

## Éditorial

### L'infertilité mâle aujourd'hui

Bernard Jégou

> Au siècle dernier, plus exactement en avril 1995, la revue *médecine/sciences* consacrait pour la première fois un de ses numéros au testicule. Dix sept ans plus tard, le saut du siècle accompli, il est frappant de constater que la publication de ce premier numéro suivait de peu la survenue de trois événements qui allaient totalement bouleverser non seulement le champ de la médecine et des sciences relatif à la fertilité humaine, mais aussi le rapport des humains aux mystères de leur conception, de la détermination du sexe, et à leur environnement.

La découverte, en 1990 et 1991, du gène *SRY* (*sex determining region of the chromosome Y*), à l'issue d'une intense compétition internationale, levait enfin le voile sur le secret de la transformation de la gonade fœtale indifférenciée des mammifères en testicule lorsque *SRY* est exprimé par les cellules de Sertoli [1-3]. Malgré des progrès importants dans la compréhension de la différenciation sexuelle et la morphogenèse des testicules et des ovaires, beaucoup reste à faire pour comprendre l'origine des dysgénésies gonadiques dont les conséquences sont véritablement dramatiques pour les patients qui en sont affectés. La compétition internationale reste très vive dans ce champ de recherches, en particulier pour identifier les gènes impliqués dans les cascades moléculaires à l'origine du développement des gonades.

Le second fait majeur des années 1990 est le constat stupéfiant que l'on peut créer des enfants viables en injectant directement un spermatozoïde dans un ovocyte humain, c'est-à-dire en s'affranchissant de plusieurs étapes de maturation des spermatozoïdes et de ses interactions avec l'ovocyte [4]. L'ICSI (*intra-cytoplasmic sperm injection*) - dont c'est le vingtième anniversaire - a révolutionné la prise en charge de l'infertilité masculine et l'assistance médicale à la procréation (AMP) dans son ensemble et ce parce que cette technique ne requiert qu'un nombre très réduit de spermatozoïdes chez un patient, et qu'il n'y a pas apparemment de corrélation entre les anomalies fonctionnelles du spermatozoïde et le taux de fertilisation obtenu. Chaque année, plus de 8 000 enfants

naissent en France grâce à l'ICSI, et l'engouement pour cette technique est tel, aujourd'hui, que A. Van Steirteghem, le directeur du laboratoire de recherche du *Centre of Reproductive Medicine* de Bruxelles (Belgique), à l'origine de la découverte de l'ICSI, a dû récemment insister pour que cette technique soit réservée aux seuls couples dont l'infertilité résulte d'une mauvaise qualité spermatique [5]. Vingt ans après, vient le temps d'affiner le bilan de cette technique, en particulier d'examiner ses éventuelles conséquences à long terme sur la fertilité et la santé des individus (anomalies congénitales) ainsi conçus. De ce point de vue, les progrès rapides réalisés ces dernières années dans le domaine des recherches en épigénétique appliquées à la reproduction ouvrent d'importantes perspectives quant à la détection et/ou la compréhension des « épimutations » induites par les techniques de fécondation *in vitro*, et par l'ICSI en particulier.

Troisième élément, l'hypothèse du « déclin spermatique », authentifiée en 1992 dans un article qui suggèrait qu'en 52 ans (1938-1990), la concentration spermatique humaine a diminué de près de 50 % [6]. L'entrée en résonance de ce « déclin spermatique » avec le concept de « perturbation endocrinienne », apparu également au début des années 1990 [7], confrontait l'espèce humaine aux risques d'un environnement qu'elle a elle-même façonné. Certes, nous en savons plus aujourd'hui sur ce « déclin spermatique » - on connaît par exemple les variations géographiques des valeurs spermatiques humaines -, mais on voit avec inquiétude progresser l'incidence du cancer du testicule et de certaines anomalies du développement du tractus urogénital sans les expliquer, et maintes questions restent posées, tant sur l'évolution de la fertilité humaine dans les sociétés développées que sur la possibilité que les spermatozoïdes puissent transmettre de façon trans-générationnelle des caractères (anomalies des marques épigénétiques) induits par des expositions *in utero*, en particulier à des agents de l'environnement.



Ainsi, alors que les recherches sur le testicule faisaient jusqu'alors figure de parent pauvre dans le champ des recherches sur les grandes fonctions physiologiques [8], l'intérêt des chercheurs pour cet organe ne s'est pourtant jamais démenti depuis le début des années 1990. Toutefois, il est important de souligner que les progrès réalisés ne se cantonnent pas aux champs de la détermination moléculaire du sexe biologique, de l'AMP ou des liens entre environnement et fertilité et fort heureusement d'ailleurs, compte tenu de l'ampleur des problèmes liés à la reproduction et au développement. Ainsi, des données importantes enrichissent notre compréhension des contrôles neuro-endocriniens et endocriniens du testicule ; une de ces dernières découvertes révèle le dialogue qui existe entre les ostéoblastes et les cellules de Leydig [9].

Ce premier numéro du XXI<sup>e</sup> siècle de *médecine/sciences* sur le testicule reflète bien la vitalité des recherches qui œuvrent pour comprendre toute la complexité des processus - génétiques, épigénétiques, dialogue avec l'environnement - qui transforment une cellule germinale mâle diploïde en un spermatozoïde haploïde fécondant, et en proposer un schéma moléculaire cohérent. Le défi est de comprendre comment cet organe peut produire tout au long de la vie d'un homme jusqu'à 2 000 spermatozoïdes par battement de cœur, et pourquoi et comment ceux-ci interagissent (ou non) avec l'ovocyte. Il est aussi d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'infertilité dont il faut rappeler qu'elle touche aujourd'hui environ 10 % des couples. ♦

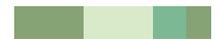
### Male infertility today

#### LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990 ; 348 : 448-50.
2. Koopman P, Münsterberg A, Capel B, et al. Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature* 1990 ; 348 : 450-2.
3. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, et al. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991 ; 351 : 117-21.
4. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Hum Reprod* 1992 ; 7 : 248-54.
5. American Association for the Advancement of Science. *Children of assisted reproductive technologies. Their health and new genetic issues*. Annual meeting. San Diego: AASS, February 22, 2010.
6. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992 ; 305 : 609-13.
7. Clement CR, Colborn T. Herbicides and fungicides: a perspective on potential human exposure. In : Colborn T, Clement C, eds. *Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection*. Book Series : *Advances in modern environmental toxicology*. Princeton, NJ : Princeton Scientific Publishing Co Inc, 1992; vol. 21: 347-64.
8. Jégou B. Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur le testicule sans jamais oser le demander. *Med Sci (Paris)* 1995 ; 11 : 517-8.
9. Oury F, Sumara G, Sumara O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* 2011; 144 : 796-809.

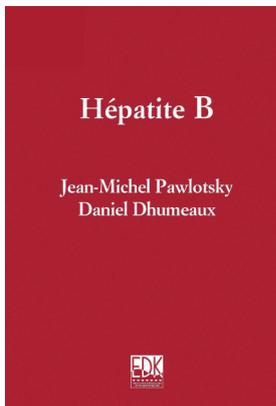


B. Jégou  
 Directeur de l'Institut de recherche sur la santé,  
 l'environnement et le travail (IRSET) - Inserm U1085  
 Université de Rennes 1  
 Campus de Beaulieu  
 35042 Rennes Cedex, France  
 Président du conseil scientifique de l'Inserm  
[bernard.jegou@inserm.fr](mailto:bernard.jegou@inserm.fr)

#### TIRÉS À PART

B. Jégou

### Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris  
 Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | |