

Mucoviscidose : une explication aux troubles de la fertilité des femmes

Une équipe chinoise propose une nouvelle explication à la baisse de fertilité chez les femmes atteintes de mucoviscidose. On invoquait l'épaisseur du mucus cervical, mais un défaut de sécrétion utérine des bicarbonates, via le canal CFTR déficient, pourrait être aussi en cause. Il en résulterait une baisse de la capacité fécondante des spermatozoïdes.

De notre correspondante à New York

 Le CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) est, on le sait, un canal chloré exprimé par une variété de cellules épi-

théliales, et dont les mutations sont responsables du défaut de sécrétion du chlore dans la mucoviscidose.

Bien qu'il ait été montré que le canal CFTR, dans plusieurs tissus, laisse aussi passer les bicarbonates, sa faible perméabilité pour

les bicarbonates a laissé supposer que cette sécrétion n'avait pas d'importance physiologique.

Xiao Fei-wang (université chinoise de Hong Kong) et coll. ont cherché à savoir si la sécrétion des bicarbonates dans l'utérus est médiée par le CFTR.

On sait que le CFTR est exprimé dans l'utérus, les trompes et le col utérin. De plus, les sécrétions utérines sont riches en bicarbonates (taux deux fois plus élevés que dans le plasma), ce qui indique un transport actif des bicarbonates à travers l'endomètre. Le CFTR pour-

rait-il être à l'origine de cette sécrétion ?

On sait aussi que les bicarbonates sont importants, *in vitro*, pour la capacitation des spermatozoïdes. Ce processus, qui reste mal compris, intervient lorsque les spermatozoïdes résident dans les voies reproductrices féminines et confère aux spermatozoïdes la capacité de féconder l'ovule, capacité qu'ils n'ont pas au sortir des voies reproductrices mâles. Pour la capacitation *in vitro*, trois composants suffisent : l'ion calcium, l'ion bicarbonate et l'albumine sérique. Mais on

ignore si ces composants sont importants *in vivo*.

Xiao Fei-wang et coll. démontrent d'abord que les cellules épithéliales de l'endomètre de souris possèdent bien un mécanisme de transport des bicarbonates médié par le CFTR.

Ils ont ensuite examiné, dans un système de coculture, l'effet de cette sécrétion des cellules endométriales sur les spermatozoïdes de souris. En culture, la présence des cellules endométriales, ou seulement des bicarbonates, augmente la mobilité des spermatozoïdes, comparé à un milieu de culture sans cellules épithéliales et sans bicarbonates. De plus, en culture, avec des cellules épithéliales traitées par un antisens CFTR (privant les cellules du CFTR), ou avec des cellules épithéliales de mucoviscidose défectueuses en sécrétion de bicarbonates, les spermatozoïdes ont une capacitation réduite et sont moins aptes à féconder les ovules.

« Ces résultats concordent avec un rôle crucial du CFTR dans le contrôle de la sécrétion utérine des bicarbonates et la capacité fécondante des spermatozoïdes », concluent les chercheurs. « Ils fournissent aussi un lien entre le CFTR défectueux et une fécondité plus faible chez les femmes atteintes de mucoviscidose », ajoutent-ils.

Des perspectives

« Puisque le CFTR est exprimé dans tout l'appareil reproductif féminin, notre prochain pas sera d'examiner les effets possibles du CFTR sur d'autres processus de la reproduction, comme le développement embryonnaire dans les trompes et l'ovulation dans les ovaires », confie au « Quotidien » le Pr Hsiao Chan-chan (université chinoise de Hong Kong), qui a dirigé l'étude.

« La découverte présente, souligne-t-il, pourrait permettre d'améliorer la reproduction assistée chez les femmes stériles affectées de mucoviscidose. Par exemple, la FIV pourrait être recommandée au lieu de l'insémination intra-utérine, méthode utilisée chez les patientes mucoviscidosiques, pour surmonter le problème de passage des spermatozoïdes à travers l'épais mucus cervical. »

« Il a été montré que les femmes affectées de mucoviscidose peuvent être stériles », commente le Dr Harvey Florman (University of Massachusetts Medical School, Worcester), interrogée par « le Quotidien » sur les implications de ces travaux. « Cependant, on pensait que c'était dû à des anomalies de sécrétion d'un mucus cervical épais qui faisait obstacle aux spermatozoïdes. Ce nouveau travail suggère un autre mécanisme : les spermatozoïdes pourraient aussi ne pas devenir compétents (ou ne pas être "capacités"), même s'ils ont réussi à passer le col utérin. »

Elle souligne aussi une seconde implication clinique. « L'étude apporte une solide preuve indi-

Dr Véronique NGUYEN
→ Suite page 12

Mucoviscidose : une explication aux troubles de la fertilité des femmes

→ Suite de la page 10

recte en faveur de ce que les bicarbonates pourraient représenter un régulateur important de la capacitation des spermatozoïdes in vivo. » C'est important à savoir, ajoute-t-elle. « Des données publiées au cours des deux dernières années suggèrent que certains traitements de la stérilité comme l'ICSI (un spermatozoïde est injecté dans un ovule) pourraient peut-être se trouver à l'origine de certains problèmes de développements. Cela nous a poussés à nous demander, une nouvelle fois, comment la fécondation survient in vivo. Si nous savions cela, alors nous pourrions régler avec précision les méthodes cli-

niques de façon qu'elles se rapprochent le plus possible de ce qui se passe in vivo. Il est donc important d'identifier les principaux acteurs dans la capacitation des spermatozoïdes et dans la fécondation in vivo, et il semble que, dans le cas des bicarbonates, c'est chose faite. »

Les chercheurs chinois préconisent aussi d'examiner le rôle que pourrait jouer la baisse de sécrétion des bicarbonates par le CFTR dans la pathologie respiratoire et digestive de la mucoviscidose.

Dr V. N.

« Nature Cell Biology », 28 septembre 2003,
<<http://www.nature.com/naturecellbiology>> DOI : 10.1038/ncb1047.

Attention au ginseng en début de grossesse

Une équipe de Hong Kong a démontré qu'un composant du ginseng, le ginsenoside Rb1, exerce un effet tératogène direct sur l'embryon de rat. Par conséquent, ils appellent à la prudence pour la prise de ginseng en début de grossesse, en attendant d'en savoir plus, et recommandent de plus grandes investigations.

 Le ginseng, renommé pour ses vertus toniques, est l'une des phytothérapies les plus utilisées de par le monde. Toutefois, sa toxicité potentielle est très peu étudiée.

« Bien qu'il y ait de nombreux rapports dans la littérature concernant le bénéfice potentiel du ginseng, on ne sait pas grand-chose sur sa toxicité éventuelle, et il

n'existe aucune donnée sur ses effets potentiels sur le fœtus humain en développement », explique dans un communiqué le Dr Louis Chan, gynéco-obstétricien à l'université chinoise de Hong Kong, qui a dirigé l'étude.

« Cependant, une enquête publiée en 2001 montre que plus de 9 % des femmes enceintes rapportent prendre des phytothé-

pies et, en Asie, jusqu'à 10 % des femmes prennent du ginseng pendant la grossesse. » Ces phytothérapies, comme les extraits de ginseng, sont en vente libre, souligne-t-il, dans de nombreux pays. De plus, d'après une récente enquête menée par le Dr Chan, 55 % des femmes à Hong Kong ont pris des phytothérapies chinoises traditionnelles pendant la grossesse.

Son étude de tératogénicité sur l'embryon de rat est publiée dans « Human Reproduction », une revue de la Société européenne de reproduction et d'embryologie humaine (ESHRE).

Le ginsenoside Rb1

L'équipe a testé le ginsenoside Rb1, un des principaux composants actifs du ginseng. Des embryons de rats âgés de 9 jours, en culture, ont été exposés à diverses concentrations de ginsenoside, puis les chercheurs ont examiné, à la fin du temps de culture, l'effet sur la croissance et la différenciation des organes importants (score morphologique, dont le score diminue avec le nombre d'anomalies).

L'étude montre un effet tératogène direct pour des concentrations de ginsenoside égales ou supérieures à 30 µg/ml.

Ainsi, à 30 µg, le score morphologique moyen des embryons est significativement plus faible (35 contre 45) que celui des embryons témoins. Ce score baisse encore davantage (28) pour une exposition à 50 µg, avec, de surcroît, raccourcissement de taille et baisse du nombre des cellules précurseurs des muscles. De plus, puisque le score est dépendant de la dose, il est possible que des concentrations plus basses que 30 µg aient causé des anomalies moins sévères, non détectées par la méthode d'évaluation.

« Cela veut dire que le ginsenoside est capable de provoquer des malformations chez les embryons de rat », résume le Dr Chan.

« Bien que les résultats des études animales de tératogénicité puissent ne pas refléter les circonstances trouvées chez les hommes, nos résultats suggèrent que des investigations supplémentaires sont justifiées, ainsi que la surveillance des effets embryonnaires du ginsenoside pendant la grossesse humaine », souligne-t-il.

Le ginsenoside Rb1 n'est qu'un des vingt ginsenosides trouvés dans les phytothérapies à base de ginseng. Des études précédentes ont montré que les différents ginsenosides peuvent avoir des actions différentes. Aussi, des études devront évaluer les effets tératogènes potentiels des autres ginsenosides.

« En attendant d'avoir plus d'informations chez les humains, les femmes devraient être prudentes sur l'usage du ginseng durant les trois premiers mois de grossesse », met en garde le Dr Chan, « et il est toujours conseillé, pour les femmes enceintes, qu'elles consultent leur médecin avant de prendre un supplément phytothérapeutique. »

Dr V. N.

« Human Reproduction »,
25 septembre 2003, www.eshre.com