Causes de l'infertilité masculine et intérêt des FIV ICSI / IMSI

Victor van Eecke

▶ **To cite this version:**

Victor van Eecke. Causes de l'infertilité masculine et intérêt des FIV ICSI / IMSI. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02454560

HAL Id: dumas-02454560

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454560

Submitted on 24 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE **UFR DE PHARMACIE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 29 janvier 2019

Par

Victor VAN EECKE

CAUSES DE L'INFERTILITE MASCULINE

ET

INTERET DES FIV ICSI/IMSI

JURY :

PRESIDENT : Monsieur François-Yves DUPRADEAU

Professeur à l'UFR de Pharmacie d'Amiens

DIRECTEUR : Monsieur François MESNARD

Professeur à l'UFR de Pharmacie d'Amiens

MEMBRES : Monsieur François DAUDRE

Docteur en Pharmacie (Péronne)

Monsieur Emmanuel CUISSET

Docteur en Pharmacie (Amiens)

Thèse N°

Remerciements

Je dédie cette thèse,

A Monsieur François-Yves DUPRADEAU,

Professeur à l'UFR de pharmacie d'Amiens pour avoir accepté la présidence de cette thèse et pour l'analyse de mon travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A Monsieur François MESNARD,

Professeur à l'UFR de pharmacie d'Amiens pour m'avoir prodigué de précieux conseils, pour votre disponibilité et votre temps passé à examiner ma thèse ; ainsi que votre gentillesse tout le long de mon parcours d'étudiant.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profonde reconnaissance.

A Monsieur François DAUDRE,

Pour m'avoir permis d'effectuer mes stages au sein de son officine et pour m'avoir offert mon premier emploi en pharmacie et ce pendant toutes mes années d'études.

Merci d'être présent à la soutenance de ma thèse.

A Monsieur Emmanuel Cuisset,

Pour m'avoir donné de votre temps, pour votre sympathie.

Merci d'avoir accepté de siéger au sein du jury lors de ma soutenance.

A Anne-Sophie,

Mon amour qui me conforte, me donne confiance et m'apporte tout son soutien pour chacun de mes projets. Merci pour la joie et le bonheur que tu me fais partager chaque jour à tes côtés. Ecrivons maintenant ensemble la suite de notre merveilleuse histoire.

A mes parents,

Pour vos encouragements durant mes nombreuses années d'études, votre patience et votre confiance.

J'espère que vous en tirez un sentiment de fierté.

A Justine et Grégoire,

J'espère pour vous la même réussite dans vos études et formations ainsi que dans votre vie professionnelle.

A Mr Didier LABESSE,

qui m'a fait confiance, qui m'a laissé le temps pour la réalisation de cette thèse.

Merci de votre générosité et de votre indulgence.

A Cédric,

qui par ses compétences en informatique m'a sauvé plusieurs fois d'un naufrage. Merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité.

A mes amis.

A ma famille.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PARTIE A – L'APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN 2

1 - Testicules 2
1.1 - Anatomie 2
1.2 - Physiologie 3

2 – Les autres structures 4

3 - Spermatogénèse 7
3.1 - Les cellules germinales 7
3.2 - 1ere phase : la mitose 7
3.3 - 2e phase : la méiose 7
3.4 - Spermiogénèse 8
3.5 - Le spermatozoide mature 9
3.6 - Régulation hormonale 9

4- Diagnostic d'infertilité masculine 10
4.1 - Interrogatoire du patient 10
4.2 - Examen clinique 11
4.3 - Spermogramme et spermocytogramme 12
4.4 - Echographie de l'appareil urogénital 13
4.5 - Examens complémentaires de seconde intention 13
4.6 - Autres 14

PARTIE B – CAUSES DE L'INFERTILITE MASCULINE 15

1- Causes dites sécrétoires ou non obstructives 15
1.1 - Causes sécrétoires centrales 15
1.2 - Causes sécrétoires testiculaires 16
1.2.1 Causes sécrétoires testiculaires acquises 16
1.2.2 Causes sécrétoires testiculaires congénitales 20
1.2.3 Causes sécrétoires testiculaires idiopathiques 20

2 - Causes dites excrétoires ou obstructives 20
2.1 - Causes obstructives congénitales 20
2.2 - Causes obstructives acquises 20
2.3 - Dysfonctions sexuelles 20

PARTIE C – LES FACTEURS IMPLIQUES DANS L'INFERTILITE MASCULINE 21

1 – Les facteurs infectieux 21
1.1 - Infections bactériennes 21
1.2 - Infections virales 22

2 - Les facteurs environnementaux 23
2.1 - Le tabac 23

2.2 - Alcool....24
2.3 - Polluants atmosphériques....25
2.4 - Polluants de l'eau de boisson....26
2.5 - Phtalates....26
2.6 - Phénols (dont bisphénol A)....26
2.7 - Métaux....26
2.8 - Rayonnements ionisants....26
2.9 - Pesticides....27
2.10 - Chaleur....28

3 - Impact de la corpulence sur la fertilité de l'homme....28
3.1 - Impact sur le sperme....28
3.2 - Mécanismes impliqués....29
3.3 - Effets de la perte de poids : impact de la chirurgie bariatrique....29

4 - Facteurs iatrogéniques de certains médicaments....30
4.1 - Les antihypertenseurs....30
4.2 - Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate....30
4.3 - Traitements hormonaux utilisés dans le traitement du cancer de la prostate....31
4.4 - Médicaments d'action centrale....31
4.5 - Autres classes pharmacologiques parfois incriminées dans les troubles de la fécondité et la DE....32
4.6 - Cas particulier des inhibiteurs calciques et leur impact sur la fertilité....32

5 - Facteurs génétiques....33
5.1 - Causes génétiques autosomiques....33
5.2 - Les causes génétiques gonosomiques....34

PARTIE D – LES FECONDATIONS IN VITRO (FIV)....37

1 - FIV classique....37
1.1 - Le recueil des spermatozoïdes....37
1.2 - Préparation du sperme....38
1.3 - Insémination....38

2 - FIV avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)....39
2.1 - Décoronisation des ovocytes....39
2.2 - Injection du spermatozoïde....40
2.3 - Observation, transfert et congélation....41

3 - FIV avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïde morphologiquement sélectionné (IMSI)....41
3.1 - Indications....41
3.2 - Présentation....42
3.3 – Les vacuoles....42

4 - Les avantages de l'IMSI par rapport à l'ICSI....44

CONCLUSION....45

INTRODUCTION

PMA ou procréation médicalement assistée, trois lettres qui jusqu'il y a vingt ans étaient réservées à une certaine élite médicale (cercle fermé de gynécologues spécialistes,..).

Mais depuis le début des années 2000, PMA, FIV (fécondation in vitro), GPA (grossesse par autrui) sont des termes couramment connus du grand public tant le nombre de couples concernés par l'infertilité quelle qu'en soit l'origine est en augmentation constante. L'infertilité est définie par l'OMS par une absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception.

En effet, actuellement on estime à environ 15% les couples en âge de procréer consultant pour infertilité, et les recherches dans ce domaine sont très nombreuses. La responsabilité masculine dans ces échecs a été sous-estimée de nombreuses années. Elle est aujourd'hui établie et intégrée dans le diagnostic de l'infertilité du couple. En 2010, le prix Nobel de médecine a été attribué au britannique Robert G. Edwards, de l'université de Cambridge au Royaume Uni, pour avoir mis au point la technique de fécondation in vitro (FIV). Suite à ses nombreux travaux et essais, nait le 25 juillet 1978, Louise Brown, le premier « bébé éprouvette ». En France, la première FIV, menée par le biologiste Jacques Testart et le gynécologue René Frydman, conduira à la naissance d'Amandine, le 24 février 1982 à l'hôpital Antoine Beclere de Clermont. En 1992 et 1994 naissent respectivement en Belgique et en France les deux premiers enfants issus d'une FIV ICSI (avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde). On estime qu'aujourd'hui plus de 4 millions d'individus au monde sont nés ainsi.

Le but de cette thèse est de s'intéresser à l'infertilité masculine, à ses causes (morphologiques, gonadiques, environnementales) ainsi qu'aux solutions proposées par la recherche pour combattre ses conséquences.

Dans un premier temps, l'anatomie et la physiologie de l'appareil reproducteur masculin seront abordées, ainsi que les normes biologiques associées à un spermogramme dit « normal ». Les infertilités masculines peuvent se manifester sous différentes formes et peuvent être congénitales ou acquises.

Les différentes causes pouvant être impliquées dans l'infertilité masculine seront développées : les causes physiologiques et anatomiques, génétiques, extérieures, environnementales et polluantes.

Les solutions pour permettre aux couples d'accéder à la parentalité en cas d'infertilité masculine, notamment les FIV ICSI et maintenant les FIV avec injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes morphologiquement sélectionnés (IMSI), sont de plus en plus proposées. Elles seront décrites et comparées dans ce mémoire.

PARTIE A – L'APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN

1 - TESTICULES

1.1 - Anatomie

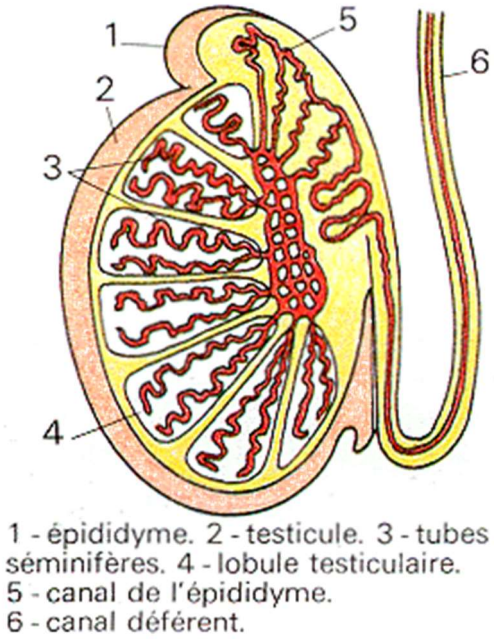

Figure 1 : structure du testicule
(http:// http://embryologie.chez-alice.fr/gametoge.html)

L'appareil reproducteur mâle est constitué de 2 testicules, des voies excrétrices (canaux efférents, épididyme, canaux déférents) permettant la formation et sécrétion des spermatozoïdes vers l'extérieur, des glandes annexes (vésicules séminales, prostate et glandes de Cowper) sécrétrices de liquides qui avec les spermatozoïdes permet de constituer le sperme, et de l'urètre qui s'ouvre à l'extérieur par le méat urinaire.

Ils sont situés dans une poche entourée d'une peau plissée : le scrotum. Le fait que les testicules soient à l'extérieur du corps diminue leur température d'environ 2°c par rapport à la température corporelle. Les testicules sont constitués de plusieurs lobules testiculaires qui contiennent les tubes séminifères, lieu de la spermatogénèse. Entre les tubes séminifères se situe du tissu interstitiel. C'est ce tissu qui assure la fonction endocrine de l'appareil reproducteur.

1.2 - Physiologie

Les tubes séminifères

Ils sont le lieu de la production des gamètes males. La paroi de chaque tube est constituée par l'épithélium séminifère, composé de cellules de Sertoli et des cellules de la lignée germinale. Ce tissu repose sur une enveloppe péritubulaire. L'enveloppe péritubulaire est composée de cellules contractiles permettant la progression du contenu laminal vers les voies excrétrices.

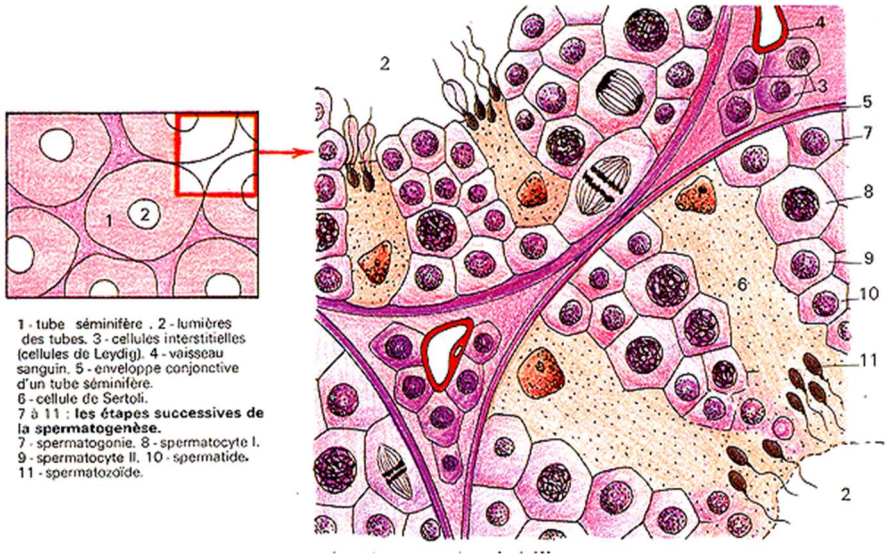

Figure 2 : Structure du tube séminifère
(http:// http://embryologie.chez-alice.fr/gametoge.html)

Les cellules de Sertoli

Elles ont un rôle essentiel dans la spermatogénèse. Elles constituent une barrière physique séparant l'interstitium et le compartiment apical des tubes séminifères. Elles forment la barrière hémato-testiculaire. En cas de rupture importante (causes traumatiques, infectieuses) un processus d'auto-immunisation contre les cellules de la lignée germinale peut évoluer dans les cas les plus sévères vers une azoospermie.

De par leur cytosquelette associé à des protéines contractiles elles assurent la migration des cellules germinales au fur et à mesure de leur maturation vers la lumière des tubes séminifères.

Les cellules de Sertoli ont également un rôle sécrétoire. Une fonction paracrine vers les cellules germinales et elles sont responsables de la production du plasma séminal primitif. Elles sécrètent diverses protéines permettant le soutien et la maturation des cellules germinales (protéases, hormones, composante de la matrice extracellulaire).

Ce sont également les cellules de Sertoli qui produisent l'AMH (hormone anti-mullerienne). Cette hormone est synthétisée par les cellules de Sertoli immature chez le fœtus mâle sous contrôle du gène SRY. Elle est maximale à la 8e semaine puis régresse pendant la gestation, chez l'enfant et à la puberté avec une variation inversement proportionnelle entre testostérone et AMH. Elle est responsable de la régression des canaux Muller et serait un facteur de régulation des cellules de Leydig.

L'espace interstitiel et les cellules de Leydig

Il est composé par les cellules de Leydig. Ces cellules contiennent des enclaves pigmentaires et des inclusions protéiques spécifiques.

Ce sont les cellules de Leydig qui assurent la sécrétion endocrine des hormones stéroïdes (95% de la testostérone plasmatique). Elles synthétisent la testostérone et autres intermédiaires à partir du cholestérol. Les trois principaux stéroïdes testiculaires fabriqués sont : la testostérone (principal androgène circulant), la dihydrotestostérone (androgène actif au niveau des tissus périphériques) et le 17 betaoestradiol.

Les androgènes ont pour principales fonctions :

- la différenciation sexuelle masculine
- le développement des organes génitaux internes et externes (différenciation des canaux de Wolff)
- le développement et maintien des caractéristiques sexuels secondaires

La testostérone a par ailleurs une action anabolisante au niveau de tous les tissus, intervient dans le dimorphisme sexuel cérébral et la physiologie du comportement sexuel. En association avec la FSH, elle est essentielle pour l'initiation et le maintien de la spermatogénèse. Elle agit sur les cellules de Sertoli et les cellules péritubulaires par voie paracrine stimulant indirectement la spermatogénèse.

Des études récentes ont constaté que la modification du ratio testo/oestradiol peut être responsable du développement d'une gynécomastie, voire même d'une infertilité.

2 – LES AUTRES STRUCTURES

Le cordon spermatique

C'est une structure de l'appareil génital masculin comprenant des filets nerveux et les vaisseaux sanguins alimentant le testicule (artère déférentielle, artère spermatique, veines spermatiques, canal déférent, nerfs).

L'épididyme

Il est composé de fins canaux enroulés recouvrant la partie supérieure du testicule. Il collecte et stocke les spermatozoïdes venant des tubules séminifères. Les gamètes poursuivent en son sein leur maturation (acquérant mobilité et capacitation).

L'épididyme assure également :

- l'apport de nutriments et oligoéléments nécessaires à la conservation des spermatozoïdes
- l'élimination de surplus de sécrétion testiculaire
- la sécrétion de facteurs de décapacitation
- la dégradation des spermatozoïdes après plusieurs mois s'il n'y a pas eu éjaculation.

Les canaux déférents

Ils prolongent l'épididyme. Ils passent par le cordon spermatique, puis au-dessus de la vessie avant de rentrer dans la prostate où ils deviennent le canal éjaculateur.

Ils sont symétriques, de longueurs et diamètres parfois différents. La fermeture de ce canal (d'ordre pathologique ou vasectomie) n'empêche pas les testicules de produire les spermatozoïdes.

Le canal éjaculateur

Il nait de la jonction du canal déférent et de l'abouchement de la vésicule séminale. Il sort de la prostate et se termine dans l'urètre.

Vésicules séminales

Les vésicules séminales sont deux glandes débouchant dans la prostate pour se relier aux canaux déférents. Elles sont androgéno-dépendantes et produisent un liquide qui permettra de nourrir les spermatozoïdes : le plasma séminal.

C'est un liquide riche en fructose, au pH alcalin et riche en prostaglandines (elles aident à la fécondation en entrainant des contractions péristaltiques renversées dans l'utérus et les trompes de Fallope pour que les spermatozoïdes atteignent plus vite les ovocytes).

Le plasma séminal contient également de nombreuses protéines :

- des facteurs de décapacitation qui se fixent sur les spermatozoïdes matures afin d'empêcher l'expression prématurée de leur pouvoir fécondant (réaction acrosomique).
- Des facteurs de coagulation du sperme pour protéger les spermatozoïdes du pH acide du vagin.
- Des facteurs immunosuppresseurs.

Le liquide séminal est évacué avec les sécrétions prostatiques lors de l'éjaculation. Il permet la maturation progressive des spermatozoïdes en leur assurant une protection anti-infectieuse et immunologique dans l'appareil génital masculin et féminin (Schlosser et al, 2007).

La prostate

La prostate est une glande de l'appareil reproducteur masculin. Elle sécrète 10 à 30% du liquide séminal. Tout comme les vésicules séminales, elle est androgéno-dépendante.

C'est à son niveau qu'arrive les canaux déférents et les voies des vésicules séminales par la suite ils sont réunis en conduit éjaculateur.

Les glandes de Cowper (ou bulbo-urétrales)

Ces glandes sont situées de chaque côté de l'urètre et sécrètent le liquide pré-éjaculatoire. Ce liquide a un rôle de lubrifiant, il va envelopper les spermatozoïdes les protégeant de l'acidité.

3 - SPERMATOGENESE

3.1 - Les cellules germinales

Les spermatogonies souches sont issues des cellules germinales primordiales (CGP). Avec les cellules de Sertoli elles formeront l'ébauche des cordons séminifères. Puis les CGP après deux différenciations deviendront les spermatogonies souches, qui à partir de la puberté, vont permettre la production de spermatozoïdes (gamètes matures haploïdes).

La spermatogénèse est le processus par lequel les cellules germinales se différencient pour donner les spermatozoïdes. On passe de cellules germinales diploïdes à des spermatozoïdes haploïdes.

Elle se déroule dans le tube séminifère et dure chez l'homme 74 jours.

3.2 - 1ere phase : la mitose

Elle dure 27 jours et se déroule contre la membrane des tubes séminifères.

Les spermatogonies A vont subir des mitoses de manière continue, ce qui permet le renouvellement et le maintien du stock de cellules germinales souches. Deux cellules filles résultent de cette mitose : une spermatogonie de type Ad pour le maintien du stock et une spermatogonie de type Ap (apparied). Apres une mitose cette dernière aboutit à deux spermatogonies de type B. Une dernière mitose des spermatogonies de type B donnent naissance aux spermatocytes I.

3.3 - 2e phase : la méiose

C'est le seul processus cellulaire qui permet de passer d'une cellule diploïde (2n) à quatre cellules haploïdes (n). Elle est constituée d'une succession de 2 divisions cellulaires.

La 1ere division méiotique (MI) est une division réductionnelle : elle passe du stade prophase I longue, à la métaphase I, puis l'anaphase I et aboutit à la télophase I. C'est lors de la prophase I qu'a lieu le brassage génétique (par crossing over) assurant la diversité génétique. De cette façon les spermatocytes I (2n chromosomes, 2 chromatides) donnent des spermatocytes II (n chromosomes, 2 chromatides).

Ces spermatocytes II subissent la seconde division méiotique ou division équationnelle où les chromatides sœurs se séparent pour donner deux cellules filles qui forment les spermatides (n chromosome, un chromatide).

3.4 - Spermiogénèse

Ce processus se déroule près de la lumière des tubes séminifères et dure environ 23 jours. C'est une étape où les spermatides rondes immatures se différencient en spermatozoïdes en subissant plusieurs modifications et changements morphologiques.

Le noyau s'allonge et se condense, l'acrosome se forme (il contiendra les enzymes protéolytiques nécessaires lors de la fécondation). Les mitochondries quant à elles s'assemblent en spirale au niveau de la pièce intermédiaire. Les corps résiduels seront éliminés par la cellule et phagocytés par les cellules sertoliennes. Pendant cette phase, la tête des spermatides fait face au compartiment basal des tubes séminifères. La dernière étape de la spermatogénèse consiste à la libération dans la lumière des tubes séminifères du spermatozoïde mature. C'est la spermiation.

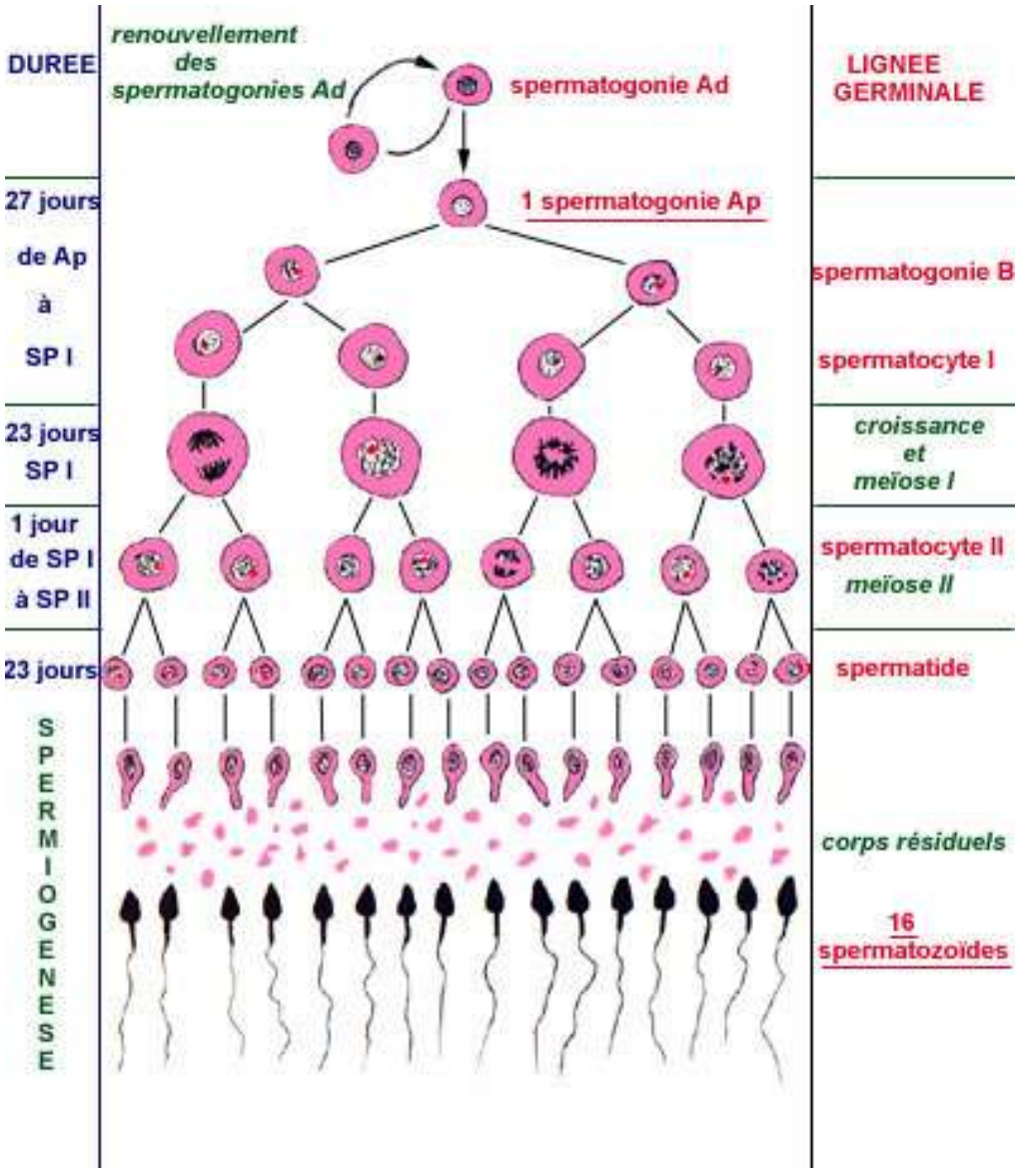

Figure 3 : schéma de la spermatogénèse

(http://sexophysio.com/spermatogenese.php)

3.5 - Le spermatozoïde mature

Il se compose de 3 parties :

- la tête qui contient le noyau avec le patrimoine génétique paternel et l'acrosome, un sac d'enzymes qui seront libérées lors de la fécondation et permettront la pénétration du spermatozoïde dans l'ovule.
- la pièce intermédiaire plus étroite avec le centriole qui donne naissance au flagelle et des mitochondries disposées en hélice autour du flagelle, formant une gaine et fournissant l'énergie nécessaire aux mouvements du flagelle.
- le flagelle ou queue conférant au spermatozoïde sa mobilité.

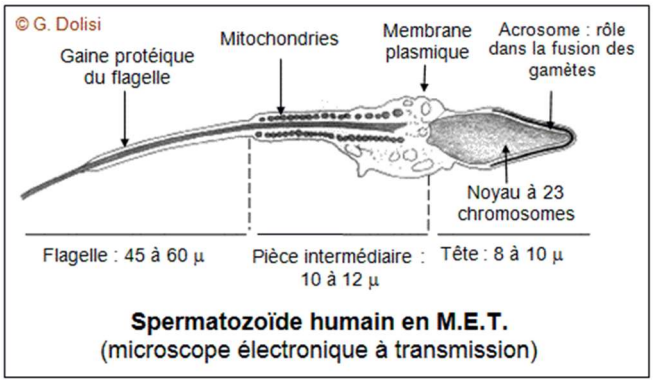

Figure 4 : Un spermatozoïde mature

(https://www.bio-top.net/Schemas/Spermatozoide.gif)

3.6 - Régulation hormonale

Axe hypothalamo-hypophysaire

La spermatogénèse et les sécrétions endocrines de l'appareil reproducteur sont régulées par l'axe hypothalamo-hypophysaire. La GnRH, produit au niveau hypothalamique, stimule la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse. La LH régule l'activité des cellules de Leydig ; la FSH elle les fonctions sertoliennes. La FSH avec la testostérone testiculaire agit sur les cellules de Sertoli pour assurer l'initiation et le maintien de la spermatogénèse (Schlosser et al, 2007). La testostérone a un rétrocontrôle négatif sur les secrétions hypophysaires (FSH et LH).

Rôle de l'inhibine et de l'activine

D'autres hormones peuvent participer à la régulation de la spermatogénèse, au niveau local, avec des facteurs de régulation de type paracrine ou autocrine.

L'inhibine et l'activine sont deux glycoprotéines produites principalement par les cellules de Sertoli. Au cours du développement embryonnaire des testicules et dans la

régulation des fonctions testiculaires, l'inhibine et l'activine sont des facteurs paracrines importants. En effet elles sont respectivement responsables de l'activation et de l'inhibition de la stéroidogénèse.

La sécrétion d'inhibine est régulée par la FSH. Elle est sécrétée quand la production de spermatozoïdes est élevée. Cette protéine inhibe la synthèse d'ADN et les mitoses des spermatogonies. A l'inverse l'activine favorise les mitoses de spermatogonies.

4- DIAGNOSTIC D'INFERTILITE MASCULINE

Le diagnostic d'infertilité de l'homme repose avant tout sur l'analyse du sperme. Le spermogramme est un examen apparemment très simple à réaliser, mais nécessite une méthodologie standardisée, précise et rigoureuse. En outre, l'interprétation doit être prudente car les résultats peuvent beaucoup varier d'un éjaculat à l'autre chez un même homme et peuvent notamment être influencés par des facteurs comme l'âge et/ou la durée d'abstinence sexuelle ayant précédé le recueil de sperme.

4.1 - Interrogatoire du patient

Il est essentiel dans la prise en charge de l'infertilité. Il s'attarde à rechercher au niveau familial des antécédents d'infertilité, de cancers de l'appareil urogénital et de maladies génétiques. Il sera demandé au patient s'il a eu des problèmes d'infertilité avec d'autres partenaires ou s'il a déjà des enfants.

Chirurgie, pathologies chroniques

Sur le plan personnel, en dehors de l'interrogatoire habituel, on recherchera des antécédents de chirurgie inguinoscrotale (cryptorchidie, hernie inguinale), l'absence de pathologies chroniques (diabète, affections neurologiques, psychiatriques) et la prise médicamenteuse au long cours.

Antécédents andrologiques

On s'intéressera à la recherche de tous les événements susceptibles de perturber les fonctions testiculaires comme :

- Age et déroulement de la puberté
- Episode de torsions testiculaires
- Actes de chirurgie scrotale
- Cryptorchidie uni ou bilatérale
- Antécédent d'infections urogénitales (orchite ourlienne communément appelée « oreillons », tuberculose génitale...)

Tabac

Le sujet est-il fumeur ? Une intoxication tabagique sera systématiquement recherchée car nous verrons ultérieurement qu'il s'agit d'un facteur péjoratif indéniable. Il en est de même pour les prises régulières de cannabis.

Rapports sexuels

Le clinicien s'intéressera également au déroulement et à la fréquence des rapports sexuels en recherchant des dysfonctions sexuelles masculines pouvant compromettre la fertilité du couple (dysfonction érectile, anéjaculation, dyspareunie, éjaculation précoce « ante portas »).

Autres

S'enquérir de toute exposition excessive de l'individu à différents toxiques :

- Chimiques (solvants, pesticides, métaux lourds...)
- Physiques (température, rayonnements...)

4.2 - Examen clinique

Cet examen a essentiellement pour but de rechercher des signes d'hypogonadisme évoquant une atteinte de la fonction endocrine testiculaire :

- Gynécomastie
- Diminution de la pilosité
- Asthénie
- Baisse de la libido
- Répartition gyroïde des graisses

Le reste de l'examen est centré sur l'appareil urogénital :

- Palpation testiculaire avec évaluation du volume, de la consistance et recherche de nodule
- Palpation des épididymes pour rechercher une dilatation pouvant évoquer un obstacle d'aval
- Recherche d'une dilatation veineuse au niveau du cordon et du pôle supérieur du testicule gauche majorée en position debout et lors de manœuvre de Valsalva (varicocèle)
- Taille de la verge
- Toucher rectal en cas d'antécédents d'infections urogénitales ou si l'âge du patient (supérieur à 50 ans) justifie un dépistage du cancer de la prostate.

4.3 - Spermogramme et spermocytogramme

Le recueil par masturbation a lieu au laboratoire après 2 à 5 jours d'abstinence sexuelle.

Paramètre	Limite basse de référence
Volume de sperme (ml)	1,5 (1,4-1,7)*
Nombre total de spermatozoïdes (10^6par éjaculat)	39 (33-46)*
Concentration de spermatozoïdes (10^6par ml)	15 (12-16)*
Mobilité totale (Pr + Np, %)	40 (38-42)*
Mobilité progressive (Pr %)	32 (31-34)*
Vitalité (spermatozoïdes vivants, %)	58 (55-63)*
Morphologie (formes normales %)	4

* 5 percentile (et intervalle de confiance à 95%).Pr : spermatozoïdes progressifs. Np : spermatozoïdes non progressifs

Figure 5 : Limites inférieures de référence des paramètres du sperme humain (WHO, 2010)

Le spermocytogramme permet de connaitre le pourcentage de spermatozoïdes de forme typique (normale). En effet les gamètes peuvent présenter des anomalies morphologiques : des anomalies de tête, de flagelle, de pièce intermédiaire. Pour référencer ces anomalies, l'OMS a retenu la méthode dite des « critères stricts » de Kruger. Dans les pays francophones, on utilise encore beaucoup les critères de David modifiés dont les valeurs normales sont 25 à 30% plus élevées que Kruger.

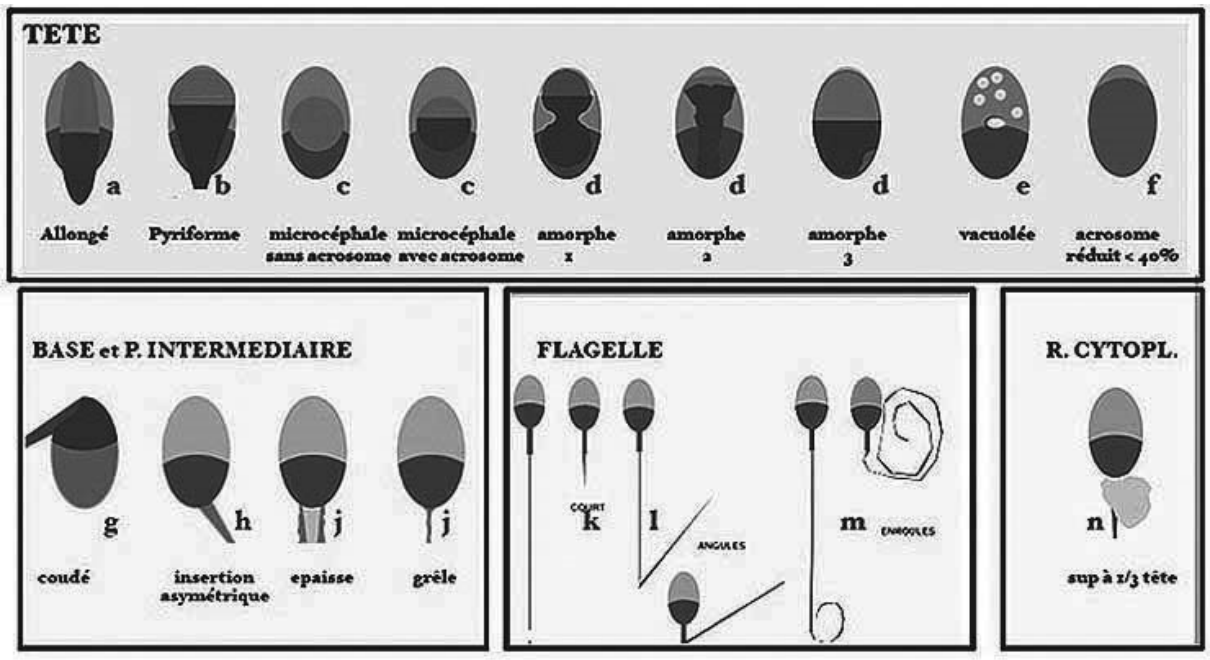

Figure 6 : Classification des spermatozoïdes selon KRUGER

(http://www.fivfrance.com/image_class_krugerPM.jpg)

La fertilité naturelle de l'homme implique une différenciation des gonades en testicules lors de la vie fœtale, une puberté avec une production hormonale de testostérone, la production de spermatozoïdes, la perméabilité des voies génitales post-testiculaires, la formation de sperme et son dépôt dans les voies génitales féminines, un nombre suffisant de spermatozoïdes fonctionnels dans l'éjaculat, une maturation des spermatozoïdes dans les voies génitales masculines et féminines, une interaction efficace avec l'ovocyte.

Des perturbations peuvent se manifester à chacune de ces étapes et être responsables d'infertilité ou de stérilité.

Les principaux paramètres retenus sont :

- Le volume du sperme
- La concentration en spermatozoïdes
- La mobilité
- La vitalité
- La morphologie des spermatozoïdes

Si cet examen est normal, il n'est pas nécessaire de le répéter. En revanche, en cas d'anomalies constatées, compte tenu des grandes fluctuations intra-individuelles, il faudra le recontrôler au minimum une fois environ trois mois après le précédent.

4.4 - Echographie de l'appareil urogénital

Cet examen indique le volume de chaque testicule (normal ≥ 16 ml), dépiste des anomalies passées inaperçues à l'examen clinique (tumeur testiculaire infraclinique).

4.5 - Examens complémentaires de seconde intention

Spermoculture

Elle est demandée en cas d'antécédents infectieux génito-urinaires et devant des anomalies du spermogramme. Elle est en revanche systématique avant tout recours à l'AMP. Elle est considérée comme pathologique s'il est retrouvée plus de 10^9 UFC d'un ou plusieurs agents pathogènes bactériens.

Le test de migration- survie ou test d'optimisation

Il est réalisé lorsque l'on s'oriente vers la réalisation de techniques de PMA. Ce test consiste à soumettre les spermatozoïdes à différents tests physiques (centrifugation).

Le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes récupérés à ce test sont capitaux car ils permettent de choisir la technique d'AMP la plus adaptée : insémination intra utérine (IIU), FIV « classique », FIV « ICSI », FIV « IMSI ».

Bilan hormonal

Il est prescrit systématiquement si on constate une hypotrophie testiculaire à l'examen clinique, des signes d'hypogonadisme et en cas d'anomalies importantes du spermogramme.

Il consiste à doser :

- La FSH
- Eventuellement l'inhibine B (pour évaluer le déroulement de la spermatogenèse)
- La testostérone totale pour évaluer la fonction endocrine
- Si baisse de la testostéronémie, dosage de la LH et de la prolactine

4.6 - Autres

Une étude du caryotype et du chromosome Y peut être effectuée en cas d'oligospermie sévère ou azoospermie.

Chez les hommes de plus de 50 ans il est proposé un dosage des PSA (Marcelli et al, 2009).

PARTIE B – CAUSES DE L'INFERTILITE MASCULINE

1- CAUSES DITES SECRETOIRES OU NON OBSTRUCTIVES

Elles représentent 60% des cas et équivalent à une anomalie de formation et de production des spermatozoïdes par les testicules.

Les perturbations de la spermatogénèse peuvent aboutir à une absence de production des gamètes conduisant à une azoospermie ou à des perturbations quantitatives et/ou qualitatives qui se traduisent par des anomalies de nombre, de mobilité, de morphologie ou fonctionnelles.

1.1 - Causes sécrétoires centrales

Elles sont responsables de 1 à 5 % des cas d'infertilité masculine. Elles proviennent d'un déficit de stimulation des gonadotrophines LH et FSH entrainant un hypoandrisme et une hypotestéronémie.

Ce déficit peut être acquis par exemple en cas de tumeur hypothalamique hypophysaire ou radiothérapie.

Les pathologies hypothalamo-hypophysaires sont responsables d'une diminution directe de synthèse et libération de LH et FSH ou indirectement en cas d'hyperprolactinémie. La prolactinémie a un effet antigonadotrope car elle inhibe les sécrétions pulsatiles de GnRH. Chez l'homme, les adénomes à prolactine sont le plus souvent des macroadénomes (>10mm). Des kystes de la région hypophysaire ou des tumeurs infiltratives peuvent également induire une hyperprolactinémie. En cas de doute sur ces différentes hypothèses, une IRM hypophysaire révèlera ou non la présence d'une masse (Cortet-Rudelli et al, 2007).

D' après Milano et al, 2011 il convient de faire également attention à la prise de certains médicaments pouvant entrainer une augmentation de la prolactine (antipsychotiques, neuroleptiques, antidépresseurs). Cet axe régulateur est sensible à l'effet freinateur des œstrogènes (d'origine tumorale ou élevé en cas d'hyperthyroïdie, d'obésité ou d'éthylisme chronique), des androgènes (origine tumorale, hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie, dopage par stéroïdes anabolisants) (Duclos, 2005 ; Schlosser et al ,2007).

Les patients avec un choix d'alimentation très faible en apports lipidiques et une activité physique très intenses peuvent avoir un déficit énergétique intégré au niveau hypothalamique, induisant une diminution de la pulsatilité de GnRH et donc une altération de la spermatogénèse (Gordon, 2010).

Le déficit hypothalamo-hypophysaire peut être constitutionnel comme dans le syndrome de Kallmann de Morsier (Guimiot et al, 2011).

1.2 - Causes sécrétoires testiculaires

Elles constituent 52% des cas d'infertilité masculine. Elles touchent directement les fonctions de reproduction des testicules.

1.2.1 Causes sécrétoires testiculaires acquises

Dans ce cas, l'insuffisance testiculaire peut être due à un traumatisme, une torsion testiculaire (la fertilité n'est atteinte que si les deux testicules sont touchés).

Cas de l'orchite

L'orchite provoque également une altération de la production des spermatozoïdes. Elle s'observe en moyenne 4 à 10 jours après la parotidite. Sa fréquence est de 2‰ de l'ensemble des malades atteints par les oreillons avec une incidence maximale entre 15 et 30 ans. Elle est exceptionnelle chez l'enfant non pubère et plus fréquente chez les fumeurs. L'orchite provoque une altération quantitative et qualitative transitoire du sperme avec oligoasthénospermie. Ces éléments se normalisent dans la majorité des cas mais il peut persister à long terme une oligospermie et baisse de mobilité. Les testicules atteints présentent à distance une atrophie plus ou moins marquée dans 30 à 50 % des cas. L'azoospermie reste exceptionnelle mais l'atteinte bilatérale entraîne dans 7 à 13% des cas d'hypofertilité.

Le virus ourlien se réplique dans le parenchyme testiculaire. Les lésions histologiques (de type inflammatoire) sont soit localisées par foyer dans un parenchyme testiculaire et limitées au tissu interstitiel (les tubules sont épargnés), soit diffuses et bilatérales. Dans les formes les plus graves, la réaction inflammatoire est plus diffuse avec infiltration leucocytaire des tubules. A distance on observe une régénération complète sans séquelle, ou une fibrose interstitielle plus ou moins étendue. Une fibrose importante associée à une atrophie de l'épithélium germinal et une hyalinisation des tubules peuvent résulter d'une forme sévère d'orchite (Mouchel et al, 2002).

L'Association Française des Urologues (AFU) suppose que les cellules de Leydig soient un hôte efficace à la réplication du virus des oreillons.

La réaction inflammatoire due au virus perturbe également la fonction endocrine du testicule :

- la testostéronémie chute
- la FSH et LH augmentent

A distance de la primoinfection, une insuffisance gonadique peut persister avec testostéronémie normale mais des gonadotrophines hypophysaires restant élevées.

Cas de la varicocèle

La varicocèle est une importante dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique situées dans les bourses, conséquence d'un mauvais fonctionnement des valves situées dans les veines.

15% de la population masculine et 40% des hommes consultant pour hypofertilité sont touchés. Il existe une corrélation directe entre infertilité et varicocèle. La varicocèle perturbe la spermatogenèse à cause de la stase veineuse, cette stase augmentant la température des bourses et entrainant une hypoxie relative du testicule.

Le côté gauche est plus souvent atteint que le droit (90% des cas) en raison d'une absence de valvule à l'abouchement de la veine spermatique gauche dans la veine rénale gauche.

La varicocèle altère la spermatogénèse par atteinte des cellules de Sertoli et de Leydig. Elle entraine une diminution de production de testostérone en lien avec des modifications histologiques de ces dernières.

Paramètres spermatiques	**Valeurs seuils**	**Anomalies observées**
Volume éjaculé	2-6 ml	Idem ou supérieur (grade 1 ou infraclinique)
Numération par éjaculat	>40 millions	Inférieur (de oligo à azoospermie)
Cellules rondes	<5 millions/ml	supérieur
Leucospermie	<1 million/ml	supérieur
Mobilité (a+b)	>50%	inférieur
Vitalité	>60%	inférieur
% de formes normales	>30% (selon la classification de David >15% (selon Kruger)	Inférieur avec allongement de la tête, élargissement de la pièce intermédiaire et flagelles enroulés

Figure 7 : Spermogramme et spermocytogramme normaux et anomalies les plus fréquentes liées à la varicocèle

Le plus souvent on retrouve une oligoasthénotératospermie. Le spermocytogramme révèle quant à lui des anomalies de pièce intermédiaire, de tête des spermatozoides ou des anomalies flagellaires. Des techniques plus récentes ont montré une augmentation du taux d'aneuploïdies spermatiques et de la fragmentation d'ADN spermatique.

Les paramètres endocriniens peuvent être modifiés avec par exemple une FSH augmentée, inhibine B basse et testostérone subnormale.

Selon l'OMS (1992), le volume testiculaire est fréquemment diminué du côté de la varicocèle. Deux études randomisées prospectives chez l'adolescent ont montré une augmentation de la taille testiculaire après traitement de la varicocèle comparé à ceux qui n'ont pas été traités.

Concernant le diagnostic des varicocèles, l'OMS les classe en trois grades :

- 3 : visible et palpable au repos
- 2 : non visible mais palpable au repos
- 1 : palpable à la manœuvre de valsalva
- Infraclinique : ni palpable ni visible

Seules les varicocèles palpables ont montré un lien avec l'infertilité. Le traitement peut être envisagé si toutes ces conditions sont réunies : varicocèle palpable, infertilité du couple documentée et existence au moins d'une anomalie spermatique sur le spermogramme (Nevoux et al, 2009).

Le traitement de la varicocèle consiste à un acte thérapeutique par ligature haute ou micro-chirurgie. En 2007, une équipe publie ces résultats après opération :

- Augmentation nette de la concentration du sperme (9.7 à 12 millions/ml selon la technique utilisée)
- Augmentation de la mobilité (9.9% et 11.7%)
- Diminution de la tératospermie de 3%.

En 1998, Nielschlag et al retrouvent une amélioration de la qualité des paramètres spermatiques et de la trophicité testiculaire mais pas d'augmentation de la fécondance.

En 1995, une équipe obtient un taux de conception de 60% dans un groupe traité contre 10% chez les non-traités.

En 2006, une autre équipe (Ficarra et al, 2006) constate une augmentation du taux de grossesse au sein des couples où l'homme a été traité pour varicocèle (36.4%) par rapport aux non traités (20%).

En 2007, une autre étude indique quant à elle un taux de grossesse de 33% chez les patients traités contre 15.5% chez les non-traités.

Concernant la place du traitement de la varicocèle dans l'AMP, elle se fait selon le bilan du couple.

Lorsque les paramètres féminins sont bons (bilan ovarien, âge) et que seule la varicocèle est diagnostiquée chez l'homme avec des troubles du spermogramme, le traitement peut être envisagé avant d'avoir recours aux différentes techniques de PMA.

Cas de la cryptorchidie

L'altération des fonctions testiculaires à l'âge adulte est variable chez les patients ayant un antécédent de cryptorchidie. De rares patients peuvent présenter un spermogramme normal ou subnormal. Malheureusement des anomalies spermatiques de sévérité variable sont le plus souvent observées.

Dans une population d'hommes infertiles, 10% des patients ont un antécédent de cryptorchidie ; en revanche dans une population témoin d'hommes fertiles le taux chute à 2,5%.

En cas de forme bilatérale, les anomalies spermatiques semblent plus sévères. 80% de ces hommes ont une numération spermatique diminuée contre 50% des hommes ayant une cryptorchidie unilatérale. Mais il est aujourd'hui établi que chez les enfants ayant une cryptorchidie unilatérale, le testicule « cryptorchide » contient moins de cellules germinales que le testicule controlatéral. Ce testicule controlatéral contient lui-même moins de cellules germinales qu'un testicule d'enfant non atteint. Le testicule qui a migré normalement présente donc aussi des lésions tissulaires.

L'antécédent de cryptorchidie est une des principales étiologies d'azoospermie (20% des azoospermes). Le caractère bilatéral est encore plus péjoratif puisque 46% des patients infertiles ayant un antécédent de cryptorchidie bilatérale présentent une azoospermie contre 20% dans le groupe des patients infertiles ayant un antécédent de cryptorchidie unilatérale. Sans prise en charge de la cryptorchidie, 89% des patients développeront une azoospermie. Ce taux descend à 32% et 46% en fonction du traitement (respectivement -traitement hormonal et orchidopexie).

Les mécanismes menant à l'infertilité sont multiples et divers :

- Hyperthermie induite par la position abdominale prolongée du testicule, responsable d'altérations de la spermatogénèse. On observe une hypoxie tissulaire qui est conséquente aux besoins métaboliques augmentés dans la gonade hyperthermique. Il s'en suit un stress oxydatif dans le parenchyme testiculaire pouvant être à l'origine de lésions tissulaires irréversibles. L'hyperthermie locale entraine également une altération structurale et fonctionnelle de nombreuses protéines intratesticulaires.

- Atrésie segmentaire de l'épididyme et/ou des canaux déférents associée à la cryptorchidie (prévalence de 36 à 43% dans la population de patients ayant un antécédent de cryptorchidie).

- Lors de l'orchidopexie, la dissection des vaisseaux testiculaires peut provoquer une ischémie testiculaire.

- Des anticorps anti-spermatozoïdes sont retrouvés dans le liquide séminal chez 30 à 66% des patients ayant un antécédent de cryptorchidie. Ils proviennent de l'exposition des spermatozoïdes au système immunitaire suite à une rupture de la barrière hémato-testiculaire pendant l'orchidopexie (Robin et al, 2010).

Des lésions histologiques testiculaires peuvent être remarquées dès l'âge de 2 ans : on note alors une diminution du nombre de cellules germinales (spermatogonies Ad).

1.2.2 Causes sécrétoires testiculaires congénitales

Il s'agit d'anomalies génétiques :

- le syndrome de Klinefelter (47, XXY), syndrome le plus fréquent
- microdélétions du chromosome Y

1.2.3 Causes sécrétoires testiculaires idiopathiques

Les causes d'infertilité non obstructives testiculaires restent pour de nombreux hommes inexpliquées.

Aujourd'hui l'étiologie de l'infertilité masculine reste inconnue dans 35% des cas. La qualité du sperme s'est dégradée au cours des quarante dernières années. De nombreuses études suggèrent un impact de l'environnement à travers des modifications épigénétiques et/ou hormonales.

2 - CAUSES DITES EXCRETOIRES OU OBSTRUCTIVES

Elles constituent 40% des cas. L'infertilité masculine est due à un obstacle au niveau des voies génitales empêchant les spermatozoïdes de venir se mélanger au liquide séminal pendant l'éjaculation, la production des spermatozoïdes testiculaires est-elle conservée. Le pronostic est relativement bon. Avec la technique de l'ICSI, on peut prélever les spermatozoïdes en amont de l'obstacle puisque la spermatogénèse est normale.

2.1 - Causes obstructives congénitales

La cause la plus fréquente est l'agénésie unilatérale ou bilatérale des canaux déférents (absence des canaux déférents et/ou vésicules séminales) due à une anomalie constitutionnelle ou à un défaut de développement des dérivés Wolffiens.

2.2 - Causes obstructives acquises

Des lésions entrainent une obstruction au niveau de l'épididyme et/ou des canaux déférents. Ce peut être des tumeurs testiculaires, un acte chirurgical (vasectomie), des séquelles interventionnelles ou inflammatoires.

2.3 - Dysfonctions sexuelles

Elles sont une cause d'infertilité quand elles perturbent l'éjaculation et que le sperme n'accède pas aux voies génitales féminines. Les troubles de l'érection et de l'éjaculation peuvent être d'origines psychogènes ou neurologiques (lésions médullaires responsables d'anéjaculation ou d'éjaculation rétrograde). Il est possible de récupérer les spermatozoïdes dans les urines ou de stimuler l'éjaculation pour réaliser une technique de PMA.

PARTIE C – LES FACTEURS IMPLIQUES DANS L'INFERTILITE MASCULINE

Parmi les causes majeures des altérations de la fertilité masculine se trouvent les pathologies infectieuses, essentiellement les infections sexuellement transmissibles (IST).

Chez l'homme, les infections urogénitales et l'inflammation demeurent un facteur étiologique important de l'infertilité masculine (Rusz et al, 2012). Les infections peuvent toucher différents sites comme les testicules, l'épididyme et les glandes annexes. Les spermatozoïdes eux-mêmes peuvent être affectés (développement, maturation et transport). Les infections des glandes annexes peuvent avoir pour conséquence une altération de la qualité du sperme, notamment en cas de prostatite chronique (La Vignera et al, 2014 ; Vicari et al, 2012).

1 – LES FACTEURS INFECTIEUX

1.1 - Infections bactériennes

Neisseria gonorrhoeae

Chez l'homme, cette bactérie donne fréquemment des urétrites rarement compliquées d'autres infections du tractus génital. Cependant, en l'absence de traitement, la gonorrhée peut causer épididymite ou orchite, et potentiellement aboutir à une obstruction du sperme et à une infertilité (Osegbe, 1991). Les gonococcies sont majoritairement diagnostiquées chez l'homme. La classe d'âge la plus affectée est celle des 21-30 ans.

Chlamydia trachomatis

Dans une étude chilienne, l'incidence de l'infection à C. trachomatis chez les partenaires masculins des couples infertiles sont de 38.6 % (Vigil et al, 2002). Chez l'homme, la présence de Chlamydia (même asymptomatique) pourrait dérégler la fonction spermatique (Vesnik et al, 2004).

La prostatite chronique liée à C. trachomatis a un impact significatif sur la fertilité des couples, notamment sur la qualité spermatique (Mazzoli et al, 2010). L'impact de l'infection sur la fertilité pourrait être dû non seulement à une altération du sperme (Eley et al, 2005), mais également à une inflammation du tractus génital (Ochsendorf et al, 1999).

Pour d'autres auteurs, la cause principale serait une transmission de l'infection aux partenaires féminins, entrainant la production d'anticorps anti spermatozoïdes (Vigil et al, 2002). L'exposition in vitro de spermatozoïdes aux corps élémentaires de C. trachomatis entraine une mort cellulaire (Hosseinzadeh et al, 2004).

Autres bactéries

L'incidence d'U. urealyticum dans le sperme des hommes infertiles varie de 7 à 42 %. Cette infection peut entrainer la mort d'embryon sans nécessairement affecter la qualité du sperme (Reichart et al, 2000).

E. coli est la cause la plus fréquente d'épididymo-orchite non due à une IST, et est impliquée dans 65-80 % des prostatites aigues ou chroniques. La bactérie peut donc être responsable d'infertilité masculine comme d'autres entérobactéries (Klebsiella, Salmonella et Proteus).

H. pylori est le seul microorganisme à altérer la fertilité sans infecter le tractus génital. Sa prévalence est accrue chez les hommes et les femmes infertiles et des anticorps anti H. pylori ont été trouvés dans les fluides génitaux des patients infertiles (sperme). Ces anticorps réagissent avec la queue et la région péricentriolaire des spermatozoïdes, avec pour conséquence une altération qualitative du sperme.

1.2 - Infections virales

VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine peut altérer les paramètres spermatiques (Kehl et al, 2011) et le traitement détériorer le système reproducteur.

Les infections à VIH peuvent nécessiter recours à la PMA afin d'éviter la transmission du virus au partenaire ou à l'enfant.

Herpes virus

La présence d'ADN d'HSV a été démontrée dans environ 50% des échantillons de sperme d'hommes infertiles, en lien significatif avec des anomalies (nombre, mobilité des spermatozoïdes). (Kapranos et al, 2003).

Hépatite B

L'infection par le virus de l'hépatite B peut altérer les paramètres spermatiques et entrainer des dommages de l'ADN des spermatozoïdes (Chen et al, 2011). Des résultats similaires ont été observés pour l'infection avec le virus de l'hépatite C (La Vignera et Condorelli, 2012).

Oreillons

Les oreillons ou parotidite ourlienne dus à un paramyxovirus, Myxovirus Parotidis, généralement sans conséquence chez le jeune enfant, peuvent entrainer des complications graves à l'âge adulte, notamment une stérilité due à l'atteinte des testicules.

Environ 25% des hommes ayant contracté les oreillons après leur puberté, deviennent infertiles. La vaccination a cependant contribué à une diminution de l'incidence des oreillons en France en passant de centaines de milliers de cas par an au milieu des années 1980 à quelques milliers ces dernières années. En 2010, les plus de 20 ans représentaient plus de la moitié des cas recensés.

En conclusion, les infections touchant le tractus urogénital de l'homme sont une des causes majeures de l'infertilité masculine. Parmi les agents pathogènes recensés, les microorganismes responsables d'IST et notamment Chlamydia trachomatis, représentent une cible prioritaire de l'action des politiques de santé publique.

2 - LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

2.1 - Le tabac

On constate dans de nombreuses études que le tabagisme à l'âge adulte est très souvent associé à une altération des caractéristiques spermatiques.

Tabac et paramètres spermiologiques classiques

- La numération des spermatozoïdes semble modérément modifiée par l'intoxication tabagique.
- Une tendance négative est notée concernant la vitalité des spermatozoïdes telle qu'elle peut être évaluée par l'étude de l'intégrité membranaire (Zavos et al, 1998). Cette étude a démontré d'une part que les spermatozoïdes de non-fumeurs avaient une vitalité supérieure à celle des spermatozoïdes des fumeurs et d'autre part que des spermatozoïdes de fumeurs replacés dans du plasma séminal de non-fumeurs retrouvaient une vitalité similaire à celle des non-fumeurs. Cette expérience confirme qu'il existe bien un passage de substances contenues dans la fumée de cigarettes dans le liquide séminal, qui la rend toxique pour les spermatozoïdes.
- La mobilité, troisième paramètre analysé, est également altérée en cas de tabagisme. Gandini et al (1997) ont montré que certains composants présents dans la phase gazeuse de la cigarette comme les hydrocarbures ou les aldéhydes étaient vraisemblablement en cause dans la mobilité progressive. Ils agissent sur les spermatozoïdes comme sur les cellules ciliées du tractus bronchique en altérant leur mouvement.
- La morphologie, dernier paramètre analysé, ne semble pas échapper aux effets néfastes du tabac. Plusieurs équipes ont montré que la tératospermie était plus importante chez les fumeurs avec une augmentation plus particulière des spermatozoïdes microcéphales. De tels spermatozoïdes sont liés à un risque majeur d'hypofertilité masculine.

Tabac et qualité nucléaire des spermatozoïdes

Le stress oxydatif généré par la fumée de cigarette provoque des dommages de l'ADN des spermatozoïdes, en produisant une fragmentation double ou simple brin (Saleh et al, 2002).

Le mécanisme de cette fragmentation n'est pas encore compris. Le plasma séminal des fumeurs serait plus pauvre en substances anti-oxydantes comme l'acide ascorbique et le tocophérol, réduisant la protection déjà faible de l'ADN des spermatozoïdes. Il a été prouvé une relation entre l'existence d'une fragmentation de l'ADN et un mauvais pronostic en PMA, tout comme en procréation naturelle d'ailleurs. Un taux de fragmentation supérieur à 30% compromet très sérieusement les chances de succès en FIV et FIV ICSI.

Conséquences pratiques

Les effets délétères du tabac au niveau cardiovasculaire, pulmonaire et dermatologique sont connus et reconnus de tous. Malheureusement, ses conséquences sur la fertilité masculine sont souvent reléguées au second plan. Très peu de fumeurs sont sensibilisés à ce sujet.

Il est pourtant facile de remédier à ce problème. L'information doit d'abord être mieux diffusée aux cliniciens, qui doivent intégrer la question du tabagisme dans leur interrogatoire, puis à leurs patients afin d'obtenir rapidement un sevrage total et durable des couples souhaitant un enfant, en raison du délai nécessaire à une normalisation des paramètres spermiologiques (2 ans environ).

L'approche thérapeutique est facilitée depuis l'arrêté du 20 mai 2018 remboursant certains patchs et certaines gommes dans le traitement du sevrage tabagique. Le pharmacien au comptoir peut également proposer un traitement complémentaire pour essayer d'augmenter les chances de paternité en supplémentant par un apport d'antioxydants : vitamine A (150mg/j), vitamine C (400mg/j), vitamine E (400mg/j), béta-carotène (60mg/j), zinc (50mg/j) et sélénium (0.4mg/j). Ce traitement est administré par voie orale pendant au moins 6 mois, c'est-à-dire le temps de deux cycles de spermatogénèse, et éventuellement reconduit si la diminution de taux de fragmentation d'ADN n'est pas suffisante pour proposer une nouvelle tentative de PMA (Sepaniak et al, 2004).

2.2 - Alcool

La plupart des études menées ces 20 dernières années suggèrent que l'intoxication alcoolique affecterait la fertilité masculine (Muthsami et Chinnaswamy, 2005).

Effets de l'alcool sur les paramètres spermatiques

On note dans ce cas :

- Une diminution du volume de sperme
- Une diminution de la concentration spermatique
- Une diminution de la mobilité spermatique
- Une altération de la mobilité spermatique

Les facteurs impliqués dans la détérioration des paramètres spermatiques sont encore mal connus. L'alcool interférerait avec la fonction des trois réseaux de l'axe hypothalamo-

hypophyso-gonadique. La majorité des auteurs insistent surtout sur l'hypogonadisme hypergonadotrope lié à une atteinte toxique directe des cellules de Leydig et de Sertoli par l'éthanol lui-même ou par ses produits de dégradation.

Il faut noter que des facteurs de prédisposition génétique semblent expliquer les grandes variations inter individuelles observées quant à l'implication de l'intoxication alcoolique sur les paramètres spermatiques.

Effets physiologiques de l'alcool sur la fertilité masculine

L'intoxication alcoolique chronique massive entraine plusieurs changements physiologiques directement responsables de la diminution de la fertilité masculine :

- Baisse de la libido
- Gynécomastie
- Baisse de la testostérone
- Augmentation des œstrogènes

Dans le cadre d'une PMA, la question sur la consommation d'alcool est systématiquement abordée en début de parcours, tant chez l'homme que chez la femme, afin d'optimiser les chances de réussite. Cette question est essentielle, mais les réponses sont souvent ambiguës, tant la relation à la consommation d'alcool est compliquée à avouer (alcoolisme mondain, consommation quotidienne semblant « normale » aux patients…).

2.3 - Polluants atmosphériques

Quelques études ont suggéré une altération des caractéristiques spermatiques à court terme en relation avec les niveaux de pollution atmosphérique.

Des travaux de toxicologie (Rubes et al, 2005 ; Sokol et al 2006) indiquent que les polluants atmosphériques issus du trafic routier, notamment les fumées de diesel, peuvent agir comme perturbateur endocrinien (PE). L'exposition à ces PE in utero peut être associée à des modifications des caractéristiques spermatiques au stade adulte. Ces faits sont confirmés par de nombreuses expérimentations animales.

L'expérimentation animale a également indiqué un effet de l'exposition du mâle à la pollution atmosphérique sur les caractéristiques génétiques transmises à la descendance.

L'effet des polluants atmosphériques sur la fertilité masculine ne peut encore à l'heure actuelle être établi directement, son étude nécessite cependant une attention particulière du fait des éléments de la littérature animale et de la fréquence élevée de l'exposition de la population en général.

2.4 - Polluants de l'eau de boisson

Dans les pays industrialisés (où le risque infectieux provenant de l'eau de boisson est contrôlé), les principaux polluants de l'eau de boisson sont les sous-produits de chloration, certains pesticides, les nitrates et métaux lourds. Certains travaux ont suggéré un impact des sous-produits de chloration sur les caractéristiques spermatiques (Fenster et al, 2003) mais le niveau de preuve peut être considéré comme faible.

2.5 - Phtalates

Les phtalates sont des plastifiants utilisés dans les produits plastiques, caoutchouc. Ils rendent les matériaux plus souples, élastiques et résistants aux chocs et au froid. Ils sont aussi très largement utilisés en cosmétique.

Des travaux expérimentaux à partir de testicules fœtaux humains en culture montrent un impact de certains phtalates sur la production de cellules germinales (Lambrot et al, 2009).

2.6 - Phénols (dont bisphénol A)

Généralement utilisés comme plastifiants, on en trouve partout (biberonnerie, cosmétique, jouets…). Une étude en milieu professionnel réalisée auprès de travailleurs chinois exposés à des niveaux de bisphénol A plus élevés que ceux constatés dans la population générale, a rapporté une plus faible concentration et mobilité des spermatozoïdes par rapport à des travailleurs non exposés (Li et al, 2011).

2.7 - Métaux

L'exposition masculine au plomb a un impact sur les caractéristiques spermatiques (Bonde et al, 2002).

2.8 - Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants ont un impact sur la spermatogénèse. Peu d'études se sont penchées sur l'impact de cette exposition à faible dose sur la fertilité masculine. Cependant, il est intéressant de noter que dans les cas des sujets traités dans l'enfance ou à un jeune âge pour un cancer, par radiothérapie, l'effet néfaste des rayonnements ionisants sur les caractéristiques spermatiques est établi pour une exposition testiculaire au-dessus de 0.1 gray (Centola et al, 1994).En cas de radiothérapie, la région testiculaire est protégée par blindage.

2.9 - Pesticides

Cas particulier du dibromochloropropane (DBCP)

Le pesticide DBCP constitue un des premiers exemples historiques convaincant de facteur identifié comme pouvant altérer les caractéristiques spermatiques (Meeker et al, 2008 ; Whorton et Foliart, 1988). Ce nématocide développé à la fin des années 1950 a été employé jusqu'au début des années 90 dans les cultures bananières d'Amérique centrale, d'Asie du sud-est et des Caraïbes. En dépit des données toxicologiques montrant que le DBCP réduisait fortement la production de spermatozoïdes, le DBCP a reçu l'autorisation de commercialisation en 1964.

C'est en 1977, parmi les ouvriers travaillant dans les usines de production du DBCP aux Etats-Unis que furent signalés les premiers cas d'infertilité masculine. La mise en cause du DBCP fut sans équivoque, entrainant peu de temps après son banissement aux USA. Néanmoins son exportation dans les pays producteurs de bananes s'est poursuivie et ce n'est que quelques années plus tard que les conséquences dramatiques sur la fertilité des ouvriers agricoles furent mises en évidence.

A ce jour, ce sont plusieurs dizaines de milliers d'ouvriers agricoles de sexe masculin dont l'infertilité a été imputée sans aucune ambiguité à l'utilisation du DBCP.

Dérivés organochlorés et organophosphorés

C'est au début des années 80 qu'on a découvert les effets sur la fertilité masculine d'un insecticide organochloré : la chlordécone. Une centaine d'ouvriers fabricant cette molécule aux USA ont présenté, à divers degrés, un syndrome toxique associant des symptômes neurologiques à une atteinte de leur fertilité. La toxicité de la chlordécone semble liée à ses propriétés hormonales anti-oestrogéniques, et à ce titre elle est l'une des premières substances à avoir été considérée comme PE.

Sans toutefois égaler la gravité des atteintes dues au DBCP ou à la chlordécone, des anomalies du sperme (azoospermie, oligospermie) ont été également rapportées chez des ouvriers agricoles utilisant des molécules telles que le dibromure d'éthylène (Schrader et al 1988). Certains de ces pesticides sont toujours utilisés en Europe même si de plus en plus tendent à être interdits.

Dérivés pyréthrinoïdes

De récentes recherches (2016) faisant appel à des expériences chez l'animal et à des études épidémiologiques chez l'humain, révèlent l'existence d'effets nuisibles à la fertilité masculine :

- Modification du système reproducteur mâle
- Baisse du nombre de spermatozoïdes
- Baisse de la mobilité des spermatozoïdes
- Altération de l'ADN des spermatozoïdes

Tous ces effets aboutissent donc à une baisse de la fertilité et du taux de grossesse. Il a été montré que les pyréthrinoïdes perturbent le système endocrinien en diminuant les concentrations de testostérone, et en interférant avec la LH (impliquée dans la spermatogénèse). Les pyréthrinoïdes sont actuellement très utilisés dans l'agriculture européenne, remplaçant de plus en plus les organochlorés.

2.10 - Chaleur

Les testicules sont situés à l'extérieur du corps et leur température idéale est inférieure d'un ou deux degrés à celle de l'organisme. La spermatogénèse est sensible à la chaleur (Jensen et al, 2006).

Deux mois après une exposition à une forte chaleur (durée d'un cycle de production des gamètes) on peut constater une diminution de la concentration de spermatozoïdes.

3 - IMPACT DE LA CORPULENCE SUR LA FERTILITE DE L'HOMME

L'obésité s'est accrue en France de 10.7% au cours des dernières années (Charles et al, 2009). Alors que plus d'un homme sur deux en âge de procréer apparaît en surpoids (38.5%) ou obèse (13.9%) (Castetbon et al, 2009), la relation entre poids (et/ou IMC) et reproduction masculine fait l'objet d'un intérêt récent et croissant.

Trois études épidémiologiques de grande envergure observent une relation entre l'IMC de l'homme et l'hypofertilité du couple (Sallmen et al, 2006 ; Nguyen et al, 2007 ; Ramlau-Hansen et al, 2007).

3.1 - Impact sur le sperme

La plupart des études observent une altération des paramètres spermatiques associée à l'IMC (Jensen et al, 2004) :

- Une diminution de la numération totale
- Une diminution du nombre de spermatozoïdes mobiles
- Une augmentation des formes atypiques
- Il semble également exister une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique en cas d'obésité (Chavarro et al, 2009 ; La Vignera et al, 2009 ; Rybar et al, 2011) voire même de surpoids, suggérant ainsi une altération de la qualité des spermatozoïdes.

Des modèles animaux indiquent que l'IMC du mâle aurait un effet sur le pouvoir fécondant du sperme (Bakos et al, 2011).

Chez l'homme, une publication montre aussi un lien entre l'IMC élevé et une diminution des index de fixation des spermatozoïdes à l'acide hyaluronique des ovocytes (Wegner et al, 2010).

3.2 - Mécanismes impliqués

Plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer le lien entre obésité et paramètres spermatiques :

- Altérations hormonales (hyperinsulinémie hypogonadisme hypogonadotrope hyperoestrogénie avec diminution des taux de testostérone totale et libre)
- Impact direct de l'obésité sur la fonction sertolienne et la spermatogénèse notamment par augmentation de la température scrotale liée à l'accumulation de graisse au niveau des hanches et de l'abdomen (Palmer et al, 2012)
- Impact indirect de l'obésité sur la spermatogénèse par accumulation dans le tissu adipeux de substances toxiques et PE liposolubles.
- Le stress oxydant constitue enfin un élément central dans l'impact de la nutrition sur la fertilité masculine. L'obésité est en effet responsable d'un stress oxydant systémique (Furukawa et al, 2004) mais aussi local génital (Tune et al, 2011) qui est responsable de multiples altérations spermatiques : pouvoir fécondant, intégrité nucléaire (Aitken et al, 2012)
- Une dysfonction érectile est souvent observée en cas de surpoids et d'obésité. Le lien entre érection et obésité pouvant s'expliquer par la diminution de la testostérone, mais aussi par une relation indirecte entre l'obésité et les facteurs de risques cardio-métaboliques tels que l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie ou le syndrome d'apnée du sommeil.

3.3 - Effets de la perte de poids : impact de la chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique a montré de bons résultats sur l'augmentation de la testostérone totale et libre, avec diminution parallèle de l'œstradiol (Bretault et al, 2016). La perte de poids est le meilleur déterminant de l'augmentation de la testostérone totale. Cependant contrairement aux profils hormonaux, aux scores de qualité de vie sexuelle et de dysfonction érectile, qui ont tendance à être améliorés après la chirurgie, les résultats concernant la qualité spermatique sont assez contradictoires voire négatifs dans les années post-opératoires.

Plusieurs auteurs ont ainsi rapporté une dégradation majeure des paramètres spermatiques dans les mois suivants la chirurgie pas toujours réversible à 18 ou 24 mois (Sermondade et al, 2012).

Les principales hypothèses physiopathologiques évoquées sont les déficits nutritionnels, le relargage de polluants organiques persistants stockés par le tissu adipeux ou la présence d'un stress oxydant majeur après la chirurgie (Bretault et al, 2016).

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact de la chirurgie bariatrique sur les risques d'oligospermie post-opératoire et sur leur caractère réversible ou non.

Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national est en cours sur ce sujet. Il s'agit de l'étude Bariasperm mené par le professeur Czernichour.

4 - FACTEURS IATROGENIQUES DE CERTAINS MEDICAMENTS

Dans la plupart des cas, les médicaments incriminés le sont dans les troubles de l'érection et de l'éjaculation, et non dans les troubles de la spermatogénèse.

Cependant, la responsabilité de ces médicaments dans la volonté de conception est suffisamment fréquente pour être développée ici.

4.1 - Les antihypertenseurs

Les effets iatrogéniques de cette classe de médicaments concernent avant tout la dysfonction érectile (DE). Une estimation exacte est difficile du fait du rôle de la maladie hypertensive par elle-même sur la fonction érectile (Giulano et al, 2004). L'incidence de la DE chez les patients hypertendus traités serait comprise entre 0 et 25% selon la classe d'antihypertenseurs utilisés (Karavitakis et al, 2011).

- Les diurétiques thiazidiques sont responsables deux fois plus souvent de DE que le placebo (17% versus 8%) ou que d'autres antihypertenseurs (amlodipine, IEC, acébutolol) (Grimm Sr et al, 1997)
- La spironolactone peut être responsable de DE et de diminution de la libido ainsi que les bêtabloquants non sélectifs d'action centrale tels que le propranolol (Manolis et al, 2012)
- Les inhibiteurs calciques et IEC n'ont pas d'effet sur les fonctions sexuelles en général.

Malgré ces effets secondaires, il faut toujours rappeler au patient l'importance de ne pas arrêter son traitement antihypertenseur.

4.2 - Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

Comme dans le cas de l'hypertension artérielle, il faut d'abord rappeler la forte prévalence des troubles sexuels chez les patients souffrant de troubles mictionnels.

Il s'agit non seulement de DE mais aussi de troubles de l'éjaculation rétrograde, voire absente (Rosen R et al, 2003). Cela rend plus complexe l'estimation exacte de l'incidence sur la DE d'un traitement médicamenteux induit dans ce contexte.

- Les alpha-bloquants (alfuzosine) n'altèrent pas la fonction érectile ni la libido. Par contre, la tamsulosine et la silodosine sont fréquemment responsables de troubles de l'éjaculation à type d'anéjaculation. Cette anéjaculation est réversible à l'arrêt du traitement (Giuliano, 2006 et 2008 ; Roehrborn et al, 2011). Le mécanisme de l'anéjaculation causée par la tamsulosine et la silodosine fait intervenir un effet central de ces deux composés. A l'inverse, la doxasozine, la térazosine et l'alfuzosine ne sont pas responsables de troubles de l'éjaculation.

- Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (finastéride et dutastéride) sont responsables de troubles de l'éjaculation et d'une diminution de la libido. Le mécanisme de ces effets secondaires sexuels multiples n'est pas clairement établi (Carbone et al, 2003).
- Les plantes, *serenoa repens* et *prunus africanum*, ne semblent pas responsables de DE.

4.3 - Traitements hormonaux utilisés dans le traitement du cancer de la prostate

Le blocage androgénique par les analyses de la GnRH est souvent accompagné d'une DE ainsi que d'une diminution du volume de l'éjaculat.

Les anti-androgènes bloquent complètement ou partiellement la sécrétion de testostérone (Iversen et al, 2001).

4.4 - Médicaments d'action centrale

Les antidépresseurs

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram inhibent l'activité du transporteur de la sérotonine au sein du système nerveux central (SNC). La sérotonine libérée dans la fente synaptique s'accumule sans être recapturée. Or, la sérotonine exerce une influence inhibitrice sur les fonctions sexuelles masculines (Montejo et al, 2001). La DE est un effet secondaire fréquent des ISRS dont l'incidence peut atteindre jusqu'à 90% des patients traités (Labbate et al, 2003 et Rosen et al, 2003).

Certains antidépresseurs sont également susceptibles d'induire une hyperprolactinémie.

Les neuroleptiques

Il s'agit de substances pharmacologiques agissant au sein du SNC et indiquées dans le traitement de psychoses telles que la schizophrénie. Il est cependant très difficile de faire la part de ce qui est attribuable à la maladie psychologique et à la iatrogénie médicamenteuse.

On note des DE fréquents avec :

- La clozapine
- L'halopéridol
- La rispéridone
- L'olanzapine

Dans tous ces cas, l'hyperprolacténémie induite par ces médicaments, provoquerait dans près de 20% des cas de gynécomasties et des problèmes d'infertilité (Serreti et al, 2011).

Les antiépileptiques

Les antiépileptiques participeraient à des désordres neuroendocriniens susceptibles d'altérer les fonctions de reproduction chez l'homme (Kaufman et al, 2011). Citons également les effets secondaires sexuels de la gabapentine : diminution du désir, anéjaculation et DE

Les antalgiques

Le tramadol stimule les récepteurs opïoides de type μ et inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. L'effet néfaste sur le désir sexuel et sur l'éjaculation sont clairement démontrés (Giuliano, 2012).

4.5 - Autres classes pharmacologiques parfois incriminées dans les troubles de la fécondité et la DE

- Benzodiazépines anxiolytiques
- Fibrates, statines
- Kétoconazoles
- Corticostéroïdes
- Antibiotiques : nitrofurantoïne , cyclosporines, tétracycline
- Colchicine et allopurinol (Alvarez, 2010)

4.6 - Cas particulier des inhibiteurs calciques et leur impact sur la fertilité

Les IC pourraient provoquer une atteinte réversible de certaines fonctions de spermatozoïdes. Ils pourraient être à l'origine de FIV en perturbant la fixation des spermatozoïdes sur la zone pellucide, ce qui empêcherait la fécondation. Une dizaine de cas ont été publiés. Cet effet semble réversible après l'arrêt de l'IC puisque certains patients ont pu concevoir après changement de l'IC par un IEC (Patrat et al, 2006)

Ces éléments sont encore insuffisants pour conclure, mais ils apparaissent néanmoins suffisants pour proposer une attitude de prudence vis-à-vis de la prise de ces médicaments chez les couples désirant un enfant ou avoir recours à une PMA (si des difficultés de conception sont évoquées).

5 - FACTEURS GENETIQUES

Ils peuvent être chromosomiques ou géniques, autosomiques ou gonosomiques à effet pléiotropique ou simplement limités à la lignée germinale. De façon générale ces anomalies proviennent de novo et ne sont pas transmise à la descendance du fait de l'infertilité.

5.1 - Causes génétiques autosomiques

En 1997, une étude sur une population de 1007 hommes infertiles a retrouvé 6,2% d'anomalies chromosomiques. Ces anomalies étaient rencontrées chez 2,2% d'hommes ayant un spermogramme normal, 5,1% d'oligozoospermie, 14,6% d'azoospermie et 20,3% de sujets ayant une azoospermie non obstructive. Aucune correspondance entre anomalies du spermogramme et anomalies cytogénétiques n'a été retrouvée sauf le syndrome de Klinefelter. On a retrouvé tous les types de remaniement chromosomique dans les infertilités (translocation, inversion, insertion chromosomique).

Les translocations robertsoniennes sont souvent responsables d'avortements par anomalie des 1ères divisions de l'embryon, mais elles sont quand même présentes chez un nouveau-né sur 1000. Les translocations t(13,14) sont les plus fréquentes. Dans ces cas, des anomalies de la spermatogénèse sont habituelles mais non constantes, la variabilité phénotypique pouvant s'observer au sein d'une même famille.

Les anomalies chromosomiques structurales sont responsables d'azoospermie, d'oligospermie mais aussi de fausses couches spontanées ultraprécoces. Elles touchent principalement les chromosomes 9, 15, 22 mais peuvent aussi toucher les chromosomes 4, 10, 16 voire même tout chromosome de façon plus ou moins exceptionnelle. Ce peut être des translocations réciproques, inversions péricentriques, inversions paracentriques.

Les mécanismes exacts par lesquels les anomalies chromosomiques induisent une infertilité ne sont pas toujours connus.

Il est intéressant de noter que le sperme d'hommes infertiles à caryotype constitutionnel normal présente également des anomalies cytogénétiques propres beaucoup plus fréquentes que celles de volontaires à spermogramme normal. Des anomalies touchant par exemple les chromosomes 1, 12 et les gonosomes.

Selon une autre étude, la fréquence des aberrations structurales chromosomiques est plus élevée dans les spermatozoïdes à morphologie anormale que dans ceux morphologiquement normaux.

L'infertilité s'accompagne parfois d'une tératozoospermie majeure parfois associée à des anomalies cytogénétiques des spermatozoïdes. La FISH et la cytométrie de flux seraient les technologies les plus performantes pour évaluer le taux d'aneuploïdie ou de diploïdie d'un spermatozoïde, et pour dépister des non-disjonctions méiotiques impliquant des gonosomes ou des autosomes.

Les causes géniques d'infertilité mâle sont nombreuses. Des études épidémiologiques montrant une corrélation des cas d'infertilité entre frères suggèrent que près de 60% des cas seraient dus à des mutations récessives. Cependant peu de gènes récessifs actuellement connus sont impliqués dans les infertilités masculines. Le nombre de gènes connus dont les mutations sont responsables d'infertilités sont aussi rares. Le champ d'investigation pour la recherche médicale est très large.

Exemple d'anomalies autosomiques responsables d'infertilité masculine :

- La mucoviscidose : transmission héréditaire autosomique récessive, mutation du gène CFTR, infertilité masculine dans 95% des cas par atrésie ou absence des déférents.
- Syndrome de Kartagener (immobilité ciliaire) : transmission héréditaire autosomique récessive, diminution ou absence de mobilité des spermatozoïdes.
- Syndrome de WAGR : chez les garçons : anomalies génito-urinaires (hypospadias et cryptorchidie)
- Gène codant pour la kinase C Aurora (AURKC) : en cas de mutation les hommes touchés présentent une tératospermie avec 100% de spermatozoïdes macrocéphales (Ray et al, 2012)

5.2 - Les causes génétiques gonosomiques

Ce sont surtout les gonosomes qui peuvent être impliqués dans l'infertilité masculine. Sur une population masculine infertile, 5,8% ont une anomalie chromosomique et 4,2% concerne les gonosomes. Ces anomalies impliquent toutes le chromosome Y.

Le syndrome de Klinefelter 47, XXY

Il est le plus fréquent (1/500 hommes). Son caryotype est 47, XXY dans 90% des cas mais il peut être également en mosaïque 46,XY/47,XXY ou toute anomalie cytogénétique par surreprésentation du chromosome X en présence d'un chromosome Y. C'est la cause la plus fréquente d'hypogonadisme et d'infertilité chez l'homme. Sa prévalence est de 14% chez les patients infertiles azoospermiques contre 0,2% dans la population générale (Seifer et al, 1999).

Microdélétions du chromosome Y

Le chromosome Y est très impliqué dans la spermatogénèse. Le bras long Yq comporterait une quinzaine de familles de gènes avec un rôle plus ou moins important. 2 à 20% des patients infertiles sont porteurs d'une microdélétion du chromosome Y.

Une région proximale de Yq est impliquée dans la spermatogénèse, elle est nommée région AZF (AZoospermia Factor). Le chromosome Y est subdivisé en 7 régions. AZF, situé dans le locus Yq11, est localisé dans les intervalles 5 et 6. C'est justement dans cette zone que des microdélétions ont été découvertes. La biologie moléculaire a permis de diviser AZF en 3 régions : AZFa, AZFb et AZFc.

C'est la région AZFc qui est la plus souvent délétère chez les patients infertiles par troubles de la spermatogénèse. Il s'agit d'une microdélétion de novo retrouvée chez 1/4000 hommes (13% d'azoospermes non obstructifs, 6% des oligospermes sévères). Ces trois régions AZFa, AZFb et AZFc sont à l'origine d'azoospermies non-obstructives ou d'oligospermies sévères lorsqu'elles sont délétées.

Le locus AZFa est situé dans la région proximale de l'intervalle 5 et est de taille d'environ 3Mb (Méga-base). On y a localisé 3 gènes : DFTY, DBY et UTY.

Le locus AZFb se situe dans l'extrémité proximale de l'intervalle 6 et dans la partie distale de l'intervalle 5. Sa taille serait estimée entre 1 à 3 Mb. Il comprend 5 familles de gènes dont RBMY (RNA binding protein). Près de 50% des délétions en Yq11 impliquent ce locus.

Le locus AZFc se situe dans la partie distale de l'intervalle 6. Il est un peu plus grand que les 2 autres loci (4,5Mb). Il regroupe environ 20 gènes repartis en 5 familles dont DAZ (Deleted in AZoospermia).

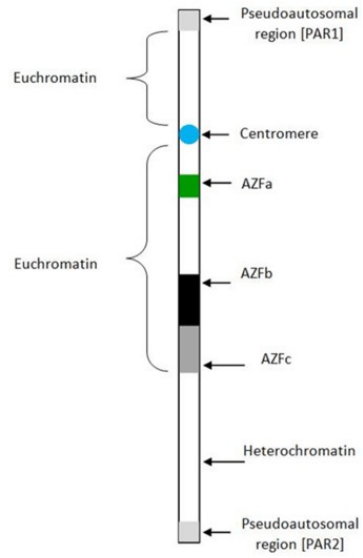

Figure.1. Gene regions on the Y chromosome

Figure 9 : Régions AZF du chromosome Y

(https://www.researchgate.net/figure/Gene-regions-on-the-Y-chromosome_fig3_319933588)

Une délétion proximale d'AZFa + AZFb provoque des troubles sévères de la spermatogénèse avec une haute prévalence à l'histologie de syndrome de cellules de Sertoli seules alors que les délétions distales impliquant AZFb + AZFc sont compatibles avec une spermatogénèse résiduelle. Il est encore difficile de rapporter un phénotype d'infertilité ou une histologie testiculaire à une délétion précise d'AZF.

Entre 15 et 20 gènes essentiels à la spermatogénèse sont localisés sur la portion non recombinante de Yq. Ils sont divisés en 2 catégories, les gènes ubiquitaires possédant un homologue sur le chromosome X et d'un autre coté les gènes dits « testiculaires » qui sont Y spécifiques et qui sont de loin les plus étudiés (gène DAZ et RBM).

Concernant le gène DAZ, il est le gène le plus fréquemment délété dans les infertilités masculines par trouble de la spermatogénèse avec microdélétions du chromosome Y. Jusqu'à présent aucune mutation n'a été montrée dans la famille des gènes DAZ. Mais la fréquence élevée de délétion chez les patients infertiles rendent son implication plus que probable.

Concernant les gènes RBM, la plupart sont localisés sur le locus AZFb. L'expression des gènes RBM sont testiculaires spécifiques ce qui suggère leur importance dans le déroulement de la spermatogénèse. Cependant, le faible pourcentage de délétions de RBM comparé à celui bien plus élevé de DAZ lui attribue un rôle moins prédominant dans la spermatogénèse (Wallerrand et al, 2003).

Le caryotype, la recherche de microdélétions du chromosome Y, et des mutations CFTR permettent d'établir le diagnostic dans moins de 5% des cas, tous phénotypes confondus. Ce très faible pourcentage évoque clairement l'implication probable d'autres gènes encore inconnus dans l'infertilité masculine.

PARTIE D – LES FECONDATIONS IN VITRO (FIV)

Le 1er enfant, Louise Brown, conçu par FIV est né en Angleterre le 25 juillet 1978. La FIV est une réponse pour les femmes ayant des problèmes de fertilité. Pendant longtemps la part de l'homme a été sous-estimée dans les causes d'infertilité du couple. Elle représente en fait 30% des cas (30% où la responsabilité est féminine, 40% où les responsabilités sont partagées). Bien des études, des essais thérapeutiques ont été menés pour traiter certaines infertilités masculines, mais les résultats ont été décevants.

Les techniques d'assistance médicales à la procréation (PMA) ne sont pas un traitement curatif de l'infertilité masculine : mais une démarche thérapeutique pour les couples infertiles de réaliser leur plus beau projet.

Les inséminations intra-utérines (IIU) sont proposées aux patientes « jeunes » avec une réserve ovarienne satisfaisante, qui souffrent de troubles de l'ovulation, qui ont une glaire cervicale inadéquate, ou en cas d'anomalies spermatiques mineures.

En cas d'infertilité masculine, la fécondation in vitro est la technique adressée en 1ere intention.

1 - FIV CLASSIQUE

La FIV classique est une technique qui nécessite une stimulation ovarienne, une préparation des gamètes (à la fois du spermatozoïde et des ovocytes), une mise en fécondation, le développement embryonnaire in vitro puis un transfert embryonnaire dans la cavité utérine.

1.1 - Le recueil des spermatozoïdes

Il est réalisé par masturbation le jour du recueil ovocytaire. Il est obligatoirement réalisé au laboratoire selon les règles d'identité-vigilance. Un protocole est mis en place pour le recueil des spermatozoïdes. Des recommandations sur les modalités de recueil sont systématiquement données au patient et ce à chaque recueil. Lors d'un projet parental, deux spermogrammes au minimum sont demandés avant de commencer une des techniques de PMA. En France il est possible de faire 6 à 8 IIU avant de passer aux FIV soit un nombre conséquent de recueils.

Un contrôle d'identité est redemandé (carte d'identité a présenté), ainsi que le lieu et la date de naissance du patient. Après vérification, le matériel de recueil est étiqueté. Une fiche de suivi est remplie avec :

- Délai d'abstinence
- Prise de médicaments
- Etat général (fièvre, inflammation)

Un dernier rappel est donné : lavage méthodique des mains, désinfection du gland après miction au Dakin®.

Parfois les spermatozoïdes peuvent être préparés à partir de sperme congelé ou suite à un prélèvement chirurgical.

1.2 - Préparation du sperme

Le but de la préparation est d'éliminer le liquide séminal et de sélectionner les spermatozoïdes de morphologie les plus typiques et progressifs.

Deux techniques peuvent être utilisées :

- La migration descendante sur gradient de densité (technique la plus utilisée). Le prélèvement de sperme natif est déposé sur un gradient de Puresperm®. Après centrifugation, les spermatozoïdes les plus mobiles sont isolés au niveau du culot de centrifugation et placés dans un milieu permettant leur capacitation.
- La migration ascendante ou swimm-up. Le sperme est placé dans un milieu de culture et centrifugé. Un milieu de culture est ajouté au culot à 37°c. Les spermatozoïdes les plus mobiles seront récupérés au niveau du surnageant (Hesters et al, 2016).

Si les paramètres spermatiques sont très altérés, un simple lavage est réalisé.

1.3 - Insémination

L'insémination des ovocytes en FIV classique a lieu quelques heures après la ponction. Chaque ovocyte est déposé dans une microgoutte de milieu de culture d'environ 40µL. Les ovocytes sont ensuite inséminés avec 5000 ou 7000 spermatozoïdes mobiles préalablement préparés. Le tout est placé dans un incubateur à 37°c sous atmosphère contrôlée en CO2 jusqu'au lendemain.

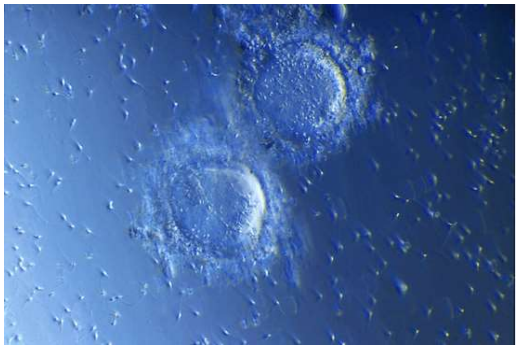

Figure 10 : Ovocytes inséminés par des spermatozoïdes

(https://www.fiv.fr/fiv-classique/)

Une autre technique consiste à inséminer les ovocytes avec une quantité de spermatozoïdes plus importante mais moins longtemps (<2h). Chez certains patients, un taux

élevé de radicaux libres au niveau spermatique entrainerait une altération ovocytaire. Cette technique est alors utilisée chez les couples ayant un antécédent de qualité embryonnaire altérée.

2 - FIV AVEC INJECTION INTRA CYTOPLASMIQUE DE SPERMATOZOÏDE (ICSI)

C'est une technique utilisée par le biologiste selon les critères spermatiques. Elle est effectuée lorsque :

- Moins de 500 000 spermatozoïdes mobiles sont récupérés après préparation
- Lors de présence d'anticorps anti spermatozoïde
- En cas de FIV avec sperme chirurgical
- Echec de FIV conventionnelle (Poulain, 2016)

La technique de FIV ICSI ne varie de la FIV classique que dans la mise en fécondation des gamètes, en effet le protocole de recueil des gamètes et le suivi embryonnaire sont identiques. Le déroulement de l'ICSI est le suivant :

2.1 - Décoronisation des ovocytes

Par action enzymatique grâce à la hyaluronidase, on clive les ponts d'acide hyaluronique entre les cellules ; puis par action mécanique (refoulement-aspiration) grâce à une micropipette de 200 µm, les cellules du cumulus qui entourent l'ovocyte sont éliminées

Suite à cette action, le biologiste peut déterminer le stade de maturation nucléaire des ovocytes :

- prophase 1
- métaphase 1 non expulsion du globule polaire
- métaphase 2 premier globule polaire expulsé par observation au microscope inversé. Seuls ces derniers sont micro-injectés.

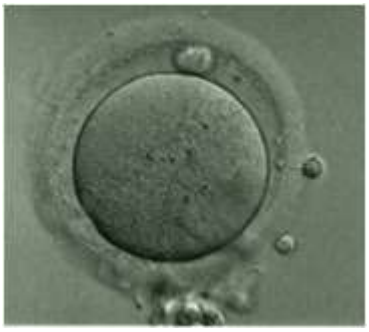

Figure 11 : Ovocyte au stade métaphase II

(https://www.ivf.at/fr-fr/behandlung/k%C3%BCnstlichebefruchtung.aspx)

2.2 - Injection du spermatozoïde

Préalablement, les spermatozoïdes sont déposés dans un milieu visqueux contenant de la polyvinylpyrrolidone (PVP), milieu permettant de ralentir les spermatozoïdes. A l'aide d'un microscope inversé équipé d'une platine chauffante à 37°c, le biologiste va sélectionner un spermatozoïde de forme typique et mobile (grossissement X300) au bord de la goutte de PVP avec une micropipette en verre, l'aspirer par le flagelle et l'injecter. Il utilise pour cela une micropipette de contention servant au maintien et au positionnement de l'ovocyte par aspiration et la micropipette en verre d'injection. Lors de l'injection, la tête spermatique est placée à l'extrémité du biseau de la pipette. La pipette pénètre à travers les membranes de l'ovocyte, puis il y aspiration vive du cytoplasme jusqu'à rupture de la membrane plasmique. Le cytoplasme et le spermatozoïde sont injectés doucement et la pipette retirée.

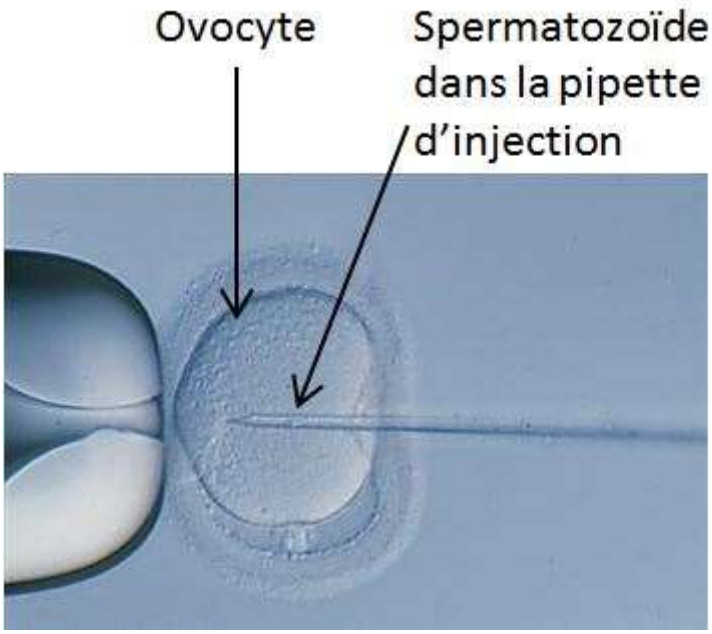

Figure 12 : Injection directe du spermatozoïde dans l'ovocyte par la technique d'injection intra-cytoplasmique (ICSI) (https://www.chu-grenoble.fr/content/genetique-et-epigenetique-de-linfertilite-masculine)

In vivo, la pénétration des cellules du cumulus et la réaction acrosomique sont des étapes très difficiles. Les spermatozoïdes doivent acquérir la capacitation lors de l'éjaculation (ce qui représente un faible pourcentage des spermatozoïdes).

La capacitation est la modification de la membrane cellulaire du spermatozoïde qui est déterminante pour la réussite de la réaction acrosomique. La capacitation a pour conséquence la libération d'une petite quantité de hyaluronidase et l'hyperactivité des spermatozoïdes qui font des mouvements en coup de fouet leur permettant de se frayer un chemin dans la corona radiata jusqu'à la zone pellucide (ZP).

C'est en atteignant la ZP et en se liant à elle que commence la réaction acrosomique. Il y a alors libération de nombreuses enzymes contenues dans l'acrosome du spermatozoïde (hyaluronidase, acrosine) afin de passer à travers à la ZP.

2.3 - Observation, transfert et congélation

Une fois la micro-injection terminée, l'ovocyte est placé dans une microgoutte de milieu sous huile et placé à 37°C dans un incubateur sous une atmosphère contrôlée en CO2. L'observation de l'ovocyte se fait 16 à 20 heures après l'injection.

On recherche alors les signes de fécondation c'est-à-dire la présence de deux globules polaires et deux pronuclei.

Pendant la culture embryonnaire, l'objectif est de définir la qualité des embryons et leur potentiel implantatoire.

En cas de réussite de fécondation, l'embryon est transféré in utéro 2 à 6 jours après la ponction sous contrôle échographique à l'aide d'un cathéter. Lors d'une ponction, plusieurs ovocytes peuvent être prélevés. Il peut y avoir en conséquence plusieurs embryons obtenus. Les grossesses multiples étant plus à risque, deux exceptionnellement trois embryons peuvent être transférés. Les embryons surnuméraires seront congelés et transférés ultérieurement si nécessaire (TEC).

Avec l'ICSI, il est possible pour les hommes atteints d'un cancer dans l'adolescence ou plus tard d'avoir un enfant. Avant les traitements (chimio ou radiothérapie), des recueils de sperme ont pu être congelés.

Les hommes ayant un très mauvais spermogramme avec une oligo-asthéno-tératospermie sévère ou extrême peuvent bénéficier de cette technique.

Chez les patients infertiles qui ont une azoospermie obstructive, il est possible de recueillir des spermatozoïdes par biopsie testiculaire ou épididymaire de façon asynchrone au recueil ovocytaire : le sperme sera congelé (Grynberg et al, 2010).

La FIV ICSI est bien une solution pour certains hommes de devenir père.

3 - FIV AVEC INJECTION INTRA CYTOPLASMIQUE DE SPERMATOZOÏDE MORPHOLOGIQUEMENT SELECTIONNE (IMSI)

3.1 - Indications

Les indications de l'IMSI sont les échecs d'implantation en ICSI, les tératospermies sévères, les fragmentations d'ADN élevées (Vanderzwalmen 2010) ainsi que les cas où il y a peu d'ovocytes.

Les échecs d'ICSI sont surtout des échecs de fécondation ou d'implantation où la qualité des ovocytes, du spermatozoïde injecté et de la manipulation peut être mise en cause. La vitalité du spermatozoïde est impliquée dans le développement précoce de l'embryon tandis que le noyau spermatique, avec la qualité de son ADN, est lui impliqué dans le développement tardif.

Dans ces échecs de développement, des facteurs paternels ont été identifiés. Des anomalies de l'acrosome, de chromatine et de pièce intermédiaire augmentent les risques de fausse couche, diminuent les taux de fécondation et interviennent négativement sur le développement embryonnaire précoce. Une étude (De Vos et al, 2003) a montré que

l'injection de spermatozoïdes anormaux s'accompagne d'une baisse du taux de fécondation, du taux d'implantation et du taux de grossesse mais d'aucune différence dans la morphologie des embryons observés à J2 ou J3.

La pré-sélection du spermatozoïde est donc une étape cruciale pour le succès de la FIV IMSI

Certains échecs d'implantation et d'évolution de grossesse seraient dûs à des altérations de la chromatine.

Il est possible d'évaluer l'intégrité de la chromatine en mesurant le taux de fragmentation de l'ADN. La structure et/ou la composition de la chromatine des noyaux des spermatozoïdes humains est très variable. La chromatine granuleuse peu condensée traduit une immaturité nucléaire.

3.2 - Présentation

En 2002, un nouveau concept (MSOME : Motile Sperm Organellle Morphology Examination) est développé par Bartoov (Bartoov et al, 2002).
Ce concept permet d'observer les spermatozoïdes vivants en temps réel, en utilisant un microscope inversé à fort grossissement (X6600) avec contraste de Nomarski.

Il permet une meilleure observation des spermatozoïdes notamment de leur tête.

Le concept MSOME est d'abord utilisé comme un outil complémentaire de l'ICSI avant de prendre le nom d'IMSI en 2006.

Dès son introduction, cette méthode a montré des résultats intéressants. La sélection de spermatozoïdes ayant des noyaux normaux étant positivement associée à la réussite du projet de grossesse chez des couples en échec d'implantation auparavant, notamment lorsque l'homme présente un taux élevé de spermatozoïdes à ADN fragmenté.

3.3 – Les vacuoles

L'intérêt principal de l'IMSI réside essentiellement dans l'identification de la présence de vacuoles dans la tête des spermatozoïdes (non visibles si elles existent avec un microscope classique utilisé dans l'ICSI).

Il apparait que la présence de ces vacuoles de grande taille a des effets négatifs sur la capacité des embryons à se développer en blastocystes, avec donc une diminution du taux de grossesses par cycle (Vanderzwalmen et al, 2008).

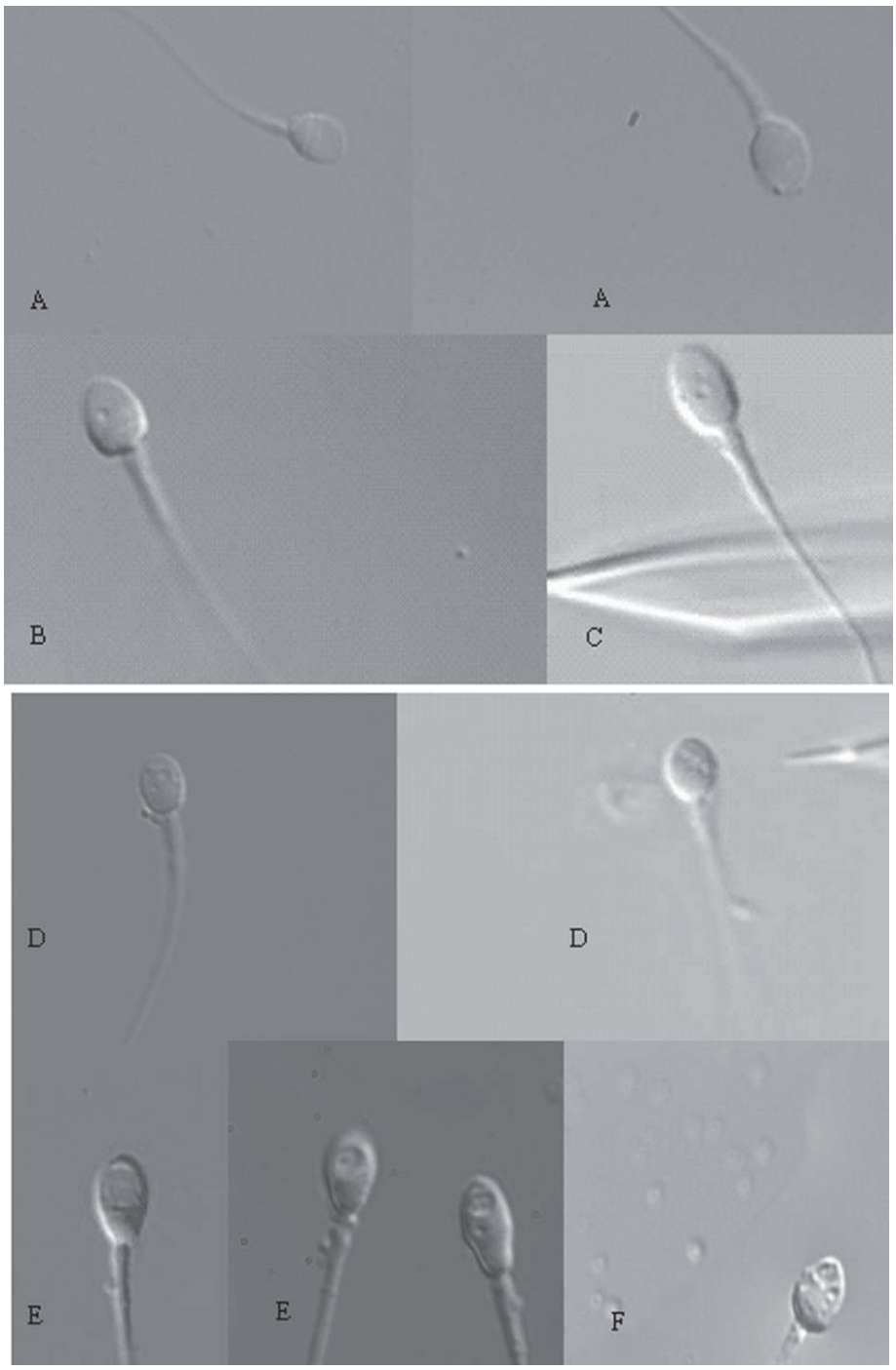

Figure 13 et 14 : Classification des spermatozoïdes dans quatre catégories selon le nombre et la taille des vacuoles dans le noyau du spermatozoïde.

- Catégorie 1 : forme normale, absence de vacuoles (A).
- Catégorie 2 : forme normale et présence de moins de 2 petites vacuoles (B, C).
- Catégorie 3 : forme normale et présence de plus de 2 petites ou au moins d'une grande vacuole (D, E).
- Catégorie 4 : large vacuole, tête des spermatozoïdes anormales et d'autres anormalités (F). Grossissement original x6600.

(https://www.ivf.at/fr-fr/kinderwunsch/menschlichefortpflanzung.aspx)

Plusieurs autres études ont prouvé l'impact négatif des vacuoles nucléaires dans le développement embryonnaire précoce. Les vacuoles doivent donc être considérées avec attention.

Ce nouveau paramètre démontre bien l'importance de la présélection d'un spermatozoïde de bonne qualité dans le cadre des FIV IMSI.

4 - LES AVANTAGES DE L'IMSI PAR RAPPORT A L'ICSI

De nombreux articles ont analysé l'impact de l'IMSI par rapport à l'ICSI. On a comparé les taux de fécondation, le développement embryonnaire, d'implantation, les taux de grossesse et taux de fausses couches.

En 2003, une étude comparative ICSI versus IMSI a montré un taux de grossesse beaucoup plus important dans le groupe IMSI (60% vs 25%) et un taux d'avortement spontané 3 fois moins important (14% vs 40%) par rapport au groupe ICSI (Bartoov et al, 2003).

En 2006, dans le centre d'AMP d'Eylau-la-Muette, chez 72 patients présentant des spermatozoïdes ayant plus de 30% d'ADN fragmenté, il n'y a eu aucune implantation ni naissance en ICSI. La réalisation d'une IMSI sur ces mêmes patients a permis d'obtenir des taux d'implantation de 27.4% (Cohen-Bacrie et al, 2007). Des naissances ont même été obtenues (17.4%). Cette étude valide aussi l'indication de l'IMSI en cas d'ADN fragmenté élevé dans les noyaux spermatiques.

Dans ce centre d'AMP, le nombre de tentatives d'IMSI était en hausse de 10% entre 2006 et 2007 et dans la quasi-totalité des cas les indications étaient masculines.

Indications	Tératospermies sévères	Echecs d'implantation
Etude sur 703 IMSI	**262**	**441**
Grossesse clinique	80	127
Grossesse clinique par ponction	*30,50%*	*28,80%*
Grossesse clinique par transfert	*31,80%*	*29,70%*
Nombre moyen d'embryons transférés par tentative	2,29	2,40

Figure 15 : Résultats obtenus pour les FIV IMSI par le centre d'Eylau-la-Muette des années 2004-2006

La technique de l'IMSI semble apporter des résultats prometteurs. Mais à l'heure actuelle il n'existe pas de consensus sur la méthodologie. La plupart des classifications se rapprochent sur la définition d'un spermatozoïde dit « normal » mais elles sont moins consensuelles concernant les spermatozoïdes anormaux.

L'IMSI a démontré qu'une grande attention doit être apportée à la sélection du spermatozoïde. Des travaux sont en cours pour comprendre l'origine des vacuoles, leur impact sur la fécondation.

CONCLUSION

Plus de 30% des prises en charge d'un couple dans les centres PMA français se révèlent être dûes à un problème d'infertilité masculine
Nous avons vu que les facteurs mis en cause sont très nombreux fonctionnels : médicamenteux, génétiques, infectieux ou environnementaux. Dans ce dernier cas, de nombreuses études récentes concernant les perturbateurs endocriniens tendent à prouver leur implication de plus en plus fréquente dans les problèmes de stérilité masculine. Le pharmacien peut à ce propos au comptoir, sensibiliser les patients concernés, en leur préconisant vigilance et attention quant à ces molécules (bisphénol A, parabens...) et leur rappeler l'implication néfaste du tabac dans la procréation.

Depuis près de 25 ans en France, les FIV ICSI et plus récemment IMSI, ont permis de prendre en charge, avec un taux de fécondation moyen de 25% par cycle les couples infertiles.
Dans le cas de l'infertilité masculine exclusive, on obtient de meilleurs résultats avec la technique de l'IMSI, puisqu'elle permet de choisir très soigneusement le spermatozoïde microinjecté, critère essentiel pour le succès d'une fécondation (forme normale, faible taux d'ADN fragmenté, le moins de vacuoles possibles). C'est cependant une technique très lourde qui ne peut être réalisée en routine.

Pour un meilleur pronostic, la prise en charge du patient et du couple dans un tel protocole doit être globale : prise en charge purement médicale et accompagnement psychologique, puisqu'il s'agit de traitements très lourds pour la femme avec un taux d'échec importants.

De nouvelles techniques existent et sont actuellement développées grâce à de nombreuses études, notamment chez l'homme pour sélectionner au mieux le spermatozoïde : observation de la biréfringence de la tête du spermatozoïde, capacité de liaison du spermatozoïde à l'acide hyaluronique, capacité de fixation du spermatozoïde sur la zone pellucide, sélection de spermatozoïde avec le moins d'ADN fragmenté.

La recherche continue et poussée dans le domaine de la PMA et peut-être un jour un traitement pour certains phénotypes d'infertilité masculine reste une grande source d'espoir pour les couples touchés, quelle que soit la cause de l'infertilité.

Bibliographie

Alvarez S (2010). Le rôle des facteurs toxiques dans la fertilité du couple. Journal de Gynecologie obstétrique et biologie de la reproduction 39 : 39-40.

Anken RJ, JonesKT and Robertson SA (2012, sous presse).Reactive Oxygen Species and Sperm Function in Sickness and in Health. *J Androl*doi : 10.2164/jandrol.112.016535

Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, Lane M (2011). The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. Int J Androl v34, 402-410

Bartoov B, Berkovitz A, Elyes F, Kogosovsky A, Yagoda A, Lederman H (2003). Pregnancy rate are higher with intracyto-plasmic morphologycally selected sperm injection than with conventionnal intracytoplasmic injection. Fertil steril 80:1413-9

Bartoov B, Berkovit A, Eltes F, Kogosowski A, Menezo Y, Barak Y (2002) Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. J androl n23 p1-8.

Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, Caruso F, Giwercman A, Bisenti L, Porru S, Vanhoorne M, Comhaire F, Zschiesche W (2002). Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead : lowest adverse effect levels .*Occup Environ Med* 59, 234-242.

Bretault M, Carlier A, Barsamian C, Carette C, Lévy R, Bouillot JL (2016). Obésité, chirurgie bariatrique et fertilité. La revue de médecine interne v37 1-4.

Carbone Jr DJ, Hodges S (2003). Medical therapy for benign prostatic hyperplasia : sexual dysfunction and impact on quality of life. Int J Impot Res 15 : 299-306.

Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, Oleko A, Szego E, Hercberg S, (2009). Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults : the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nulr* 102, 733-743.

Centola GM, Keller JW, Henzler M, Rubin P (1994). Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 15, 608-613.

Charles MA, Basdevant A, Eschwege E (2009). Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. ObEpi Roche.

Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R (2009). Body massindex in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels armong men attending an infertility clinic. Fertil Steril 93, 2222-2231.

Chen JW, Cui Y, Zhang XX (2011). Investigate the impact of hepatitis B virus infection on sperm DNA integrity. Chinese J Exp Clin Virol 25, 345-347

Cohen-Bacrie P, Dumont M, Junca AM, Belloc S, Hazout (2007).Les indications de l'IMSI. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction n36 p105-108.

Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T (2007). Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol* 68, 98-105.

De Vos A, Van de Velde H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A (2003). Influence of individual sperm morphology on fertilization, embryo morphology, and pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection. Fertil steril n79 p8-42.

Duclos M (2005). Les effets du dopage sur la fonction de reproduction. Science&sports volume 20 n5-6 p247-255.

Eley A, Pacey AA , Galdiero M, Galdiero M, Galdiero F (2005). Can *Chlamydia trachomatis* directly damage your sperm ?*Lancet Infect Dis* 5, 53-57

Fenster L, Waller K, Windham G, Henneman T, Anderson M, Mendola P, Overstreet JW, Swan SH (2003). Trihalomethane levels in home tap water and semen quality. Epidemiology 14, 650-658.

Ficarra V, Cerruto MA, Ligouri G (2006). Treatment of varicocele in subfertile men : the Cochrane review Eur Urol 49 p258-263.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M and Shimomura I (2004). Increased oxidative stress in obesity and impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114, 1752-1761.

Gandini L, Lenzi A, Culasso F, Pacifici R, Zuccaro P, Dondero F (1997). The in vitro effects of nicotine and cotinine on sperm mobility. Human reprod v12 p727-733.

Giuliano F (2012). Tramadol for the treatment of premature ejaculation. Eur Urol 61 : 744-5.

Giuliano F (2008). Medical treatments for benign prostatic hyperplasia and sexual function. BJU Int 102 : 8-12.

Giuliano F (2006). Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. BJU International 97 : 34-8.

Giuliano F, Leriche A, Jaudimot E, Solesse de Gendre (2004). A prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes, hypertension, or both. Urology 64 : 1196-201.

Gordon CM (2010). Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 363, 365-371.

Grimm Jr RH, Grandits GA, Prineas RJ, McDoanld RH, Lewis CE, Flack JM. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Hypertension 29 : 8-14.

Grynber M, Chevalier N, Mesner A, Rocher L, Privant N, Madoux S, Feyereisen E, Ferlicot S, Fanchin R, Frydman N, Izard V (2010). Azoospermie non obstructive : interet du prélevement testiculaire synchrone du recueil ovocytaire. Journal de gynecologie obstétrique et biologie de la reproduction, Volume 40 n°2 pages 130-136.

Guimiot F, Teixeira L, Dodé C, Delezoide AL, Hardelin JP (2011). Kallmann syndrome – afetopathological sequence. *Med Sci ,* 135-137.

Hesters L, Le bras-Mayeur A, Achour-Frydman N (2016) Chapitre 24 : La Fécondation in vitro : techniques, équipements et qualité au laboratoire d'assistance médicale à la procréation. Infertilité, Elsevier-Masson pages 170-172

Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA (2004). Semen quality of men with asymptomatic chlamydial infection.*J Androl 25? 1046109.*

Iversen P, Meleinek I, Schmidt A (2001). Nonsteroidal antiandrogens : a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. BJU Int 87 : 47-56.

Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 82, 863-870.

Jensen TK, Bonde JP, Joffe M (2006). The influence of occupational exposure on male reproductive function. Occup Med v56 p544-553.

Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D (2003). Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. Fertility and Sterility v79 : 3, 1566-1570.

Karavitakis M, Komnimos C, Theodorakis PN, Politis V, Lefakis G, Mitsios K (2011). Evaluation of sexual function in hypertensive men receiving treatment : a review of current guidelines recommendation. J Sex Med 8 : 2405-14.

Kaufman KR, Struck PJ (2011). Gabapentin-induced sexual dysfunction. Epilepsy Behav 21 : 324-6.

Kehl S, Weigel M, Müller D, Gentili M, Hornemann A, Sütterlin M (2011). HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. *Arch Gynecol Obstet* 284, 229-233.

La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE (2011). Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl* 34, e330-347.

La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE (2012). Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis.*Eur J Intern Med 23*, e19-24.

La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E and Calogero AE (2012). Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters. *J Androl* 33, 53-58.

Labbate LA, Croft HA, Oleshansky MA (2003). Antidepressant-related erectile dysfunction : management via avoidance, switching antidepressants, antidotes, and adaptation. J Clin Psychiatry 64 : 11-9.

Lambrot R, Muczynski V, Lecureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V (2009). Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. Environ Health Perspect v110 p 32-37.

Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E, Yuan W (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. Fertil steril v95 p 625-630.

Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. Curr Hypertens Rep 14 : 285-92.

Marcelli F, Robin G, Rigot JM (2009) Prise en charge de l'infertilité masculine. Progrès en urologie vol 19 Elsevier Masson p 260-264

Mazzoli S, Cai T, Addonisio P, Bechi A, Mondaini N, Bartoletti R (2010). *Chlamydia trachomatis* infection is related to poor semen quality in joung prostatitis patients. *Eur Urol* 57, 708-714.

Meeker JD, Barr DB, Hauser R (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum Reprod* 23, 1932-1940.

Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL , Wright DL, Calafat AM, Trisini AT , Ye X, Hauser R (2010). Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 30, 532-539.

Milano W, D'Acunto CW, De Rosa M, Festa M, Milano L, Petrella C, Capasso A (2011). Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics. *Rev Recent Clin Trials* 6, 52-63.

Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F (2001). Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents : a prospective multicenter study of 1022 outpatients. J Clin Psychiatry 62 : 10-21.

Mouchel T, Le Goffic R, Patard JJ, Samson M (2002). Le virus ourlien et l'orchite : vers une approche physiopathologique. Prog Urol 12,124-128.

Muthusami, K.R, Chinnaswamy, P (2005). Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality . *Fertil Steril* 84, 919-924.

Nevoux P, Robin G, Gonheim T, Boitrelle F, Rigot JM, Marcelli F(2009) Varicocèle et infertilité : mythe ou réalité ? Progrès en urologie vol 19 p126-130.

Nguyen RH, Wilcox AJ, Skajaerven R, Baird DD (2007). Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 22, 2488-2493.

Nieschlag E, Hertle L, Fischedick A (1998). Update on treatment of varicocele : counseling as effective as occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod 13 : 2147-50.

Ochsendorf FR, Ozdemir K, Rabenau H, Fenner T, Oremek R, Milbradt R, Doerr HW (1999). Chlamydia trachomatis and male infertility : Chlamydia-IgA antibodies in seminal plasma are C. trachomatis specific and associated with an inflammatory response. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 12, 143-152.

Osegbe DN (1991). Testicular function after unilateral epididymo-orchitis. *Eur Urol 19, 204-208*.

Palmer N, Bakos H, Fullston T, Lane M (2012). Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. Spermatogenesis 2:4,1-11.

Patrat C, Auer J, Fauque P,Leandri R, Jouannet P, Serres C (2006). Zona pellucida from fertilized human oocytes induces a voltage-dependent calcium influx and the acrosoma reaction in spermatozoa, but cannot be penetrated by sperm. BMC Developmental Biology 6-59.

Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, Armanini D (2008). Genital tract infections and infertility. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140, 3-11.

Poulain M (2016). Chapitre 23 : la partie laboratoire IMSI, ICSI, embryoscopie, culture prolongée, éclosion assistée. Infertilité prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson p164-169.

Ramlau Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J (2007). Subfecundity in overweight and obese couples. *Hun Reprod* 22, 1634-1637.

Ray P, Coutton C, Satre V et Arnoult C (2012) Génétique de l'infertilité masculine : les nouveaux acteurs. Medecine Sciences volume 28 pages 513-5118

Reichart M, Kahane I, Bartoov B (2000). In vivo and vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted Ureaplasma urealyticum infection. Biol Reprod 63, 1041-1048.

Robin G, Boitrelle F, Rigot JM, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V, Dewailly D (2010). Cryptorchidie : de la physiopathologie à l'infertilité. Gynecologie obstétrique et fertilité 38 ; 588-599.

Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W (2011). Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. Prostate Cancer Prostatic Dis 14 : 143-8.

Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E (2003). Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction : the multinational survey of the aging male. Eur Urol 44 : 637-49.

Rosen RC, Marin H (2003). Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction. J Clin Psychiatry 64 : 5-10.

Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD (2005). Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 20, 2776-2783.

Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Scuppe HC, Lohmeyer J, Hossain H, Weidner W (2012). Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* 30, 23-30.

Rybar R, Kopecka V, Prinosiliva P, Markova P, Rubes J (2011). Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia* 43, 286-291.

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ (2002). Effects of cigarette smoking on levels of oxidative stress in infertile men : a prospective study. Fertil Steril v78 p491-499.

Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD (2006). Reduced fertility among overweight and obese men. Epidemiology 17, 520-523.

Schlosser J, Nakib I, Carre-Pigeon F, Staerman F (2007). Infertilité masculine : definition et physiopathologie. Annales d'urologie 41 127-133.

Schrader S, Turner T, Ratcliffe J (1988). The effects of ethylene dibromide on semen quality : a comparaison of short-term and chronic exposure. Reproductive toxicology vol2,3-4 : 191-198.

Seifer I, Fellous M, Bignon Y-J (1999) Causes génétiques de l'infertilité masculine. Annales de biologie clinique Volume 57, numéro 3.

Sepaniak S, Forges T, Fontaine B, Gerard H, Foliguet B, Guillet-May F, Zaccarbri A, Monnier-Barbarino (2004). Impact negative du tabac sur la fertilité masculine : des spermatozoïdes à la descendance. Journal de gynecologie obstétrique et biologie de la Reproduction vol 33 n5 p384-390.

Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeffer J, Eustache F, Sifer C (2012) Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery : three case series. Reprod Biomed Online 24 206-210.

Serretti A, Chiesa A (2011). A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. Int Clin Psychopharmacol 26 : 130-40.

Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT (2006). Exposure to environmental ozonte alters semen quality. *Environ Health Perspect* 114, 360-365.

Tune O, Bakos HW, Tremellen K (2011). Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 43, 121-128.

Vanderzwalmen P, Hiemer A, Rubner P, Bach M, Neyer A, Stecher A (2008). Blastocyst development after sperm selection at high magnification is associated with size and number of nuclear vacuoles. Reprod BioMed online 17 : 617-27

Veznik Z, Pospisil L, Svecova D, Zajicova A, Unzeitig V (2004). Chlamydiae in the ejaculate : their influence on the quality and morphology of sperm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83, 656-660.

Vicari E, Calogero AE, Condorelli RA, Vicari LO, La vignera S (2012). Male accessory gland infection frequency in infertil patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome. Int J Androl 35, 183-189.

Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado AM (2002).*Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples : incidence and sperm function. *Andrologia* 34n, 155-161.

WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn (2010).Geneva : *Word Health Organization.*

Tune O, Bakos HW, Tremellen K (2011). Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 43, 121-128.

Wallerand H, Bernardini S, Chabannes E, Bittard (2003). Infertilité masculine de cause génétique et biologie moléculaire. Progrès en urologie 13, 560-563.

Wegner CC, Clifford AL, Jilbert PM, Henry MA, Gentry WL (2010). Abnormally high body mass index and tobacco use are associated with poor sperm quality as revealed by reduced sperm binding to hyaluroan-coated slides. Fertil steril 93, p332-334

Whorton D , Foliart D (1988). DBCP : eleven years later. *Reprod Toxicol* 2, 155-161.

Zavos PM, Correa JR, Antypas S, Zarmakoupis-Zavos P, Zarmakoupis C (1998). Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. Fertil Steril v3 p425-429.

VAN EECKE Victor

CAUSES DE L'INFERTILITE MASCULINE ET INTERET DES FIV ICSI/IMSI

Thèse pour le Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie
Université de Picardie Jules Verne
2019

Mots clefs :

Infertilité masculine, causes, facteurs, spermatozoïde, FIV, ICSI, IMSI

Résumé :

Depuis 1978, date du premier « bébé éprouvette », de plus en plus de couples ont recours à la PMA. Dans plus de 30% des cas, ce recours à la PMA est lié à un problème d'infertilité masculine, problème longtemps sous-estimé.

Des facteurs multiples sont en cause : anatomiques, fonctionnels, infectieux, environnementaux, médicamenteux ou encore génétiques.

En France, le développement des FIV ICSI depuis 1994, et des FIV IMSI depuis 2006, permettent de résoudre en partie ces problèmes d'infertilité masculine.

Des études comparatives permettent de montrer de meilleurs résultats de l'IMSI par rapport à l'ICSI, même si les résultats sont encore discutés.

C'est pourquoi les recherches dans ce domaine continuent afin d'améliorer le pronostic de réussite de cette technique.

De nouvelles pistes sont toujours en cours de développement.

JURY :

Président : Monsieur François-Yves DUPRADEAU, Professeur à la Faculté de Pharmacie
Directeur : Monsieur MESNARD, Professeur à la Faculté de Pharmacie
Membre : Monsieur François DAUDRE, Docteur en Pharmacie (Péronne)
Membre : Monsieur Emmanuel CUISSET, Docteur en Pharmacie (Amiens)