

Communiqué de presse – 18 octobre 2021

## Impact d'un antidiabétique sur la fertilité des mâles après exposition fœtale chez la souris

**La metformine est un médicament antidiabétique qui peut également être prescrit pour la femme enceinte souffrant de diabète ou d'obésité. Une équipe de recherche d'INRAE, de l'Inserm, du Centre international de recherche contre le cancer, et de l'université de Nouvelle-Galle du Sud (Australie) a étudié l'impact de l'exposition fœtale à la metformine sur les souriceaux lors de la gestation chez la souris. Leurs résultats, publiés le 18 octobre dans *Frontiers in Endocrinology*, montrent que l'exposition fœtale à cette molécule induit une baisse de la fertilité et une augmentation de l'accumulation des graisses mais uniquement chez les mâles. Ces résultats sur la souris restent à confirmer chez l'humain.**

La metformine est un médicament permettant de réguler le taux de glucose dans le sang et est utilisé comme traitement du diabète de type 2. Ce médicament peut également être prescrit lors de la grossesse pour les femmes souffrant de diabète ou d'obésité. Cependant, les conséquences de l'exposition du fœtus à la metformine sur la fertilité des enfants sont peu documentées. C'est pourquoi les scientifiques ont étudié chez la souris, l'impact de l'administration du médicament à des souris gestantes sur la fertilité des souriceaux.

### Une baisse de la fertilité chez les mâles

L'équipe INRAE avait déjà montré précédemment que l'exposition de la souris à la metformine pendant les stades embryonnaires ralentissait la croissance des testicules et induisait une réduction de la production de la testostérone chez les fœtus mâles (cf références). Pour cette nouvelle étude, durant toute la phase de gestation, 12 souris femelles ont reçu de l'eau additionnée de metformine à un taux équivalent à celui administré en médecine humaine pour le traitement du diabète. Un autre groupe de 8 souris témoin recevait de l'eau sans addition de metformine. L'étude démontre que la metformine ne s'accumule pas dans les tissus du fœtus mais qu'elle passe dans le sang et le liquide amniotique qui entoure le fœtus pendant la gestation. Cette exposition perturbe le métabolisme du fœtus et provoque chez les mâles un ralentissement du développement des testicules. Les chercheurs ont également observé que les souriceaux mâles qui ont été exposés à la metformine durant la gestation avaient un poids plus élevé que ceux du groupe témoin et avaient une accumulation de graisse deux fois plus élevée que les mâles du groupe témoin.

Par la suite, pour étudier les conséquences sur la fertilité, les mâles et les femelles issus des souris gestantes exposées à la metformine ont été accouplés avec des souris du groupe témoin. Les mâles qui avaient été exposés ont montré une fertilité plus faible que ceux du groupe témoin avec une baisse de 30% de la taille des portées (5,5 petits en moyenne par portée pour les mâles exposés à la metformine contre 8 petits par portée pour les mâles du groupe témoin). Pour comprendre la cause de cette réduction de fertilité, les scientifiques ont étudié le sperme produit par les mâles. Ils ont ainsi observé un nombre plus faible de spermatozoïdes chez les mâles exposés à la metformine. Ils ont aussi constaté un taux plus élevé de malformations de la tête des spermatozoïdes (25% chez les mâles exposés contre 15% chez le groupe témoin), un taux plus élevé de dommage de l'ADN des spermatozoïdes (55% chez les mâles exposés contre 25% chez les mâles témoin), ainsi qu'une méthylation plus importante de l'ADN génomique associée à la protéine Tet, qui est une marque épigénétique influençant l'expression des gènes.

Des perturbations du métabolisme pendant la vie fœtale, ici induites par la metformine, pourraient affecter la fertilité à l'âge adulte, mais ces résultats sont à confirmer chez l'humain. Dans ce but, une étude de cohorte menée par la faculté de médecine de l'Université des sciences et technologies de Norvège est actuellement en cours pour identifier les effets sur les humains. Les études sur l'animal vont également se poursuivre, notamment pour étudier la persistance éventuelle des effets sur plusieurs générations.

## Références

Mélanie C. Faure, Rita Khouiery, Jusai Quanico, Herve Acloque, Marie-justine Guerquin, Michael Bertoldo, Claire Chevalyre, Christelle Rame, Isabelle Fournier, Michel Salzet, Joelle Dupont, Pascal Froment, *In utero exposure to metformin reduces the fertility of male offspring in adulthood*, *Frontiers in Endocrinology* 18 October 2021 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.750145>

P Tartarin , D Moison, E Guibert, J Dupont, R Habert, V Rouiller-Fabre, N Frydman, S Pozzi, R Frydman, C Lecureuil, P Froment, *Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells*, *Human Reproduction*, Volume 27, Issue 11, November 2012, Pages 3304–3314, <https://doi.org/10.1093/humrep/des264>

## Contact scientifique :

Pascal Froment – [pascal.froment@inrae.fr](mailto:pascal.froment@inrae.fr)

UMR PRC Physiologie de la Reproduction et des Comportements (INRAE, CNRS, Université de Tours, IFCE)

Département scientifique Physiologie animale et systèmes d'élevage

Centre INRAE Val-de-Loire

## Contact presse :

Service de presse INRAE : 01 42 75 91 86 – [presse@inrae.fr](mailto:presse@inrae.fr)

---

INRAE, l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, est un acteur majeur de la recherche et de l'innovation créé le 1er janvier 2020. Institut de recherche finalisé issu de la fusion entre l'Inra et Irstea, INRAE rassemble une communauté de 12 000 personnes, avec 268 unités de recherche, service et expérimentales implantées dans 18 centres sur toute la France. L'institut se positionne parmi les tout premiers organismes de recherche au monde en sciences agricoles et alimentaires, en sciences du végétal et de l'animal, et en écologie-environnement. Il est le premier organisme de recherche mondial spécialisé sur l'ensemble « agriculture-alimentation-environnement ». INRAE a pour ambition d'être un acteur clé des transitions nécessaires pour répondre aux grands enjeux mondiaux. Face à l'augmentation de la population, au changement climatique, à la raréfaction des ressources et au déclin de la biodiversité, l'institut construit des solutions pour des agricultures multi-performantes, une alimentation de qualité et une gestion durable des ressources et des écosystèmes.

## la science pour la vie, l'humain, la terre

Rejoignez-nous sur :



[www.inrae/presse](http://www.inrae/presse)