

■■■■ **Baisse de la fécondité masculine : une des peurs du nouveau millénaire.** L'annonce d'une baisse progressive du nombre et de la qualité des spermatozoïdes chez l'homme au cours de ces cinquante dernières années, avancée par une équipe danoise en 1992 [1], avait soulevé un grand émoi et suscité de nombreuses interrogations. De multiples facteurs environnementaux furent évoqués : alcool, tabac, stress, substances entraînant des perturbations endocriniennes, telles que pesticides, oestrogènes présents dans l'alimentation, cosmétiques ou produits d'entretien, mais selon une récente revue de l'INED (Institut national d'études démographiques) [2], cette assertion n'a pu être ni confirmée, ni expliquée. En revanche, de nouvelles études viennent d'attirer l'attention sur certains aspects, génétiques cette fois, de la fertilité masculine. La première montre la très grande fréquence des translocations t(11;22) *de novo* dans les spermatozoïdes d'hommes normaux [3]. On sait depuis longtemps qu'il existe dans la population générale des sujets porteurs de translocation réciproque équilibrée t(11;22)(q23;q11), une des rares translocations non robertsoniennes* récurrentes en cytogénétique humaine. Ces sujets normaux, transloqués équilibrés, ne sont généralement découverts qu'après la survenue, dans leur descendance, d'un enfant porteur d'un phénotype anormal, conséquence d'une malségrégation 3:1 pendant la méiose. Cette translocation t(11;22) est due à la présence en 11q23 et en 22q11 de séquences palindromiques répétées riches en AT. Ces séquences favorisent la formation de structures en épingle à cheveu qui peuvent produire des cassures double-brin, suivies de recollements interchromosomiques. En utilisant des fragments de jonction 11;22 sur l'ADN de spermes

d'individus normaux, en PCR, les auteurs eurent la surprise de constater que la survenue *de novo* de cette translocation était beaucoup plus fréquente qu'on ne l'imaginait : de 1 à 9×10^{-5} , avec d'importantes variations individuelles. Il s'agit bien d'accidents survenant dans les gamètes durant la méiose car ni les lymphocytes, ni les fibroblastes ne présentent de tels remaniements. Il est donc étonnant de ne pas rencontrer dans la population générale encore plus de porteurs de cette translocation t(11;22) *de novo*. Les hypothèses proposées pour expliquer cette moindre fréquence : diminution du pouvoir fécondant des spermatozoïdes t(11;22), sous-estimation du nombre des transloqués, méritent d'être vérifiées. Dans une autre étude récente, ce sont les conséquences à long terme de la pratique des injections intracytoplasmiques de spermatozoïdes (ICSI) qui sont analysées [4]. En cas d'infertilité masculine, l'ICSI est pratiquée avec succès pour des hommes oligo- ou azoospermiques. Or, ces troubles de la spermatogenèse peuvent être dus à une mutation génétique qui sera transmise à la descendance. Par calcul statistique, les auteurs estiment que si 50 % des hommes infertiles réussissent à procréer par ICSI, l'incidence de l'infertilité masculine devrait doubler en 7 générations, c'est-à-dire dans 200 ans environ. On le voit, ces techniques d'assistance à la procréation méritent donc réflexion et vigilance, et malgré l'abondance de spermatozoïdes dans un éjaculat, on sent peser une vague menace sur la fertilité des hommes du troisième millénaire.

■■■■ **Les premiers pas d'une correction conformationnelle d'une pathologie amyloïde.** Les amyloses sont caractérisées par des dépôts protéiques entraînant des syndromes très divers. Certaines sont familiales et se manifestent par une polyneuropathie. Parmi celles-ci, l'une des plus étudiées est celle qui correspond à la mutation de la valine 30 de la transthyréline en méthionine. Les bases moléculaires de cette pathologie sont assez bien connues. En effet, la transthyréline est sécrétée par le foie et est retrouvée dans le sérum sous forme d'un tétramère soluble. La mutation de la valine 30 déstabilise le tétramère et favorise la formation de dépôts fibreux. D'un point de vue génétique, on sait que l'allèle muté est dominant et que la pathologie est observée chez les hétérozygotes. En revanche si l'autre allèle ne correspond pas à la forme sauvage mais au variant T119M (thréonine 119 mutée en méthionine), les manifestations pathologiques ne sont plus retrouvées. Le mécanisme de la correction procurée par le variant T119M demeurait inconnu. Dans un travail récent, Hammarström *et al.* [1], font une analyse biochimique de la stabilité de tétramères hybrides contenant différentes formes de la protéine. Ils montrent que l'incorporation d'au moins une sous-unité T119M dans un tétramère comprenant par ailleurs des sous-unités V30M stabilise considérablement ce complexe et diminue le risque de formation de dépôts. La forme sauvage n'a pas cet effet correcteur. Ils démontrent ainsi qu'il est possible de corriger les anomalies conformationnelles à l'origine de la maladie. Ce travail ouvre la voie à des approches thérapeutiques nouvelles, soit par thérapie génique, soit par administration directe de la protéine T119M. Ces approches entrent dans le cadre plus large de la thérapie conformationnelle où l'objectif est de corriger la structure tridimensionnelle de certaines protéines pour éviter les conséquences pathologiques.

[1. Carlsen E, *et al.* *Br Med J* 1992; 305: 609-13.]

[2. de la Rochebrochard E. *Populations et Sociétés* 2001; 371: 1-3.]

[3. Kurahashi H, Emanuel BS. *Nat Genet* 2001; 29: 139-40.]

[4. Faddy J, *et al.* *Nat Genet* 2001; 29: 131.]

[1. Hammarström P, *et al.* *Science* 2001; 293: 2459.]

* Les translocations robertsoniennes portent sur les chromosomes acrocentriques.