

Diminution de la qualité de la spermatogenèse :
mythe ou réalité.
Les approches thérapeutiques

Yves Ménézio et Marc Cohen

Yves MENEZO, Dr Sci, Ph D, Consultant scientifique, UNILABS International,
Laboratoire d'Eylau, PARIS
Marc COHEN, Gynécologue Obstetricien, Clinique Natecia , LYON

Le déclin de la spermatogenèse chez l'homme, durant ces dernières années est régulièrement sujet à controverses, d'abord entre épidémiologistes et scientifiques puis d'une manière plus générale, dans la société. Il faut d'abord analyser ce que l'on considère quant à la spermatogenèse

S'il s'agit de la concentration et/ou de la numération totale en spermatozoïdes et leur mobilité, il est à peu près établi que ces paramètres ont décliné plus ou moins fortement et régulièrement durant ces trente dernières années (Danemark, Carlsen et al. 1992 ; France, Auger et al 1995 ; Italie, Bilotta et al 1999) D'autres études démentent cependant cette décroissance.

Par contre, si l'on considère la qualité des spermatozoïdes produits, il est établi que le pourcentage de formes anormales a tendance à augmenter, et ceci de façon régulière.(Benshushan et al. 1997, Andolz et al ; 1999). C'est sans doute à ce niveau que le problème est le plus préoccupant. Des techniques modernes d'analyse ont été développées pour analyser les anomalies de la structure de l'ADN. Il s'agit de l'étude de la fragmentation de l'ADN : cassure des brins et modification de la structure secondaire, de sa décondensation : anomalies de la structure tertiaire i.e. l'empaquetage de l'ADN. Ces anomalies de la structure de l'ADN sont fortement corrélées aux formes anormales. Nous avons pu également décrire (Badouard et al. 2008) la formation d'adduits type etheno adenosine et ethenoguanosine, anomalies de la structure des bases de l'ADN. Ils sont liés à des conditions de stress oxydatif, résultant de l'interaction avec des lipides peroxydés et provenant ou non de la nutrition. Ces composés peuvent aussi résulter d'une exposition assidue au chlorure de vinyle. D'une façon plus générale il est communément admis que 60-70% des problèmes de spermatogenèse sont associés à des degrés divers, au stress oxydatif. Les facteurs « environnementaux », en général sont, bien sûr, à l'origine de ces troubles.

Les dégâts de l'ADN ne sont, en aucune façon, bénins. Si le niveau est bas, l'ovocyte pourra éventuellement les réparer et permettre un développement embryonnaire « normal ». Au delà d'un certain niveau, 30% pour la fragmentation et 25% pour la decondensation, les problèmes deviennent très aigus. Par ailleurs, l'âge maternel, avec le déclin de la qualité ovocytaire associé accroît encore les difficultés : les capacités de réparation de l'ADN sont diminuées. Il faut ici noter que l'ovocyte est bien mieux équipé pour réparer les anomalies primaires (adduits, délétion) ou secondaires (cassures), que pour corriger les problèmes liés à la structure tertiaire (décondensation, Ménézo et al. 2007a). La structure tertiaire de la chromatine est un élément très important dans la qualité de la cinétique du tout début du développement embryonnaire.

Il est communément admis que l'ICSI peut résoudre les problèmes de qualités spermatique : ceci est complètement erroné. Le « court circuit, sensu stricto » lié à l'ICSI permet seulement une amélioration marginale par rapport à l'insémination in vivo ou in vitro. Les expériences menées chez la souris, par exemple, indique que si les obstacles de la fécondation et du tout début du développement embryonnaires apparaissent réglés par l'ICSI. En réalité ils ne le sont pas au regard de la qualité des conceptus qui seront obtenus, avec parfois des répercussions dramatiques (Fernandes-Gonzales et al 2008) ; Ceci a d'ailleurs été vérifié pour les gros fumeurs, chez qui la fragmentation de l'ADN du sperme est très élevée (Aitken et al. 2003) et pose problème pour les descendants. L'ICSI n'est donc, qu'à la marge, un moyen de résoudre les difficultés posées par la décroissance de la qualité spermatique

Comme indiqué précédemment, le stress oxydatif est majoritairement lié aux facteurs environnementaux : pollution (dioxine entre autres), et nutrition majoritairement.... Le bisphénol, très controversé à l'heure actuelle, exacerbe la production de radicaux libres oxygénés de la mitochondrie, source majeure de problèmes de stress oxydatif et source d'apoptose dans le sperme; Les pesticides et leur structure « estrogen like » ou Xenoestrogenes ont plus que probablement un effet important qui peut même atteindre le niveau des anomalies génitales (Sultan et al. 2001). Pour combattre ce stress oxydatif, il a été habituel de prescrire des vitamines « réductrices », type A, E et surtout C. La littérature fait effectivement état d'un certain nombre de succès mais aussi de nombreux échecs. Le Sélénium est associé, sans doute, du fait de sa qualité de « cofacteur » des Selenoperoxydases protectrice des membranes. Il est aussi cofacteur de la glutathion peroxydase : « Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) » présente dans le tractus génital mâle. Cependant son rôle est bien plus complexe et subtil, nécessitant aussi une oxydation douce ; Enfin, Il n'est pas décrit de carence en Sélénium dans la population européenne ; en excès il est un inducteur d'apoptose mitochondrie dépendante : encore une fois source majeure de dégâts liés au stress oxydatif dans le sperme. Il aggrave donc, *a minima*, les dégâts de l'ADN mitochondrial.

De plus, en excès le sélénium compromet la stabilité du DNA en inhibant les processus de méthylation : dans le cadre de la reproduction ceci n'apparaît vraiment pas être un facteur positif. Une étude réalisée chez plus de 58 patients (Menezo et al. 2007 b) ayant une fragmentation de l'ADN spermatique élevée, nous a permis de montrer que ce type de traitement A, C, E + Sélénium réduit effectivement la fragmentation, mais chez 1/3 des patients seulement. Par contre chez un autre tiers il aggrave fortement la décondensation de l'ADN. Rappelons que la décondensation de l'ADN ne bloque pas la fécondation mais induit des taux très élevés d'anomalies chromosomiques dans le jeune embryon.

Les thérapeutiques doivent tenir d'abord compte tant que faire se peut, des facteurs environnementaux,, incluant la nutrition, la pollution mais aussi les addictions au tabac et autres facteurs toxiques. La « *distribution larga manu* » des anti-oxydants n'est plus du tout à l'ordre du jour. Il est absolument nécessaire de déterminer, dans un premier temps, à quel type de problème on est confronté : décondensation ou fragmentation et/ou les deux simultanément. C'est cette connaissance qui déterminera les traitements à suivre (Benkhalifa et al. 2009)

*Pour les fragmentations très élevées, (60-70%), nous utilisons Fertibiol qui contient Carnitine, Coenzyme Q, Asthaxanthine + Zeaxanthine , Pycnogenol et Tyrosine. Nous recommandons également une évaluation du stress oxydatif dans le sérum : Dosage du Zn, tocopherol alpha et gamma, GPX, LDL oxydées, vitamine B6, 9.12 et homocysteine. En effet l'homocysteine peut être indirectement source d'apoptose liée au stress oxydatif.

**Quand la fragmentation est forte/intermédiaire: de 20 à 40% nous utilisons Procrelia qui contient Zinc, polyphenols, carotenoïds, flavonoids, Lycopene et betalaines de la figue de barbarie (*Opuntia*) qui est bien connue pour protéger les lipides poly-insaturés des membranes. Ce produit contient des doses réduites de vitamine C qui permet de recycler les folates impliqués dans la stabilité (méthylation) de l'ADN. Pas de Selenium ni de Superoxyde dismutase à cause du risque préalablement mentionné.

*** En présence d'une décondensation forte isolée (>20%) de l'ADN nous utilisons le Zinc associé à l'acide folique mais aussi aux vitamines B 6 et 12, stabilisateurs de l'ADN . Des antioxydants doux de la figue de barbarie sont associés (Procrelia homme +).

**** Dans le cas ou fragmentation et décondensation sont très élevées, il faut toujours privilégier dans un premier temps, le traitement de la décondensation

En conclusion il existe bien une chute de la qualité de la spermatogénèse et les facteurs environnementaux en sont bien la source, essentiellement *via* les radicaux libres oxygénés ou non qui altèrent la structure de l'ADN. Cependant faute de pouvoir les contrôler, des traitements ont été proposés, mais plutôt basés sur certains dogmes du métabolisme général ; les traitements pour « réduire les effets de l'âge », ne sont pas ceux qui améliorent la spermatogénèse. Une autre génération de traitements arrive, plus ciblée et basée sur des connaissances plus affirmées des dégâts du spermatozoïde. Enfin il faut noter que ces traitements sont nécessairement de longue durée : il doivent *a minima* couvrir un, voire plusieurs cycles de spermatogénèse. Notre expérience nous a ainsi montré que pour la décondensation de l'ADN, le processus de récupération peut, sous traitement, demander une année.

References

- Aitken RJ, et al Oxidative stress in the male germ line and its role in the aetiology of male infertility and genetic disease. Reproductive Biomedicine Online 2003
- Andolz P, et al. J.Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. Hum Reprod. 1999
- Auger J et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. New England Med J 1995
- Badouard C et al. Determination of new types of DNA lesions in human sperm. Zygote 2008
- Benkhalifa M et al. New concepts for antioxidants treatments for alteration of sperm DNA structure. Proceedings Intl Congres of Andrology, Barcelone. Monduzzi ed. 2009
- Benshushan A, et al. Is there really a decrease in sperm parameters among healthy young men? A survey of sperm donations during 15 years. J Assist Reprod Genet. 1997
- Bilotta P et al. Analysis of decline in seminal fluid in the Italian population during the past 15 years. Minerva Gynecol 1999
- Carlsen E et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ, 1992
- Fernandez-Gonzales R et al Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring. Biol Reprod 2008
- Menezo Y et al. Expression profile of genes coding for DNA repair in human oocytes using pangenomic microarrays, with a special focus on ROS linked decays. J Assist Reprod Genet. 2007a
- Ménézo YJ, et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect. Reproductive Biomedicine Online.2007 b
- Oe H et al. Induction of reactive oxygen species by bisphenol A and abrogation of bisphenol A-induced cell injury by DJ-1. Toxicol Sci. 2005
- Sultan C, et al. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation.Mol Cell Endocrinol. 2001