li F, et al (2011) *Fertil Steril* 95:1786.e9–11

Le finastéride est un inhibiteur de la 5-alpha-réductase de type 2 qui inhibe la conversion de la testostérone (T) en dihydrotestostérone (DHT). Il est utilisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) à la dose de 5 mg/j et dans celui de l'alopecie androgénique (AAG) à la dose de 1 mg/j. L'AAG touche environ 30 % des hommes âgés de 30 ans et 50 % de ceux de 50 ans.

Si les androgènes sont indispensables à la spermatogenèse, l'importance relative de T et DHT n'est toujours pas connue. Il existe bien une activité 5-alpha-réductase dans le testicule humain. Toutefois, la DHT ne semble pas être cruciale pour la spermatogenèse : les hommes porteurs d'une déficience du gène de la 5-alpha-réductase de type 2 présentent un volume de sperme réduit, conséquence d'une prostate rudimentaire et de vésicules séminales petites, mais ont une spermatogenèse souvent normale [1–3]. Cependant, il a été récemment montré chez le rat que la DHT était un promoteur de l'expression de la claudine-11, une protéine impliquée dans les jonctions serrées entre cellules de Sertoli [4], toute altération de ces jonctions pouvant induire, entre autres, un arrêt de la spermatogenèse.

L'utilisation de 5 mg de finastéride par jour induisait une réduction, réversible après l'arrêt, du volume de sperme, de la quantité totale de spermatozoïdes éjaculés et de leur pourcentage de mobilité chez des hommes jeunes en bonne santé [5]. En ce qui concerne l'utilisation du finastéride à la dose de 1 mg/j, en 1999, une étude en double insu avec placebo chez des hommes jeunes, en bonne santé et avec une spermatogenèse normale ne montrait aucun effet sur la spermatogenèse [6]. Mais par la suite, deux publications

rapportaient en 2004 [7] et 2008 [8] une altération de la spermatogenèse réversible ou améliorée après arrêt du finastéride chez cinq patients.

Les auteurs du présent cas clinique décrivent l'histoire d'un sixième patient (42 ans) qui présente une infécondité primaire connue depuis cinq ans, avec une oligospermie ayant amené à poser l'indication d'une AMP de type insémination intra-utérine ou FIV. Au bout de quatre ans, il est mis sous traitement par finastéride, 1 mg/j pour une AAG. Il présente alors une azoospermie. Il est adressé dans le centre des auteurs qui réalisent un bilan complet montrant l'absence de tout antécédent chirurgical, et, à l'examen clinique des volumes testiculaires (14 et 12 ml) inférieurs à la normale, des épидидymes et canaux déférents normaux, une varicocèle gauche de grade 1. Le caryotype est normal ainsi que le bilan hormonal (FSH, LH, E2, prolactine et T). L'examen de sperme retrouve une azoospermie avec présence de rares spermatozoïdes au culot de centrifugation et une hypospermie (0,8 ml). Il est conseillé au patient d'arrêter le traitement par finastéride, après quoi le volume de sperme et la concentration de spermatozoïdes récupèrent progressivement pour atteindre, à partir de la 16^e semaine après l'arrêt, un volume de sperme entre 2,5 et 3,5 ml, et une concentration entre 10 et 13 × 10⁶/ml.

Conclusion : Bien qu'une étude prospective en double insu avec placebo n'ait montré aucun effet du traitement par finastéride 1 mg/j sur la spermatogenèse chez des hommes jeunes avec spermatogenèse normale, l'hypothèse avancée par les auteurs à partir des six cas cliniques rapportés est qu'un tel traitement est susceptible d'induire une détérioration de la spermatogenèse chez des hommes qui présentent déjà une infécondité associée à des paramètres spermatiques anormaux.

Références

1. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE (1974) Steroid 5α-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 186:1213–5
2. Katz MD, Kligman I, Fratianni CM, et al (1997) Paternity by intra-uterine insemination with sperm from a man with 5α-reductase-2 deficiency. *N Engl J Med* 336:994–7
3. Ivarsson SA, Nielsen MD, Lindberg T (1988) Male pseudohermaphroditism due to 5α-reductase deficiency in a Swedish family. *Eur J Pediatr* 147:532–5

R. Miesusset (✉)
Centre de stérilité masculine, CHU-hôpital Paule-de-Viguier,
330, avenue Grande-Bretagne, TSA 70034,
F-31059 Toulouse cedex 09, France
e-mail : miesusset.r@chu-toulouse.fr

4. Kaitu'u-Lino TJ, Sluka P, Foo CF, Stanton PG (2007) Claudin-11 expression and localization is regulated by androgens in rat Sertoli cells in vitro. *Reproduction* 133:1169–79
5. Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, et al (2007) The effect of 5 α -reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1659–65
6. Overstreet JW, Fuh VL, Gould J, et al (1999) Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol* 162:1295–300
7. Glina S, Neves PA, Saade R, et al (2004) Finasteride-associated male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 59:203–5
8. Liu KE, Binsaleh S, Lo KC, Jarvi K (2008) Propecia induced spermatogenic failure: a report of two cases. *Fertil Steril* 90:849.e17–9

Preuve échographique de l'ouverture du processus vaginal chez les enfants avec un testicule non descendu acquis

Sonographic evidence for patency of the processus vaginalis in children with acquired undescended testis

Mirilas P, Mentessidou A, Kontis E, et al (2010) *Int J Androl* 34:49–54

L'ascension secondaire d'un testicule auparavant normalement descendu est un phénomène réel qui survient plus fréquemment que l'on pensait [1–3]. De récentes études rapportent que le nombre de testicules non descendus acquis (*acquired undescended testis* [aUDT]) surpasserait par deux ou trois le nombre de testicules congénitalement non descendus [4] ; il représenterait ainsi près de 73 % des orchidopexies [5]. Les raisons de cette ascension secondaire d'un testicule auparavant dans le scrotum sont inconnues, bien qu'une explication ait été avancée en cas d'aUDT avec processus vaginal (PV) fermé [6]. L'une des hypothèses envisagées implique la persistance de l'ouverture du PV qui est présente et constitue le chemin emprunté par les intestins en cas d'hernie inguinale ou le lieu d'accumulation de liquide en cas d'hydrocèle communicante. À travers ce même chemin, un testicule scrotal peut se rétracter dans une position plus élevée par contraction du muscle crémaster. Cependant, la réalité d'un PV ouvert ou non chez les enfants avec aUDT n'est pas élucidée. En effet, les données de littérature rapportent des taux de PV ouverts variant de 13 à 90 %, variation pouvant être attribuée aux recueils d'informations différentes lors d'orchidopexies et/ou à l'évaluation subjective de l'ouverture du PV.

Les auteurs présentent la première étude de mesure par échographie du diamètre du PV chez des garçons avec aUDT, en comparaison avec des garçons normaux, chez lesquels on s'attend à trouver un PV fermé, et avec des garçons porteurs d'une hernie inguinale ou d'une hydrocèle, qui ont par définition un PV ouvert.

Patients et méthodes

Les dossiers médicaux de tous les enfants opérés entre 2004 et 2008 pour aUDT ($n = 121$), hydrocèle ($n = 125$) ou hernie inguinale ($n = 407$) ont été revus. Tous avaient eu un bilan échographique de routine de la région inguinoscrotale, avec la mesure du diamètre du PV réalisée au hasard dans une sous-population. N'ont été retenus que les patients présentant un diagnostic unilatéral d'aUDT, d'hydrocèle ou d'hernie inguinale, chez lesquels une mesure échographique du diamètre du PV homolatéral avait été faite en préopératoire. Au final, 43 garçons ne présentant qu'une atteinte unilatérale sont inclus dans l'étude et constituent trois groupes exclusifs : aUDT ($n = 16$), hernie inguinale ($n = 11$) et hydrocèle communicante ($n = 16$). Un quatrième groupe (normal) constitué de 17 enfants, porteurs d'un phimosis sans antécédent ni anomalies inguinoscrotales à l'examen clinique, a été inclus prospectivement entre 2008 et 2009.

L'aUDT est définie comme un testicule observé en position scrotale normale au moins deux fois après la naissance par un spécialiste (chirurgien ou urologue pédiatriques), et qui secondairement ne peut être ramené manuellement en position scrotale par le même spécialiste [7].

Mesures échographiques : La mesure par échographie du diamètre du PV est une méthode fiable pour la détection de l'ouverture du PV, avec une sensibilité, une spécificité et une précision respectives de 94,5, 85,7 et 94,9 %. Le PV est visualisé comme une structure hypoéchogène s'étendant du scrotum vers la cavité péritonéale. Le diamètre du PV est mesuré approximativement au niveau de l'anneau inguinal externe.

Résultats

Chez les garçons normaux (phimosis), le PV ne peut pas être détecté à l'échographie. À l'opposé, en cas d'aUDT, le PV homolatéral est visualisé comme un tubule hypoéchogène reliant la cavité péritonéale au scrotum, de façon similaire au PV ouvert présent en cas d'hydrocèle. Le diamètre (médiane) du PV n'est pas différent entre les groupes aUDT (3,0 mm) et hydrocèle (3,2 mm). Mais le diamètre du PV dans ces deux groupes est significativement plus étroit que celui observé en cas d'hernie inguinale (5,9 mm). L'âge n'a aucun effet sur le diamètre du PV en cas d'aUDT ou d'hydrocèle ; par contre, il est significativement lié, de façon négative, en cas d'hernie inguinale, les enfants les plus âgés ayant un PV plus étroit.

Discussion et conclusion

Cette étude échographique montre que le PV est ouvert en cas d'aUDT, alors qu'il est fermé chez les garçons normaux du même âge. La présence d'un PV ouvert en cas d'aUDT, d'hydrocèle et d'hernie inguinale pourrait indiquer une

cause commune dans la pathogenèse de ces anomalies. Ces résultats ont des conséquences sur le traitement chirurgical des aUDT actuellement recommandé comme traitement de choix. La présence d'un PV ouvert nécessite une ligature du PV au décours de l'orchidopexie, afin de prévenir la survenue secondaire d'une hernie inguinale ou d'une hydrocèle.

Commentaires

Les auteurs n'abordent pas, à juste titre, les conséquences éventuelles de l'aUDT sur la spermatogenèse future : est-elle perturbée comme c'est le cas pour les testicules non descendus congénitalement ? Des études sont nécessaires pour répondre à cette question. Par ailleurs, la mise en évidence échographique de la persistance d'un PV ouvert en cas de testicule non descendu acquis (aUDT) et d'hernie inguinale pourrait-elle constituer un argument de poids pour considérer la présence d'un PV ouvert après la naissance comme un facteur potentiel de risque pour la fertilité future, en raison d'une cause potentiellement commune dans la pathogenèse de ces anomalies, comme l'avancent les auteurs ?

Références

1. Barthold JS, Gonzalez R (2003) The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 170:2396–401
2. Taghizadeh AK, Thomas DF (2008) Ascent of the testis revisited: fact not fiction. *Br J Urol Int* 102:676–8
3. Wohlfahrt-Veje C, Boisen KA, Boas M, et al (2009) Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood. *Int J Androl* 32:423–4
4. Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM, et al (2003) Natural course of acquired undescended testis in boys. *Br J Surg* 90:728–31
5. Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM, et al (2003) Previous testicular position in boys referred for an undescended testis: further explanation of the late orchidopexy enigma? *Br J Urol Int* 92:293–6
6. Dobremez E, Harper L (2010) Cryptorchidie acquise, testicule oscillant et autres formes secondaires de cryptorchidie. *Andrologie* 20:190–3
7. Meijer RW, Hack WW, van der Voort-Doedens LM, et al (2004) Surgical findings in acquired undescended testis. *J Pediatr Surg* 39:1242–4

L'activation des macrophages dans le sperme est corrélée à la qualité des spermatozoïdes chez les hommes inféconds

Macrophage activity in semen is significantly correlated with sperm quality in infertile men

Tremellen K, Tunc O (2010) *Int J Androl* 33:823–31

Il existe une controverse quant au rôle joué par les leucocytes présents dans le sperme. Les leucocytes ne représentent

habituellement qu'une faible proportion des cellules du sperme, mais ils peuvent altérer les fonctions des spermatozoïdes. Les granulocytes constituent 50–60 % des leucocytes séminaux, les macrophages 20–30 % et les lymphocytes T les 5 % restants. Les études histologiques de l'appareil reproducteur masculin suggèrent que les macrophages proviendraient du tissu interstitiel testiculaire et de l'épididyme, et les granulocytes (principalement les neutrophiles) des vésicules séminales et/ou de la prostate. Les macrophages et les granulocytes sont capables de produire des altérations importantes des spermatozoïdes par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces azotées, le relargage d'enzymes hydrolytiques et de peptides cytotoxiques (défensines), ainsi que l'apoptose des spermatozoïdes par activation des cytokines.

Des auteurs ont proposé qu'un faible nombre de leucocytes pouvait jouer un rôle bénéfique en faisant disparaître les spermatozoïdes anormaux ou en dégénérescence, et que la génération de peroxydes d'hydrogène pouvait participer au processus de capacitation. Toutefois, quand les leucocytes dépassent le seuil de 1 million/ml (leucospermie), ils ont la capacité d'altérer les spermatozoïdes et d'induire une infécondité. Une explication a été avancée par Aitken et Baker [1] :

- les leucocytes activés sont plus susceptibles d'altérer les spermatozoïdes que les non activés, mais la quantification des leucocytes dans le sperme ne renseigne pas sur leur état ;
- le lieu de contact entre leucocytes et spermatozoïdes peut jouer un rôle critique dans la détermination de la fonction des spermatozoïdes : les macrophages épидидymaires sont en contact étroit avec les spermatozoïdes sur de longues périodes pendant leur transit et stockage épидидymaires, les plaçant ainsi dans des conditions propices à une altération des spermatozoïdes, alors que les neutrophiles provenant des vésicules séminales et de la prostate n'auront l'opportunité de créer des dommages aux spermatozoïdes que dans les phases éjaculatoire et post-éjaculatoire lorsque les sécrétions de ces glandes seront au contact des spermatozoïdes.

La technique la plus répandue pour évaluer l'inflammation du tractus génital masculin est le dosage de l'élastase dans le plasma séminal. L'activation des neutrophiles par une inflammation induit la libération d'espèces oxydatives et de protéases telles que l'élastase. L'élastase du plasma séminal refléterait ainsi directement l'activation inflammatoire des neutrophiles ; le plasma séminal des hommes inféconds contient des taux plus élevés d'élastase que celui d'hommes féconds, et l'élévation des taux d'élastase est corrélée à la réduction de la mobilité des spermatozoïdes et à l'intégrité de leur ADN [2].

Aucune étude n'a recherché la relation entre activation des macrophages et qualité des spermatozoïdes. De plus,

la technique communément utilisée pour déterminer une leucospermie, la coloration à la peroxydase, est incapable d'identifier les macrophages, et par conséquent sous-estime le nombre réel de leucocytes dans le sperme. La néoptérine est une molécule libérée principalement par les macrophages/monocytes stimulés par la cytokine interféron gamma et à un moindre degré par d'autres cytokines pro-inflammatoires. Elle est présente dans de nombreux fluides biologiques tels que sérum, liquides céphalo-rachidiens et synovial, urine, salive ; il existe une relation étroite entre la quantité de néoptérine libérée par les macrophages et leur capacité à produire des ROS. Les auteurs présentent la première étude entreprise pour déterminer la présence de la néoptérine dans le plasma séminal et ses éventuelles corrélations avec différents marqueurs de la qualité des spermatozoïdes.

Patients et méthodes

La population inféconde comprend 63 hommes (infécondité de plus d'un an) qui présentent une anomalie du nombre, de la mobilité ou morphologie des spermatozoïdes. La population féconde est constituée de 11 donneurs de sperme de fertilité prouvée et avec paramètres spermatiques normaux. Aucun des hommes inclus dans l'étude n'avait d'infections passées ou présentes de l'appareil génital ni aucune maladie auto-immune.

Analyses réalisées : examen de sperme ; mesure de la production de ROS par le test NBT colorimétrique modifié ; évaluation de la fragmentation de l'ADN par la technique TUNEL ; mesure de l'apoptose des spermatozoïdes par le dosage de l'annexine V ; mesure des ROS par peroxydation lipidique ; identification des leucocytes dans le sperme par mesure immunocytochimique des CD45 ; mesure des taux d'élastase pour évaluer l'activation des granulocytes dans le sperme ; détermination de l'activation des macrophages dans le sperme ; évaluation de la fonction épидидymaire par mesure de l'alphaglycosidase neutre dans le plasma séminal ; évaluation de la fonction testiculaire par dosages sanguins de FSH, de LH et d'AMH.

La mesure de la néoptérine dans le plasma séminal a été réalisée au moyen du kit Neopterin screening Elisa (BRAHMS Aktiengesellschaft, Hennigsdorf, Germany), technique plus rapide et moins coûteuse que l'immunocytochimie, selon les auteurs.

Résultats

Le plasma séminal contient bien de la néoptérine, et ce marqueur de l'activation des macrophages est trois fois plus élevé chez les hommes inféconds que féconds.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre concentration de leucocytes et activation des macrophages (néoptérine) ni entre néoptérine et concentration en élastase dans le plasma séminal. Bien que les taux d'élastase du plasma séminal soient significativement plus élevés chez les inféconds, la concentration d'élastase séminale n'est corrélée à aucun des marqueurs de la qualité des spermatozoïdes, à l'exception de la concentration des CD45. À l'opposé, la concentration de néoptérine dans le plasma séminal est significativement corrélée avec le stress oxydatif, la fragmentation de l'ADN (TUNEL) et l'apoptose (annexine V), ce qui en ferait un marqueur utile de qualité des spermatozoïdes.

En ce qui concerne la localisation du site de l'activation des macrophages dans l'appareil génital des hommes inféconds, aucune corrélation significative de la concentration de néoptérine n'a été retrouvée avec le marqueur épидидymaire utilisé (alphaglycosidase neutre) ou avec les marqueurs testiculaires sériques (FSH, LH et AM).

Discussion et conclusion

L'une des limites de l'étude avancée par les auteurs est la non-détermination précise du nombre de macrophages par les méthodes immunohistochimiques habituelles ; en conséquence, la mesure de la concentration de la néoptérine dans le plasma séminal ne fournit qu'une preuve indirecte de l'activation des macrophages. Toutefois, cette étude est la première à montrer la présence de néoptérine dans le plasma séminal humain, et à relier ce marqueur reconnu de l'activation des macrophages avec la qualité des spermatozoïdes.

La présence de taux de néoptérine plus élevés dans le plasma séminal des féconds que des inféconds est cohérente avec les données histologiques rapportées montrant une densité de l'activation/nombre de macrophages deux à six fois plus grande dans les biopsies testiculaires d'hommes avec spermatogenèse défectueuse par rapport à ceux ayant une spermatogenèse normale [3,4]. Au niveau de l'épididyme, les macrophages sont présents à l'état physiologique [5], et leur nombre est augmenté dans des états pathologiques tels que l'épididymite ou après vasectomie [6]. De même, le fait que l'activation des macrophages (néoptérine), mais pas celle des neutrophiles (élastase), soit corrélée aux capacités fonctionnelles des spermatozoïdes est aussi cohérent avec la localisation testiculaire ou épидидymaire des macrophages.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer la validité des résultats rapportés dans cette première étude sur la néoptérine du plasma séminal comme marqueur de l'activation des macrophages, c'est-à-dire de la présence d'un état inflammatoire de l'appareil génital des hommes inféconds et des possibles effets de cette inflammation sur la

qualité des spermatozoïdes. En effet, si un antécédent d'infection du tractus génital est un facteur prédictif important d'une inflammation actuelle de l'appareil génital, un tel antécédent n'est retrouvé que dans 5–14 % des cas [7,8]. De plus, une inflammation chronique de l'appareil génital est significativement plus fréquente chez les hommes inféconds, et la majorité des cas sont cliniquement asymptomatiques [9,10].

Commentaires

Il est évident que des études complémentaires sont nécessaires. Cependant, la présente étude est importante, car :

- elle apporte une possibilité d'évaluer l'activation des macrophages, cellules présentes en cas d'inflammation de l'appareil génital masculin mais non détectées par la technique courante utilisée pour la détection de la leucospermie, cette technique n'évaluant de plus que les granulocytes n'ayant pas libéré le contenu de leur granule ;
- elle permettrait un diagnostic plus fin des inflammations asymptomatiques des patients inféconds que le dosage de l'élastase ;
- ce qui permettrait d'évaluer de façon plus rationnelle les traitements mis en œuvre dans ces situations.

Références

1. Aitken RJ, Baker HW (1995) Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good Samaritans? *Hum Reprod* 10:1736–9
2. Zorn B, Virant-Klun I, Meden-Vrtovec H (2000) Semen granulocyte elastase: its relevance for the diagnosis and prognosis of silent genital tract inflammation. *Hum Reprod* 15:1978–84
3. Frungieri MB, Calandra RS, Lustig L, et al (2002) Number, distribution pattern, and identification of macrophages in the testes of infertile men. *Fertil Steril* 78:298–306
4. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C (2005) Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl* 26:787–91
5. Yeung CH, Cooper TG (1994) Study of the role of epididymal alphaglucosidase in the fertility of male rats by the administration of the enzyme inhibitor castanospermine. *J Reprod Fertil* 102:401–10
6. Flickinger CJ, Howards SS, Herr JC (1995) Effects of vasectomy on the epididymis. *Microsc Res Tech* 30:82–100
7. Comhaire F, Zalata A, Mahmoud A, et al (1995) Diagnostic and therapeutic approach to moderate and severe male subfertility in 1995. *Hum Reprod* 10(Suppl 1):144–50
8. Zorn B, Seseek-Briski A, Osredkar J, Meden-Vrtovec H (2003) Semen polymorphonuclear neutrophil leukocyte elastase as a diagnostic and prognostic marker of genital tract inflammation — a review. *Clin Chem Lab Med* 41:2–12
9. Haidl G, Allam JP, Schuppe HC (2008) Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia* 40:92–6
10. Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al (2008) Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia* 40:84–91