

■■■■ **Fœtus attacks.** La tolérance par sa mère d'un embryon, qui est un tissu allogénique, a fait l'objet d'hypothèses diverses: barrière du placenta, immaturité immunologique du fœtus, mais surtout inertie, ou tolérance maternelle. Un travail américain récent (Augusta, GA) montre que cette tolérance est en fait le résultat d'une attaque active du nourrisson [1, 2]. Et le moyen de cette défense est la synthèse d'une enzyme, l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) qui dégrade le tryptophane du milieu; or les cellules T de la mère en ont besoin pour proliférer et ne peuvent le fabriquer. La destruction du tryptophane des cellules T par IDO des macrophages avait été constatée en cultures cellulaires, mais IDO est aussi synthétisée par les syncytiotrophoblastes d'origine fœtale du placenta dès que des connexions commencent à s'établir entre sang maternel et sang fœtal. Le processus *in vivo* a été vérifié chez des souris gestantes, croisées avec des mâles identiques ou de souche différente. Dans ce deuxième groupe, le fœtus allogénique, après une période de développement normal, était rejeté dans un syndrome inflammatoire et hémorragique chez les mères auxquelles avait été injecté un inhibiteur d'IDO, le 1-méthyl-tryptophane. Le rôle des lymphocytes T a été vérifié en reproduisant l'expérience après des croisements entre femelles déficientes et mâles modifiés pour réintroduire le potentiel immunitaire. On confirmait qu'en inhibant le catabolisme du tryptophane pendant la gestation on permettait aux lymphocytes maternels de rejeter un fœtus. Un lien a donc été établi entre ce catabolisme du tryptophane par l'IDO des cellules placentaires et l'induction de la tolérance maternelle à la greffe allogénique du fœtus. Il ne s'agit pas d'une barrière anatomique, mais de la défense active d'un fœtus qui se comporte ainsi comme tout autre allogène.

[1. Munn DH, *et al.* *Science* 1998; 281: 1191-3.]

[2. Gura T. *Science* 1998; 281: 1122-4.]

■■■■ **Transport du sperme dans l'oviducte, la mobilité ne suffit pas.**

Au cours des différentes étapes qui aboutissent à la fécondation chez les mammifères, de nombreux facteurs interviennent qui peuvent être en cause dans les stérilités [1]. La fertiline, une protéine de surface multifonctionnelle, appartient au groupe de la famille des protéines ADAM, nommées ainsi parce qu'elles possèdent un domaine disintégrine (en interaction avec les intégrines) et un domaine métalloprotéinase. D'une façon générale, celles-ci interviennent dans l'adhérence cellulaire [2]. La fertiline est une protéine de surface du spermatozoïde composée de deux sous-unités α et β . A l'état de précurseurs dans les spermatogonies, celles-ci perdent un certain nombre de domaines communs aux protéines de membrane de la famille ADAM pour ne garder que le domaine disintégrine dans la région amino-terminale. Le groupe de Paul Primakoff et Diana Myles, qui a découvert la fertiline [3], a invalidé le gène codant pour sa sous-unité β et créé une lignée de souris homozygotes *fertiline* $\beta^{-/-}$ afin d'observer le comportement des spermatozoïdes de ces souris au cours des différentes étapes de la fécondation et de mesurer leur pouvoir fécondant [4]. Les souris mâles *fertiline* $\beta^{-/-}$ ont un développement normal et s'accouplent aussi souvent que leurs congénères sauvages mais elles n'ont pas de descendance. L'analyse des éjaculats ne montre aucune modification du spermogramme: le nombre, la mobilité (mesurée en utilisant de nombreux paramètres), ainsi que la réaction acrosomiale sont normaux. Mais, après accouplement, les spermatozoïdes sont retrouvés en très petit nombre dans l'oviducte des femelles. Or, on sait que, pendant leur migration, les spermatozoïdes sont transitoirement stockés à la jonction utéro-tubaire et à l'isthme

adjacent avant de progresser vers l'ampoule. L'adhérence des spermatozoïdes à l'épithélium qui se produit à ce stade conditionne peut-être la progression ultérieure et pourrait nécessiter une réaction impliquant une intégrine. *In vitro*, les tentatives de fécondation mettent en évidence l'incapacité des spermatozoïdes *fertiline* $\beta^{-/-}$ d'adhérer à la zone pellucide. Lorsque celle-ci a été enlevée, la fréquence du contact avec la membrane plasmique est identique pour les spermatozoïdes *fertiline* $\beta^{+/+}$ et *fertiline* $\beta^{-/-}$. Ces derniers ne peuvent toutefois pas s'y fixer et la fréquence des fusions avec l'ovocyte est diminuée de moitié. Quand celle-ci a lieu, l'ovocyte termine normalement sa méiose avec expulsion du deuxième globule polaire. Donc la fertiline n'intervient pas dans l'activation de l'ovocyte, ce qui infirme l'hypothèse d'une interaction nécessaire entre la fertiline et le récepteur ovocytaire, l'intégrine $\alpha_6\beta_1$, pour cette activation. Il est à noter que les protéines de surface sont impliquées dans l'adhérence des gamètes mâles à diverses composantes des gamètes femelles ou dans la pénétration des enveloppes extracellulaires du gamète femelle: galactosyltransférase (*m/s* 1995 n° 11, p. 1762), PH-20, et cyritestine, ne sont pas altérées dans les spermatozoïdes *fertiline* $\beta^{-/-}$. Il semble donc que la fertiline joue principalement un rôle dans la progression des spermatozoïdes dans l'oviducte et dans l'adhérence à la zone pellucide et à la membrane plasmique du gamète femelle. Ainsi s'élabore peu à peu un schéma d'ensemble des mécanismes moléculaires de la fécondation chez les mammifères, qui nous aidera à mieux comprendre les diverses étiologies des infertilités masculines.

[1. Bourgeron T, *et al.* *Med Sci* 1996; 12 (suppl 11): I-IX.]

[2. Blobel CP. *Cell* 1997; 90: 589-92.]

[3. Primakoff P, *et al.* *J Cell Biol* 1987; 104: 141-9.]

[4. Cho C, *et al.* *Science* 1998; 281: 1857-9.]