



**HAL**  
open science

# Issues de la prise en charge par assistance médicale à la procréation selon le statut HPV : étude rétrospective de suivi sur la cohorte SPERM-VIR

Jefferson Gardet

## ► To cite this version:

Jefferson Gardet. Issues de la prise en charge par assistance médicale à la procréation selon le statut HPV : étude rétrospective de suivi sur la cohorte SPERM-VIR. Urologie et Néphrologie. 2024. dumas-04602139

**HAL Id: dumas-04602139**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04602139>**

Submitted on 5 Jun 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE ANNEE 2024 – Thèse N°2024 - 10

**ISSUES DE LA PRISE EN CHARGE PAR ASSISTANCE MEDICALE A  
LA PROCREATION SELON LE STATUT HPV**

-

**ETUDE RETROSPECTIVE DE SUIVI SUR LA COHORTE SPERM-VIR**

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

Spécialité : Urologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 mars 2024

Par

**Jefferson GARDET**

**Né le 20/08/1995 à Chartres (28)**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Fabien SAINT

Membres du Jury : Madame le Professeur Rosalie CABRY-GOUBET

Monsieur le Docteur Baptiste DEMEY

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Dorian BOSQUET

## **REMERCIEMENTS**

A mon maître et président de jury,

**Monsieur le Professeur Fabien SAINT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Urologie – Transplantation

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et  
endocrinologie" (D.R.I.M.E)

J'apprécie l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour l'engouement que vous portez à l'enseignement qu'il soit théorique, clinique ou chirurgical.

Votre mentorat me permet de grandir quotidiennement au sein de la profession.

Merci d'avoir su me transmettre votre fervent intérêt pour cette spécialité.

A mon maître et membre du jury,

**Madame le Professeur Rosalie CABRY-GOUBET**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Histologie et Embryologie

Médecine et Biologie de la Reproduction et CECOS de Picardie

CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine

Vous me faites l'honneur de rapporter mon travail de thèse d'exercice en médecine.

Je vous suis très reconnaissant de m'avoir permis d'étudier la FST Médecine et Biologie de la Reproduction - Andrologie pour laquelle j'éprouve un grand intérêt.

Je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez réservé au sein du CECOS.

Je tiens à exprimer ma gratitude sincère ainsi que mon profond respect à votre égard.

A mon maître et membre du jury,

**Monsieur le Docteur Baptiste DEMEY**

Assistant Hospitalo-Universitaire

Virologie

CHU Amiens Picardie

Merci de ton implication dans ce travail universitaire qui est la suite d'un précédent projet dont tu as joué un rôle primordial.

Ta vocation pour la recherche est évidente et donnera, je l'espère « naissance » à de nombreux autres projets.

Merci d'avoir fait en sorte que je sois bien accueilli et que je puisse comprendre le fonctionnement des machines avec lesquelles tu travailles.

A mon maître et directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Dorian BOSQUET**

Praticien Hospitalier

Médecine et Biologie de la Reproduction et CECOS de Picardie

CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine

Je souhaite t'exprimer ma gratitude pour ton incroyable et complet accompagnement dans ce projet.

Tu as su me guider dans mes sombres moments de doute, ta patience et ton soutien ont été d'une valeur inestimable.

Ta contribution a été essentielle à la réussite de ce travail.

Je n'oublierai pas ta bienveillance, ni ton style vestimentaire italien raffiné.

A Monsieur le Docteur Philippe DE SOUSA,

Ta passion pour l'urologie et pour la chirurgie de manière générale reste pour moi un exemple. Je te remercie pour les bons moments passés au bloc, m'épanouir à tes côtés est une source de joie. Je suis reconnaissant pour les mots d'encouragements que tu as toujours eu à mon égard ainsi qu'à l'accueil que tu m'as réservé quand je suis arrivé dans le service.

A Monsieur le Docteur Thomas FORZINI,

Merci pour ton apprentissage au bloc quelques fois légèrement tumultueux, mais toujours dans la bonne ambiance avec des playlists d'une rare qualité.

Merci pour les responsabilités que tu me confies et pour la confiance que tu me témoignes quotidiennement.

A Monsieur le Docteur Manuel DEMAILLY,

Merci de m'avoir transmis votre amour pour l'andrologie ainsi que ses secrets.

A Monsieur le Docteur Farivar HAKAMI,

Je me sens privilégié d'avoir été un de vos élèves, merci de m'avoir partagé votre grande expérience clinique et technique.

A mes Parents,

Vous qui avez consacré une partie de votre vie à favoriser l'épanouissement de vos 2 enfants.

Je n'oublierai jamais votre soutien indéfectible tout au long de ces années.

Vous pouvez être fiers de vous.

J'espère avoir encore longtemps la chance de passer des bons moments à vos côtés.

J'ai la chance d'avoir des parents comme vous, de tout cœur merci.

A mon frère Sullivan,

Pour qui je ressens un amour fraternel infini.

Bien que tu sois plus jeune que moi, tu es un véritable modèle. J'admire ta persévérance et ta volonté de créer. Ta détermination à toute épreuve me rappelle que rien n'est impossible lorsqu'on met tout son cœur et son énergie dans ce que l'on entreprend.

A ma Tante Laura,

Merci de m'avoir soutenu tout au long de ce parcours.

Ce n'est pas la première thèse à laquelle tu assistes mais c'est certainement celle qui te touchera le plus. Merci pour tous les bons souvenirs que je garde à Neuville.

J'ai hâte d'afficher ta toile dans mon salon.

A Papi et Mami,

Je suis conscient que votre présence aujourd'hui était logistiquement impossible mais je sais que vous pensez bien à moi.

A Clarisse, Fabien, Lucas et Axel,

Wazaaaaaaaaa merci pour tous ces bons souvenirs, en espérant qu'il y en ai plein d'autres !

Oh Fab', j'attends toujours mon tour de parapente bi-place.

A Manu et Mehdi,

Les journées bateau ainsi que les sessions ski-nautique/wake à l'aube ou au crépuscule me manquent, j'ai hâte de reprendre du service.

A Eric, Brigitte et Ursula,

Je me remets à peine de la pluie bretonne, à bientôt j'espère.

A mes Chefs et Co-internes d'Amiens,

Marine,

Je n'oublierai pas ton chaleureux accueil quand je suis arrivé ici, ni tous ces bons moments en tant que « Grefferson » au bloc à tes côtés. Et bien sûr, à tous ces apéros place du Beffroy. Profite bien de ton année à Lyon, je suis convaincu que tu deviendras la plus grande greffeuse du service et qu'un jour on te demandera tous conseil.

Clémence,

Ta rigueur devrait être un exemple pour nous tous.

Hortense,

La Daenerys de l'urologie !

Elias pourra te témoigner ma crainte du dragon lors des visites.

A posteriori, merci d'avoir été exigeante pour me faire progresser.

Khaled,

Le grand prince Saoudien,

Merci pour ta gentillesse et ta générosité.

Content de travailler avec toi et ta bonne humeur quotidienne.

Elias,

Ta patience au bloc est ta principale qualité quand tu me laisses opérer.

(Même si je vois que tu trépignes).

Avec toi je garderai en souvenir mes premières néphrectomies élargies et toutes ces astreintes gourmandes, un véritable plaisir gustatif et réconfort mental.

Ce soir tu pourras boire le champagne promis.

On a travaillé ensemble en tant que co-internes puis t'es devenu mon chef mais rien n'a changé toujours la même bonne ambiance.

Oh le E t'y es le sangggggg !

Armin,

Ce projet est la continuité de ton beau et cohérent travail initial.

On a commencé à travailler ensemble tard, mais c'est un vrai plaisir de recevoir tous tes bons conseils sur l'uro, sur l'organisation de ma maquette d'interne et sur la vie en général.

C'est une joie d'avoir trouvé un 3<sup>ème</sup> luron avec qui partager ces astreintes gourmandes (toujours accompagnées de discussions très intéressantes, n'est-ce pas ?).

Dali,

Dalil ou Adil, l'homme bon, merci pour tous tes « tips and tricks » en endo uro.

Henri, le beau bordelais avec qui j'aime visiter les salons du vigneron.

Baptiste (je m'en fous je te mets ici), une véritable amitié rapidement installée avec des paris parfois loufoques (et qui se sont avérés relevés).

Tiphaine, ta façon de dire bonjour m'effraie mais sinon tu es sympa.

Nenna, mon bobo parisien raffiné, véritable fleuron de l'urologie, le projet ascension du Mont Blanc tient toujours !

Manon, ton humour est qualitatif et raffiné, merci pour ces moments de rigolade.

Adam et marcoooo.

Aux IBODES du bloc opératoire, et en particulier à Paula, Valérie, Isabelle, Laurence, Caroline, Lucile, Paupau et Axelle, qui me voient grandir et m'épanouir dans cette sombre jungle qu'est la chirurgie.

Aux infirmières et infirmier du service : Sylvie, Laurence, Astrid, Valérie, Noémie, Patricia, Anne Lise, Mathilde, Margaud et Olivier et de la consultation : Florence, Lulu, Fanny, Chloé, Cindy et Céline. Vous êtes d'une aide précieuse.

A notre cadre : Mme Dauchet.

A nos AS du service et de la consultation Malika, Diane, Anita, Mélanie, Sylvie, Jessica, Patricia et Franck.

Vous nous facilitez la tâche au quotidien.

A nos secrétaires qui travaillent au mieux quotidiennement pour l'organisation du parcours de soin des patients : Aline, Christine, Corinne, Nathalie, Sophie, Sylvie et Virginie et à Cynthia pour leur accueil.

A l'équipe de PMA,

Amandine, Audrey, Elodie, Benoit, Jean Luc et les doyens Séverine et David.

Merci de m'avoir intégré dans votre équipe et de m'avoir initié à votre art, votre cohésion et votre bonne humeur sont clairement à envier dans de nombreux services.

Je me souviendrai longtemps du marathon 'galettes des rois' !

A Elodie,

La globe-trotteuse.

Merci pour ton soutien moral quotidien et de m'avoir enseigné les bases pour être un bon professionnel de la reproduction.

A Lucie, Albane, Julie, Claire, Océane, Camille, Bérénice, Léa et Sarah,

Les sessions dosages à vos côtés et vos staffs vont me manquer.

Être entassé dans ce bureau de 7m2 était un vrai privilège.

Merci pour votre jovialité, je me suis senti à ma place pendant ces 6 mois.

A l'équipe de chirurgie pédiatrique du CHU,

Dr BUISSON, Elodie, Mounia,

Premier semestre, votre bienveillance m'a permis de me sentir rapidement à l'aise en tant qu'interne au bloc opératoire, je vous en suis très reconnaissant.

A Xavier Delforge,

Un feeling indescriptible avec toi, un humour totalement décalé mais très proche du mien. Tu m'as donné le biberon quand je suis arrivé ici et je t'en suis extrêmement reconnaissant. J'espère acquérir autant d'efficacité et d'humanité que toi.

A l'équipe de chirurgie viscérale de Compiègne,  
il famoso Gennuso, Terki, Dr Bousfiha et Dr Perrier,  
Grâce à vous, j'ai pu me familiariser et apprécier votre spécialité.

A l'équipe de chirurgie viscérale de Beauvais,  
Dr Mauvais, Dr Ainseba.

A mes compagnons de vie amiénoise,

A Robin D,  
le colloc idéal,  
Un peu relou à laisser trainer tes cheveux dans la salle de bain frero !  
Merci d'avoir enrichi ma culture cinématographique pendant ces mois de collocation.  
Incroyable cuisinier, à posteriori, j'espère que tu te lavais bien les mains en rentrant de  
consultation..

A Jean D,  
anest-réa de renom mais surtout zythologue.  
Merci d'avoir su me transmettre ta passion pour ce doux et fabuleux breuvage qu'est la bière.  
Je me souviendrai longtemps de nos premiers brassins ensemble avec du houblon américain, la  
ViPA était bonne mais clairement en dessous de la gamma-GT !

A mon BON Benoit,  
fleuron de la viscérale amiénoise,  
Ce semestre en chirurgie viscérale à Beauvais aurait eu une toute autre tournure si tu n'étais pas  
là bg.  
« Un mec super professionnel et sérieux. Mais avec un humour plutôt intellectuel et sérieux. »  
Je te laisse te rappeler qui est l'auteurE de cette citation.  
Merci pour ces fous rires gros kiffeur, toi t'y est le sang !  
Par contre, pas merci à Ali le gentil.

A Juliette Y,

L'unique, l'une des personnes les plus attentionnées que je connaisse. Merci pour ce semestre en Chir Ped pendant lequel tu m'as été d'une grande aide au quotidien pour affronter l'arrivée dans le grand nord.

Je me souviendrai de notre première posthextomie duo qui a été un véritable bain de sang.

Et puis, t'es l'une des seules nordistes qui aime le Ricard et rien que pour ça, love !

A Juliette J,

Si tu étais un animal de la savane, tu serais une panthère. Grace à tes initiales, ma JJ, tu seras à jamais à côté de moi.

A Adèle,

A toutes nos soirées top chef, merci de m'avoir transmis ton savoir-faire ancestral au Backgammon. La revanche c'est quand tu veux, je suis prêt.

A Antoine B,

L'ami avec qui je partage beaucoup de points communs (dont une certaine nonchalance) et pas mal de soirées parisiennes. Merci d'être là quand ça ne va pas.

Tu brilleras en CMF et dans pleins d'autres domaines.

A Valentin W,

Un cerveau, 2 poumons et des jambes qui courent vite.

Le médecin vasculaire le plus gaulé de toute la picardie.

J'admire ta passion et ta persévérance dans le sport.

Merci pour toutes ces sessions training intenses mais agréables à tes cotés !

A Alexandra P,

A me surella, j'ai passé un bon semestre et c'est très agréable de bosser avec toi.

A Julie N,

Tes petites viennoiseries ramenées chaque semaine me rappellent qu'avec toi c'est Noël tous les jours. J'ai « de ouuuf » aimé ce semestre en ta compagnie.

A Nicolas M,

L'homme pur, continue de me régaler avec tes réels élégamment sélectionnés.

A Xavier B,

L'homme aux multiples facettes et coupes de cheveux.

On s'est bien marré à Compi.

A la team internat : Killian S et Pauline V les cuisiniers en chefs, MaxPaul D et sa tour de fut de bières vides, Lucas D et Pierre-Andréa C le duo costumé iconique, Julien H et son érection mécanique, la queen Emma L.

A la team SouSol,

Thomas T, Thomas C, Natacha B, Adrien E, Grégoire D, Aurélien C, Simon A

Et à cette passion du boom boom musical qui nous unira longtemps !

A la team Sud qui a débarqué dans le Nord : « Les sudistes dans le froid polaire » à regarder tous les mercredi soir sur W9, je suis sûr on aurait buzz.

Reb et Guillaume, premiers Niçois à arriver sur les terres amiénoises, merci pour l'accueil que vous m'avez réservé.

Alice B, ma marseillaise pref, à nos soirées tisanes anti-dépression et à tous ces week ends passés ensemble à l'internat.

Camille F, avec qui j'ai passé de belles années.

Amau, le Don Juan Niçois et survivant du tremblement de terre marocain. Je suis content que tu sois là et qu'on partage ensemble ces années d'internat. Mon compagnon de sorties nocturnes, mais aussi de soirées plus tranquilles à la maïoun. On se rappellera de la voiture tombée « en panne » aux Acores et des fameux dictons marocains parmi lesquelles j'ai sélectionné « Vas y, donne lui le 2<sup>ème</sup> » et « Pas deux pareil chef, c'est berbère ».

Au BIP,

Merci pour toutes ces années de collaborations et de m'avoir invité pour jouer mes sons à chacune de vos soirées !

A mes camarades de mon cher comté de Nice, ISSA NISSA

À la C.O.N,

Merci pour tous ces fabuleux moments passés ensemble, merci pour cette aventure full Bonobo et toutes les bêtises qui vont avec.. qu'elle équipe !!

Merci de saluer Charles R à la présidence, Pauline S (fille la plus sexy des Antilles, du monde en fait) au secrétariat, Sacha S pour la rigolade, Killian F pour les douceurs, le bon Xavier B pour la logistique, Joseph A pour la com', et le bon J (moi-même) au son.

J'aurai tellement de choses à dire sur chacun d'entre vous.

Pas la coupe des coupes, mais de loin la meilleure équipe.

A mon ami Pierre Louis Z,

Le PLZ mon fratellu, à toutes ces sous khôlles 'pizza bière' qui nous ont menées où on est aujourd'hui et à cet incroyable voyage en Islande avec toi, à la vodka islandaise et son requin en petit cube apéro.

Attention Mesdames à ce beau cardiologue qui pourrait s'emparer de votre cœur.

A Jeremy B,

Brionovic, l'homme de fer, l'iron man, et mon coach sportif attitré !

Jamais quitté depuis le début mon fraté.

J'espère que tu ne m'embêteras pas quand je viendrai chercher mon viagra ® dans ta pharma.

Le #jfs triomphera.

À mon Paulo,

Le seul arracheur de dents qui aura fait quasiment autant d'années d'étude que moi, pour sûr le meilleur parodontiste de la côte d'az !

Je garde un bon souvenir du temps passé à Dubaï, hâte de découvrir Maurice.

A ma Roxane,

Ma fidèle amie depuis la première année, à nos soirées révisions libanais, à nos soirées monégasques, à notre road trip en Floride, à notre stage d'externat à Miami, à l'ouragan IRMA et j'en passe..

Je suis content d'avoir une amie comme toi sur qui je peux compter.

Je viendrai te voir à la clinique des champs pour mes injections de botox ® !

A Aline et Rolland, toujours gentils et attentionnés envers moi, ces quelques jours sur Eleuthera aux Bahamas resteront toujours un super souvenir à vos côtés !

D'ailleurs, avez-vous des nouvelles du requin qui a failli me croquer les jambes ?

A Nelson,

Mon loyal camarade depuis le lycée.

Nos journées BU sur Dubouchage avec Pascal, nos repas ensoleillés le midi sur la coulée verte, nos soirées toutes très intelligentes sur Nice et Paris. Je suis content qu'on ne soit pas loin l'un de l'autre et qu'on puisse continuer à se voir ! Et à nos soirées véranda avec Arthur P qui pourraient se résumer par de douces mélodies jamaïcaines.

A Francesco,

Fade, le plus talentueux musiciens italiens. Les plateformes de streaming n'attendent plus que notre prod' endiablée. Ciao bellooooo !

A Flo Oppé,

Le coach en P1, c'est en partie grâce à toi si j'en suis la aujourd'hui. Bravo pour ton nouveau business.

A Farouk Z,

Le gros kiffeur au style inégalable.

Aux deux Chloés de l'urologie Nicoise,

Merci de nous faire rêver avec vos fabuleuses escapades.

A mes amis de l'externat, sacrée équipe éparpillée un peu partout en France,

Adrien B, Anne-Sophie BV, Clémentine A, Dauphine LB, Julie Z, Joanna PL, Ugo BM, Léa M, Lisa P, Louis G, Louis L, Manon B, Marjorie P, Ornella B, Thomas D, Clémentine C, Vincent A, Laura G, Lucile M, Cédric M, Flanders, Julien D et Adrien H.

A Alycia G,

Ma star, à tous ces moments de joie passés avec toi, ton absence a été vraiment difficile.

Je pense souvent à toi.

A tous ceux qui ont été oubliés mais qui méritaient d'être mentionnés.

## TABLE DES MATIERES

<i>REMERCIEMENTS</i> .....	2
<i>INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES</i> .....	18
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i> .....	19
<i>PREAMBULE</i> .....	20
<b>Infertilité</b> .....	<b>20</b>
Définition .....	20
Épidémiologie .....	20
Bilan de première intention chez le couple infertile.....	20
<b>L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)</b> .....	<b>24</b>
Un peu d'Histoire .....	24
Législation .....	24
Règles de bonnes pratiques.....	25
<b>Les papillomavirus humains (HPV)</b> .....	<b>30</b>
Caractéristiques générales des papillomavirus .....	30
Histoire naturelle des infections à HPV .....	31
Physiopathologie : HPV, infertilité et retentissement sur la qualité spermatique ...	33
 <i>ISSUES DE LA PRISE EN CHARGE PAR ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION SELON LE STATUT HPV-</i>	
<i>ETUDE RETROSPECTIVE DE SUIVI SUR LA COHORTE SPERM-VIR</i> .....	36
<i>Résumé</i> : .....	36
<i>Abstract</i> : .....	38
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>40</b>
<b>MATERIELS &amp; METHODE</b> .....	<b>42</b>
Population étudiée et origine des données.....	42
Procédures d'analyse .....	43
<b>RESULTATS</b> .....	<b>47</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>55</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>61</b>
 <i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	<b>62</b>

## **INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES**

### **Index des tableaux :**

Tableau 1. Synthèse des différentes anomalies spermatiques au spermogramme-spermocytogramme selon les seuils de l’OMS 2021.

Tableau 2. Synthèse des effectifs de la population de l’étude.

Tableau 3. Synthèse des effectifs des groupes M - et M +.

Tableau 4. Paramètres de la FIVc/ICSI dans les groupes M - et M +.

Tableau 5. Synthèse des effectifs des groupes C - et C +.

Tableau 6. Paramètres de la FIVc/ICSI dans les groupes C - et C +.

### **Index des figures :**

Figure 1. Conduite à tenir lors de la première consultation du couple infertile.

Figure 2. Flowchart d’inclusion.

Figure 3. Nombre de grossesses dans les groupes M - et M + ainsi que leur mode d’obtention par diagrammes circulaires.

Figure 4. Répartition des issues globales de l’AMP selon les groupes M - et M +.

Figure 5. Nombre de grossesses dans les groupes C - et C + ainsi que leur mode d’obtention par diagrammes circulaires.

Figure 6. Répartition des issues globales de l’AMP selon les groupes C - et C +.

Figure 7. Courbe de survie inversée de Kaplan-Meier représentant la survenue de la grossesse en fonction du temps selon le groupe C - et C +.

Figure 8. Algorithme décisionnel proposé vis-à-vis de l’HPV chez un couple atteint (C +) en AMP.

## LISTE DES ABREVIATIONS

°C : Degré Celsius	IFN- $\gamma$ : Interferon-gamma
8-OHdG : 8-hydroxydeoxyguanosine	IUI : Insémination Intra-Utérine
ADN : Acide Désoxyribonucléique	IL-1 $\beta$ : Interleukine - 1 bêta
AMH : Hormone Anti-Müllerienne	IL-6 : Interleukine - 6
AMP : Assistance Médicale à la Procréation	IMC : Indice de Masse Corporelle
C - : Couple indemne (vis-à-vis du virus)	IST : Infection Sexuellement Transmissible
C + : Couple atteint (vis-à-vis du virus)	J1 : Jour 1
CCO : Complexe Cumulo-Ovocyttaire	J2 : Jour 2
CECOS : Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Spermé humains	J3 : Jour 3
CFA : Compte des Follicules Antraux	J4 : Jour 4
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	J5 : Jour 5
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	LH : Hormone Lutéinisante
CO <sub>2</sub> : Dioxyde de Carbone	LPO : Lipide peroxydase
DFI : Indice de Fragmentation de l'ADN	M : Million
Dr : Docteur	ml : Millilitre
FISH : Fluorescence In Situ Hybridation	M - : Homme sain (vis-à-vis du virus)
FIVc : Fécondation In Vitro classique	M + : Homme atteint (vis-à-vis du virus)
FSH : Hormone de Stimulation Folliculaire	NS : Non Significatif
GP : Globule Polaire	OAT : Oligo-Asthéno-Tératospermie
HAS : Haute Autorité de Santé	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
hCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine	PCR : Polymérase Chain Reaction
HPV : Human Papillomavirus	PN : Pronuclei
IAC : Insémination Artificielle avec spermé du Conjoint	Test HPV- HR : Test HPV Haut Risque
IAD : Insémination Artificielle avec spermé de Donneur	VHB : Virus de l'Hépatite B
ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection	VHC : Virus de l'Hépatite C
	DRCI : Direction de Recherche Clinique et de l'Innovation
	VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
	WHO : World Health Organization

## **PREAMBULE**

### **Infertilité**

#### **Définition**

L'OMS caractérise l'infertilité comme une affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés. <sup>1</sup> On parle d'infertilité primaire du couple lorsque qu'aucune grossesse n'a été obtenue au sein du couple. L'infertilité est dite secondaire lorsque le couple a déjà eu au moins un enfant, résultant d'une grossesse qui a mené à la naissance d'un enfant vivant ou viable. Pour ce qui est de l'infertilité primo-secondaire, elle concerne les couples où une grossesse a été initiée mais sans parvenir à la naissance, notamment en cas de fausses couches. Les étiologies de l'infertilité sont diverses et se répartissent selon l'état des connaissances actuelles, de la manière suivante :

- 30% sont attribuables à des facteurs féminins,
- 30% à des facteurs masculins,
- 30% à des causes mixtes,
- 10% sont idiopathiques et demeurent inexplicables. <sup>2</sup>

#### **Épidémiologie**

Selon un rapport récent, l'infertilité concerne environ 17,5% de la population adulte, soit environ une personne sur six dans le monde. <sup>3</sup> Cela représente entre 48 millions de couples et 186 millions de personnes. Les estimations montrent que la prévalence varie peu d'une région à l'autre. De même, les taux demeurent similaires que les pays concernés soient à revenus élevés, intermédiaires ou faibles. Ces données indiquent qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique dans tous les pays et dans toutes les régions du monde. <sup>1</sup>

#### **Bilan de première intention chez le couple infertile**

##### **Quand ?**

Ce bilan est à démarrer en l'absence de grossesse clinique évolutive après 12 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés. Ce délai doit être modulé selon les situations cliniques, par exemple si la femme est âgée de plus de 35 ans, il est raccourci à 6 mois.

En cas de notion de troubles du cycle ou d'antécédents de pathologie génitale masculine ou féminine, les explorations sont à commencer le plus rapidement possible. <sup>4</sup>

### Comment ?

Il comprend un interrogatoire, un examen clinique et des examens paracliniques.

L'interrogatoire comprend comme données clés :

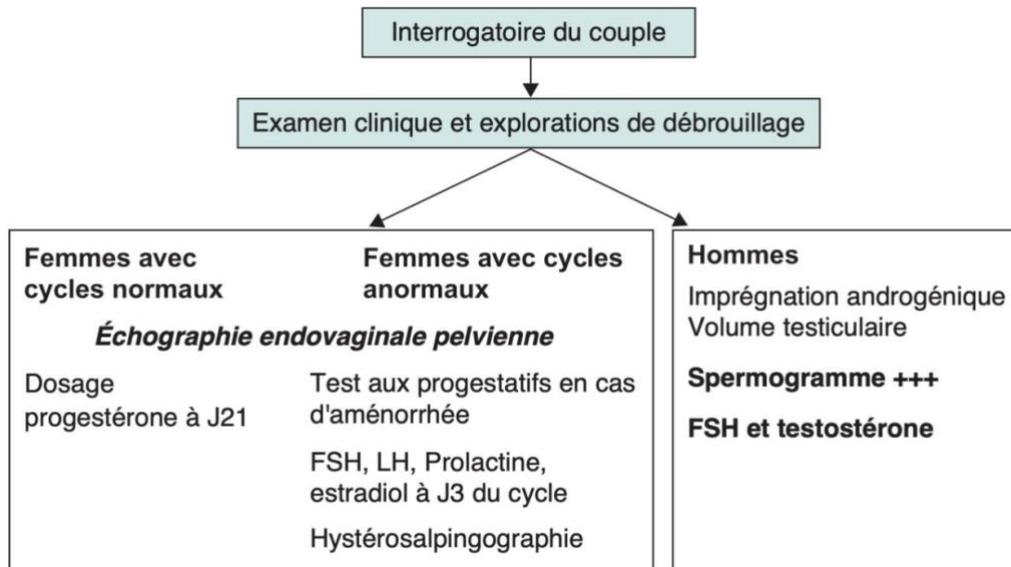
-L'âge. Chez la femme, c'est le premier facteur pronostic de fertilité du couple. A 30 ans, les chances de concevoir spontanément par cycle sont de l'ordre de 20% et elles sont réduites à 5% à 40 ans. <sup>5</sup> Chez l'homme, il impacte directement la qualité du sperme avec un volume et une mobilité en décroissance constante entre 20 et 80 ans. <sup>6</sup>

-Le poids. Le surpoids et l'obésité réduisent les chances de conception spontanées et après traitement. <sup>7</sup>

-Les antécédents médicaux et chirurgicaux chez les deux partenaires, en particulier gynéco-obstétricaux chez la femme et génito-urinaires chez l'homme. Les antécédents familiaux, notamment de la fratrie de fausses couches à répétition, ou d'anomalies de l'ovulation ou du spermogramme sont aussi à rechercher, pouvant alors faire évoquer une composante héréditaire.

-Les facteurs environnementaux et le style de vie. L'exposition à des toxiques au niveau professionnel ou personnel est à prendre en compte.

L'exploration de l'infertilité chez un couple doit être menée en parallèle chez les deux partenaires, même si une cause évidente est identifiée chez l'un d'entre eux. (*figure 1*)



**Figure 1.** Conduite à tenir lors de la première consultation du couple infertile. <sup>8</sup>

L'examen clinique des deux partenaires est primordial puisqu'il permet d'orienter sur certaines causes évidentes d'infertilité.

Les examens paracliniques comprennent des examens d'imagerie (échographie endovaginale pelvienne, hystérosalpingographie, échographie scrotale), des examens biologiques (dosages hormonaux : FSH, LH, testostérone, prolactine, œstradiol), et des examens plus spécifiques comme le test aux progestatifs en cas d'aménorrhée chez la femme ainsi que le spermogramme et le spermocytogramme chez l'homme. Ces derniers reflètent les étapes de production, de formation et de maturation des spermatozoïdes dans les 74 jours précédents l'examen. La variabilité inter-individuelle du spermogramme est telle qu'un minimum de deux examens espacés par un intervalle de 3 mois est habituellement nécessaire pour conclure. <sup>9</sup>

L'interprétation des paramètres spermatiques se fait selon les normes définies par l'OMS :

Anomalies	Définition	OMS 2021
<b>Hypospermie</b>	Diminution du volume de l'éjaculat	<b>&lt;1,4ml</b>
<b>Oligospermie</b>	Diminution du nombre de spermatozoïdes	<b>&lt;16M/ml</b>
	Diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat	<b>&lt;39M</b>
<b>Asthénospermie</b>	Diminution du pourcentage de formes mobiles a + b	<b>&lt;30%</b>
	Diminution du pourcentage de formes mobiles a + b + c	<b>&lt;42%</b>
	Augmentation du pourcentage de formes immobiles d	<b>&gt;20%</b>
<b>Nécrospermie</b>	Diminution du pourcentage de formes vivantes	<b>&lt;54%</b>
<b>Tératospermie</b>	Diminution du pourcentage de formes normales selon Kruger	<b>&lt;4%</b>

*Tableau 1. Synthèse des différentes anomalies spermatiques au spermogramme-spermocytogramme selon les seuils de l'OMS 2021.*

Ces bilans ne permettent pas constamment de trouver une explication à l'infertilité puisqu'elle reste idiopathique dans 10% des cas. Il s'agit donc d'une voie de recherche afin de résoudre ces cas étiquetés idiopathiques.

## **L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)**

### **Un peu d'Histoire**

C'est en 1790 qu'apparaissent les prémices de l'AMP avec la première insémination intra-vaginale de sperme intraconjugale par un chirurgien, le Dr John HUNTER chez un couple dont le conjoint présentait un hypospade. Il faudra attendre le début du XIX<sup>e</sup> siècle pour que cette pratique émerge en France. Dès la fin des années 1960, deux britanniques, le biologiste Robert Edwards, l'embryologiste Jean Purdy ainsi que le gynécologue Patrick Steptoe s'associent pour développer les premières fécondations in-vitro (FIVc). Leurs recherches rencontrent alors une vive opposition. Parallèlement à l'essor des banques de sperme aux Etats-Unis, apparaissent en France les centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS). Ces centres, qui seront encadrés par les lois de bioéthiques de 1994, assurent le recueil et la gestion des dons de gamètes (spermatozoïdes et ovocytes). Louise Brown est le premier enfant à naître d'une FIVc, en 1978 au Royaume Uni après une décennie de recherche. En France, Amandine est née selon le même procédé en 1982. Dans le cadre de l'infertilité masculine, deux chercheurs belges approfondissent les recherches et développent l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) et c'est en 1992 que naît le premier enfant issu d'une ICSI. En 2005, une équipe japonaise améliore la technique de congélation embryonnaire préexistante afin d'obtenir une congélation rapide à l'état vitreux. Cette technique de vitrification permet une nette amélioration de la survie embryonnaire, proche de 100% et a été déployée en routine dans les années 2010. Aujourd'hui, les naissances survenues après AMP représentent 3,1% des naissances de la population générale.<sup>10</sup>

### **Législation**

« L'Assistance Médicale à la Procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis de l'Agence de la Biomédecine. » (Art L2141-1).<sup>11</sup> Cette activité est régie et encadrée par les lois de bioéthiques du 29 juillet 1994, révisées en 2004, 2011, 2019 et plus récemment en 2021. Les activités d'AMP imposent le recueil du consentement des deux membres du couple.

### **Règles de bonnes pratiques**

Quelle que soit la technique choisie (insémination intra-utérine, FIVc ou ICSI), il est nécessaire de recueillir et de préparer le sperme dans un laboratoire d'AMP autorisé et certifié par l'Agence de la biomédecine. La préparation des spermatozoïdes comprend plusieurs étapes dont l'élimination du liquide séminal, la sélection des spermatozoïdes, l'élimination des polynucléaires et cellules mortes, l'élimination des bactéries ainsi que la capacitation des spermatozoïdes. Les deux techniques les plus utilisées sur le sperme frais sont la migration sur gradient de densité (PureSperm, SupraSperm, Isolate ...) qui sélectionne sur la mobilité et la densité ainsi que le lavage migration ascendante (ou « Swim Up »), technique de sélection sur la mobilité seule.

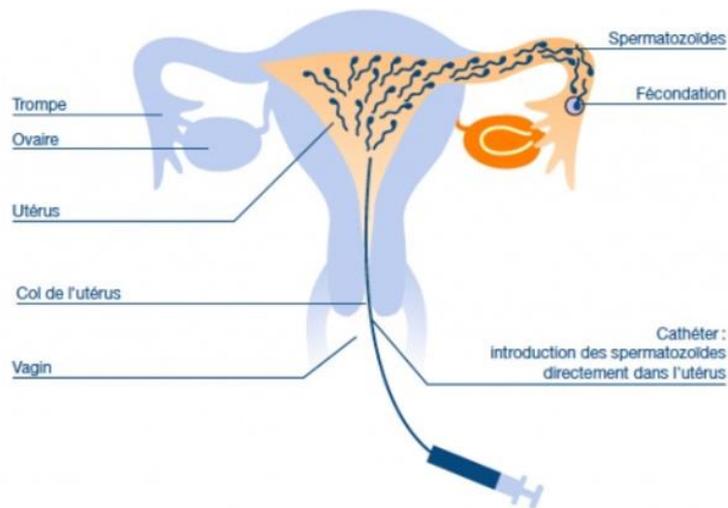
L'insémination artificielle avec sperme, qu'il provienne du conjoint (IAC) ou d'un donneur (IAD), consiste à déposer les spermatozoïdes dans le col de l'utérus (insémination intra-cervicale) ou dans l'utérus (insémination intra-utérine). L'objectif étant de favoriser la fécondation en inséminant des spermatozoïdes sélectionnés le jour de l'ovulation. Six cycles maximums pour un enfant sont pris en charge par la sécurité sociale.

Cette technique nécessite une stimulation de la croissance folliculaire par traitement hormonal ainsi qu'un monitoring de l'ovulation et est précédée d'une vérification de la perméabilité tubaire de la conjointe, d'un spermogramme-spermocytogramme ainsi que d'une spermoculture récente chez le conjoint et d'un test de migration-survie.

Le nombre total de spermatozoïdes mobiles progressifs disponibles doit être au moins égal à un million avec une survie spermatique positive à vingt-quatre heures.

Les indications principales de l'IAC sont les pathologies cervicales (col utérin et glaire cervicale), les altérations modérées de la qualité spermatique, les troubles sexuels et problèmes d'éjaculation, les échecs de stimulation simple de l'ovulation, l'endométriose minime à modérée ainsi que l'infertilité inexplicée.

Les indications principales de l'IAD sont les azoospermies, l'absence de spermatozoïde après biopsie testiculaire, les échecs répétés d'ICSI d'indication masculine ainsi que les pathologies génétiques et cytogénétiques afin d'éviter leur transmission à la descendance.



*Principe de l'insémination intra-utérine, source : [www.amp.chu-lille.fr](http://www.amp.chu-lille.fr)*

La fécondation in-vitro (FIVc/ICSI) est une fécondation extra-corporelle reproduisant ce qui se passe *in vivo* à savoir la fécondation et les premières étapes de développement embryonnaire. Quatre cycles maximums pour un enfant né vivant sont pris en charge par la sécurité sociale. Le bilan comprend au minimum une anamnèse précise, un examen clinique, une exploration du cycle et du statut ovarien, une évaluation de la cavité utérine, un spermogramme, un spermocytogramme, une spermoculture, un test de migration-survie ainsi que les tests de sécurité sanitaire (sérologie VIH 1 et 2, Hépatite B, Hépatite C) datant de moins de 6 mois de la première tentative.<sup>12</sup> Les différentes étapes sont l'obtention des gamètes, la mise en fécondation, le développement embryonnaire, le transfert embryonnaire et plus ou moins la congélation embryonnaire.

#### -Obtention des gamètes

Les spermatozoïdes proviennent de recueils frais, d'échantillons congelés ou de biopsies testiculaires. Ils sont préparés selon les techniques précédemment décrites. Les ovocytes sont obtenus après stimulation et ponction. La stimulation ovarienne fait appel à l'administration de FSH exogène permettant de recruter plusieurs follicules contenant plusieurs ovocytes, l'ovulation quant à elle est déclenchée 36 heures avant la ponction par analogue de la LH via une administration exogène de hCG. Cette dernière est réalisée par voie vaginale sous contrôle échoguidée. Le liquide folliculaire est prélevé par une aiguille de ponction et transporté dans des tubes maintenus à 37°C jusqu'au laboratoire. Les complexes cumulo-ovocytaires (CCO) sont alors recherchés au microscope optique puis sont isolés dans un milieu de rinçage.

### -La fécondation

Dans la technique de FIVc dite « classique », les CCO sont mis en contact avec les spermatozoïdes sélectionnés en boîtes de culture dans un « milieu de fécondation ». Ces boîtes sont placées à l'incubateur à une température de 37°C, une composition en CO<sub>2</sub>/azote ainsi qu'une certaine humidité qui s'apparente aux conditions intracorporelles. A J1 sont dénudés mécaniquement les CCO par pipetage itératif (stripper) pour ôter les cellules du cumulus oophorus, de la corona radiata et les spermatozoïdes restants qui entourent l'ovocyte.

Les principales indications de la FIVc sont les pathologies tubaires, l'endométriose et les oligoasthénospermies (OAT) modérées.

L'ICSI correspond à l'injection d'un spermatozoïde vivant dans un ovocyte dit « mature ». Il est donc nécessaire de préparer les ovocytes avant fécondation. Les ovocytes sont donc décoronés par action enzymatique (via l'hyaluronidase) et mécanique (pipetage itératif, stripper) puis sont triés et sélectionnés selon leur maturité. Un ovocyte mature est un ovocyte bloqué en Métaphase II (présence d'un globule polaire dans la zone pellucide). Le spermatozoïde sélectionné est alors micro injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte. Les principales indications de l'ICSI sont masculines en cas d'OAT ou autres anomalies sévères de la qualité spermatique ou en cas de prélèvements par biopsies testiculaires. Dans les deux cas (FIVc/ICSI), les ovocytes fécondés sont ensuite placés dans des boîtes de culture dans l'incubateur.



*Ovocyte mature, bloqué en métaphase II* <sup>13</sup>

### -Les 1<sup>ères</sup> étapes du développement embryonnaire

La première évaluation de la fécondation est réalisée à J1, 18 heures après la mise en fécondation. Sont alors observés au microscope ou time-lapse les zygotes (ou ovocytes fécondés), alors composés de deux globules polaires et de deux pronuclei. En effet, la fécondation permet le déblocage et la fin de la deuxième division de méiose.

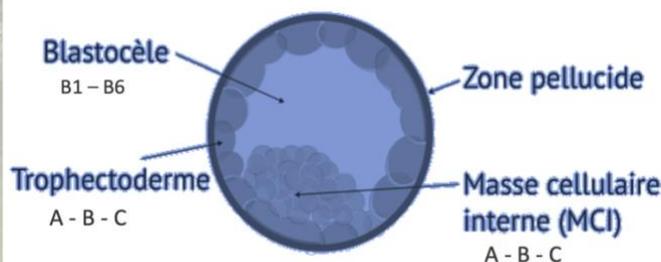


*Zygote, sont visualisés sur ce cliché 2 Globules Polaires et 2 Pronuclei <sup>14</sup>*

Chaque jour est alors évalué la qualité des embryons. L'idéal étant d'obtenir un embryon à quatre cellules à J2, à huit cellules à J3. Au stade d'embryon clivé à J2/J3 est estimé : le nombre de blastomères, le caractère typique ou non des clivages ainsi que le degré de fragmentation. A J4, l'embryon est appelé morula. A J5/J6 au stade de blastocyste est évalué (Gardner et al, 2000) : le degré d'expansion (blastocèle), la masse cellulaire interne ainsi que le trophoctoderme.



*Blastocyste à J5*



*Classification de Gardner, 2000*

### -Le transfert embryonnaire

Le stade de transfert ainsi que le nombre d'embryon transféré est une décision clinico-biologique. Sont alors pris en compte l'âge de la patiente, le rang de la tentative et la qualité des embryons. Le plus souvent, un seul embryon est transféré pour éviter les grossesses multiples. Le transfert intra-utérin s'effectue par cathéter fin et souple dans lequel l'embryon est chargé. La procédure est échoguidée dans la majorité des cas et reprend les principes de l'insémination intra-utérine. Le biologiste choisit l'embryon à transférer selon les critères susmentionnés, le gynécologue procède au transfert.

### -La congélation embryonnaire

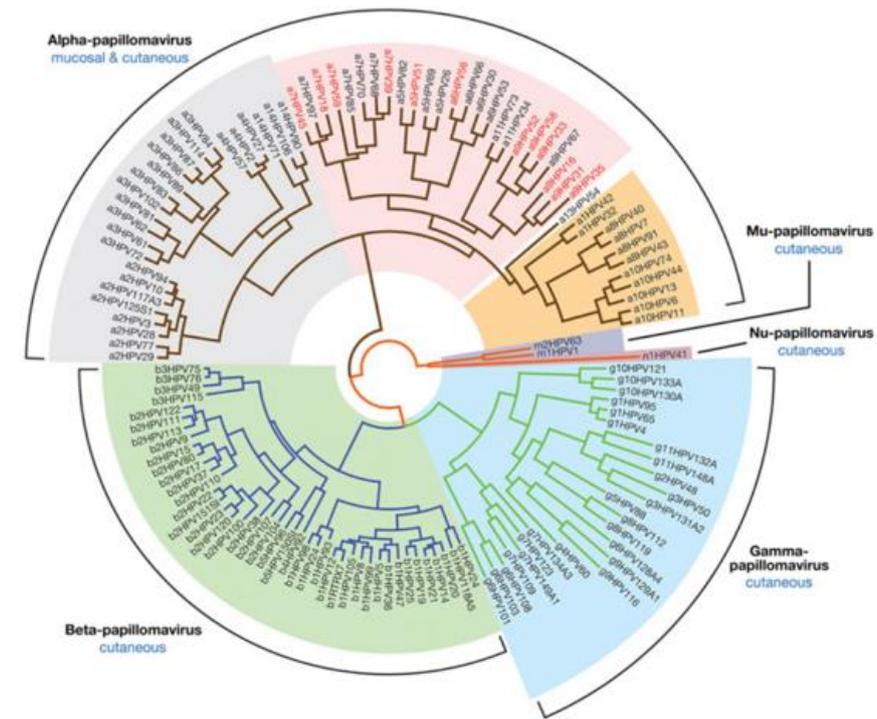
Les embryons utiles surnuméraires peuvent être cryoconservés. La technique de vitrification, offrant d'excellents taux de survie, est privilégiée et des cryoprotecteurs sont utilisés.<sup>15</sup> Le principe est de transformer un liquide en phase non cristalline (dite « vitreuse ») par un abaissement ultrarapide de la température et une forte augmentation de la viscosité. Le stockage s'effectue dans des paillettes haute sécurité, elles-mêmes placées dans des cuves d'azote liquide à -196°C. En effet à cette température, les mouvements moléculaires sont extrêmement réduits et les réactions chimiques et enzymatiques sont inhibées. Lorsque que ces embryons devront être utilisés, il sera réalisé une décongélation ultra rapide par réchauffement et retrait des cryoprotecteurs.

## **Les papillomavirus humains (HPV)**

### **Caractéristiques générales des papillomavirus**

Étymologiquement, « papillomavirus » provient du latin : « papillo » (« mamelon ») et « oma » (« tumeur »). Les papillomavirus humains appartiennent à une famille de virus appelée « papillomaviridae ». Ce sont des petits virus nus, à ADN non enveloppés, avec une capsidie icosaédrique. Ces virus très anciens (> 500 000 ans) sont parfaitement adaptés à l'homme et sont ultra-résistants (température, azote liquide, agents chlorés), ce qui explique leurs excellentes stratégies d'échappement immunitaire. Ils possèdent un tropisme principalement sur la peau et les muqueuses, au niveau des kératinocytes. L'infection à HPV se transmet essentiellement de manière directe par contact cutanéomuqueux, le plus souvent lors d'un rapport sexuel protégé ou non, avec ou sans pénétration. En effet, le virus affectant toute la sphère ano-génitale, les préservatifs ne protègent que partiellement du risque de transmission. Bien que plus rares, d'autres modes de transmissions ont été décrits, de manière indirecte par exemple par du linge ou des objets. A noter qu'il n'y a pas de transmission prouvée par le sang, la salive ou l'allaitement. Enfin, une transmission materno-fœtale a été décrite, notamment lors d'un accouchement, probablement lors du passage de la sphère génitale chez la femme contaminée.

Une classification phylogénétique des papillomavirus humains existe et est fondée sur l'homologie de la séquence du gène L1 codant la protéine majeure de la capsidie, l'un des deux gènes les plus conservés (avec le gène E1) au cours de l'évolution des papillomavirus. Un génotype est dit « nouveau » lorsque la séquence nucléotidique du gène L1 présente au moins 10% de différence avec un autre papillomavirus. Les HPV sont répartis en 5 genres alpha, bêta, gamma, mu et nu. Le genre le plus représenté est le genre alpha. Ces 5 genres sont divisés en 13 espèces alpha, 5 espèces bêta, 11 espèces gamma, deux espèces mu et 1 espèce nu. Chaque espèce possède ensuite plusieurs génotypes d'HPV.



Arbre phylogénétique des HPV<sup>16</sup>

On compte près de 200 génotypes HPV, ils favorisent la prolifération bénigne et parfois maligne des cellules qu'ils infectent selon le génotype impliqué. On les classe en fonction de leur tropisme (muqueux ou cutané) et de leur potentiel oncogène (Haut Risque dont HPV 16 et HPV 18 sont les chefs de file vs Bas Risque dont HPV 6 et HPV 11 sont les plus connus).

L'analyse des HPV se fait par une technique de polymérisation en chaîne (PCR), qui est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique in vitro.

L'hybridation in situ (FISH) apporte des informations précises sur la localisation de l'HPV dans les cellules ou tissus.

### **Histoire naturelle des infections à HPV**

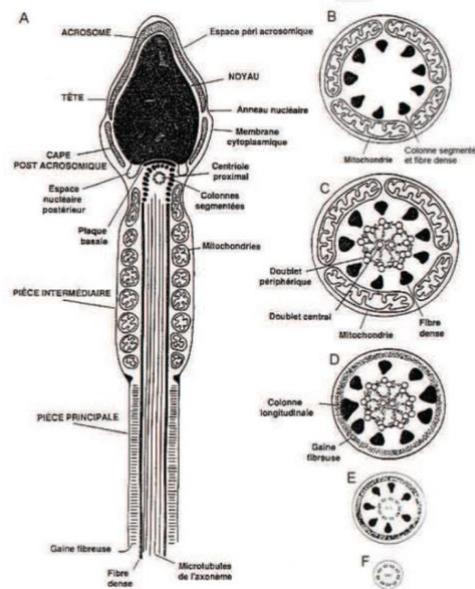
Une majorité de femmes et d'hommes entrent en contact et s'infectent par les HPV au cours de leur vie, l'OMS estime l'apparition de 30 millions de nouveaux cas chaque année.

En effet, 75% des femmes ont au moins un contact avec les HPV. Concernant les hommes, la prévalence des HPV est estimée entre 1,3% et 72,9% avec une prévalence de 65,4% dans certains groupes d'âge, en particulier chez les personnes de 18 à 40 ans.<sup>17</sup>

Cette prévalence reste inférieure à celle retrouvée chez la femme. Rationnellement, l'incidence maximale est constatée lors des premiers rapports sexuels et la multiplication des partenaires favorise le risque avec possibilité de réinfection/co-infection. Comme décrit précédemment, les manifestations pathologiques des infections à HPV s'échelonnent des lésions bénignes, telles que les verrues (lésions cutanées) et les condylomes (lésions muqueuses), aux lésions cancéreuses. Le système immunitaire élimine tout seul le virus dans 90% des cas, soit dans la plupart des cas. Subséquemment, une infection à HPV à risque élevé et persistante peut être une cause de cancer du col de l'utérus, de vulve, de vagin, de pénis, de la sphère anorectale et oro-pharyngée. L'infection à HPV est à l'origine de 5% de tous les cancers, ainsi on estime que chaque année 625 600 femmes et 69 400 hommes développent un cancer lié à l'HPV.<sup>18</sup> Certains cofacteurs peuvent jouer un rôle dans la carcinogénèse comme le tabac, les contraceptifs oraux, les infections sexuellement transmissibles, l'immunodépression (héréditaire ou acquise). Cette différence d'incidence semble expliquer l'existence de dépistages organisés chez la femme, comme celui du cancer du col de l'utérus. En effet, la dernière version du plan de dépistage du cancer du col de 2019 oriente la stratégie en fonction de l'âge des patientes. Pour les femmes de 25 à 29 ans, il est préconisé de réaliser un frottis cervico-utérin pour examen cytologique tous les 3 ans, après deux premiers tests réalisés à 1 an d'intervalle et dont les résultats sont normaux. A partir de 30 ans, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande uniquement un test HPV Haut Risque (recherchant par exemple l'HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59...) en remplacement de l'examen cytologique. Ce test est effectué 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal puis tous les 5 ans en cas de négativité, jusqu'à 65 ans. En cas de positivité du test, un frottis cervico-utérin pour examen cytologique est réalisé.<sup>19</sup> Bien que les infections aux HPV chez l'homme semblent être associées à une moindre morbi-mortalité, l'investigation semble tout de même pertinente, non seulement en raison de son association aux verrues génitales et aux cancers du pénis (ces derniers ont une incidence estimée à 1 pour 100 000, stable en France mais en forte augmentation en Europe) mais également compte-tenu du rôle que les hommes jouent dans la transmission des HPV à leurs partenaires sexuelles féminines.<sup>20</sup> La clairance virale est en moyenne de 70% à 12 mois et de 90 % à 24 mois chez la femme.<sup>21</sup> Chez l'homme, l'infection semble moins persister puisque la clairance est évaluée à 7 mois selon certaines études.<sup>22</sup> En cas d'infection à un génotype oncogène de haut risque, le virus est susceptible de persister environ 6 mois de plus.<sup>23</sup> Il n'existe cependant aucune étude sur la durée du portage des HPV dans le sperme.

## Physiopathologie : HPV, infertilité et retentissement sur la qualité spermatique

Les spermatozoïdes sont composés de 3 structures principales : une tête, un cou et un flagelle. La tête est ovalaire, à contours réguliers avec une forme qui est spécifique d'espèce. Elle contient un noyau, un acrosome (contient les enzymes nécessaires à la fusion gamétique et coiffe les deux-tiers antérieurs du noyau) et une membrane plasmique. Le segment équatorial est une zone de renflement. Le cou, de petite taille, contient la pièce connective et le centriole proximal. Le flagelle est constitué de 3 parties (pièce intermédiaire, principale et terminale) et est organisé autour de l'axonème.



*Ultrastructure du spermatozoïde ; Martinez 2016*

Outre le rôle à part entière joué par l'HPV dans l'étiopathogénie des maladies malignes, la détection de ce virus dans le canal déférent, l'épididyme, le testicule, l'urètre, les organes génitaux externes et le sperme suscite un intérêt important pour l'influence qu'il peut avoir sur la qualité du sperme et sur l'infertilité idiopathique. <sup>24</sup> En effet, diverses données physiopathologiques contribuent à préciser le lien entre le HPV et la fertilité masculine par le biais de différents processus. Tout d'abord, l'impact de l'inflammation sur la détérioration de la qualité spermatique a été clairement établie. L'étude menée par Perez-Soto et al., (2021) associe les agents infectieux comme l'HPV, le VIH, le VHB et la Chlamydia trachomatis à une augmentation des marqueurs d'inflammation caractérisée par une élévation des cytokines telles que l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ), l'interleukine-1 beta (IL-1  $\beta$ ) et l'interleukine-6 (IL-6). S'ajoute à cet état pro-inflammatoire une augmentation du stress oxydatif mesuré par l'ascension des taux de lipide peroxydase (LPO) et du 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)

ainsi qu'une diminution de l'activité des systèmes antioxydants non enzymatiques.<sup>25</sup> L'infection en elle-même, par l'état pro-inflammatoire qu'elle entraîne semble expliquer une partie des altérations spermatiques.

Secondairement, la technique d'hybridation in situ (FISH) in vitro utilisée par Foresta et al., (2011) a permis de montrer une affinité particulière de l'HPV pour se fixer sur la tête du spermatozoïde. D'autres observations ont révélé que la protéine de capsid HPV-L1 présente la capacité de se lier au glycosaminoglycane Syndecan-I à la surface du sperme, le virus se localisant alors dans la région équatoriale de la tête du spermatozoïde.<sup>26</sup> Cependant, il n'est pas certain si le virus demeure confiné au cytoplasme ou s'il pénètre le noyau du spermatozoïde.<sup>27</sup> L'HPV n'est pas seulement retrouvé lié à la tête des spermatozoïdes puisque la technique de FISH localise aussi le virus au niveau des cellules épithéliales exfoliées, bien que cette partie des virions ne semble pas affecter la qualité spermatique.<sup>28</sup>

SPERM-VIR (étude de la prévalence des papillomavirus humains dans le sperme de patients consultant pour trouble de la fertilité du couple au CHU d'Amiens, 2021), évalue la prévalence du virus à 22,34% dans la population des hommes infertiles. Il semble s'y dégager une association entre contamination spermatique à HPV et infertilité masculine via un risque augmenté d'altération du spermogramme significatif sur la numération et sur la mobilité progressive des spermatozoïdes, et ce quel que soit le génotype de l'HPV (Haut risque vs. Bas risque). Ces données s'apparentent aux valeurs trouvées dans la littérature.<sup>27,29,30</sup> Certaines publications discutent aussi d'une altération spermatique sur la mobilité totale, sur la morphologie des spermatozoïdes<sup>31</sup>, et d'une action de l'HPV sur le volume de l'éjaculat (hypospermie), sa viscosité et son pH (augmentation). Ainsi, l'HPV pourrait entraîner des changements sur les marqueurs de la prostate et une modification de la proportion des fluides sécrétés par la prostate et les vésicules séminales indiquant une dysfonction glandulaire.<sup>23</sup>

Cannarella et al., (2022) de son côté souligne et soutient la non-influence des HPV de Bas risque sur les paramètres spermatiques et explique cela par l'absence des gènes des protéines E6 et E7, protéines impliquées dans les phénomènes apoptotiques aggravant alors le potentiel de fertilité.<sup>32</sup>

Un autre moyen potentiel pour l'HPV d'affecter la qualité spermatique est l'induction de la production d'anticorps anti-spermatozoïdes, responsables d'une altération de la mobilité.<sup>33</sup> En effet, plus de 40% des hommes HPV positifs ont des anticorps anti-spermatozoïdes à la surface de leur spermatozoïdes, pourcentage bien supérieur à celui des hommes non atteints.<sup>34</sup>

Enfin, les dommages causés à l'ADN des spermatozoïdes par l'HPV sont évalués par l'index de fragmentation de l'ADN (DFI). Les études semblent établir un lien entre la présence d'HPV dans le sperme et des valeurs augmentées du DFI, lien renforcé si l'HPV est de Haut risque.<sup>35</sup> Il n'existe pas un seuil de DFI établi, cependant les données de la littérature considèrent qu'un DFI < 20% est physiologique et qu'une valeur > 30 % est fortement corrélée à une infertilité masculine.<sup>36-38</sup> Bien que les modèles étudiés soient des modèles in-vitro pour des raisons éthiques, ils orientent vers une possibilité de transmission de l'ADN de l'HPV du spermatozoïde à l'ovocyte avec transcription active par l'ovocyte des gènes transmis. Le spermatozoïde serait donc un vecteur de transmission de l'ADN de l'HPV.<sup>26,39</sup>

Chez la femme, la présence d'HPV au niveau du col détecté par PCR paraît être de mauvais pronostic pour l'obtention d'une grossesse avec un pourcentage de chance de concevoir réduit quasiment de moitié dans certaines publications.<sup>21</sup> Perino et al., (2011) a montré chez les couples atteints un taux de grossesses diminué et un taux de fausses couches accru par rapport aux couples indemnes vis-à-vis du virus. Ce risque augmente en cas de positivité chez la partenaire et est encore plus élevé en cas lorsque les échantillons de sperme sont également contaminés.<sup>40</sup> L'utilisation de sperme contenant de l'HPV dans la cadre des techniques de procréation médicalement assistée soulève donc des interrogations quant à ses conséquences et nécessite une évaluation plus complète.

Pour approfondir ce sujet, le critère principal est défini par l'obtention d'une grossesse, évaluée selon le statut HPV de l'homme. Les modalités de l'obtention de la grossesse (spontanée ou médicalement assistée), les paramètres de la prise en charge ainsi que les issues représentent nos critères secondaires. De plus, ces données sont également analysées en tenant compte du statut HPV de la conjointe, offrant ainsi une perspective complète des résultats en fonction du statut HPV du couple.

# ISSUES DE LA PRISE EN CHARGE PAR ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION SELON LE STATUT HPV

-

## ETUDE RETROSPECTIVE DE SUIVI SUR LA COHORTE SPERM-VIR

Gardet J.<sup>5</sup>, Saint F.<sup>5,6</sup>, Cabry R.<sup>1,2</sup>, BenKhalifa M.<sup>1,2</sup>, Demey B.<sup>3,4</sup>, Bosquet D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, CECOS de Picardie. CHU Amiens-Picardie, Site Sud.*

<sup>2</sup>*Unités INERIS PERITOX - UMR-I 01, CHU Amiens.*

<sup>3</sup>*Service de Virologie, CHU Amiens-Picardie, Site Sud.*

<sup>4</sup>*Unité AGIR UR 4294 UPJV.*

<sup>5</sup>*Service d'Urologie-Transplantation, CHU Amiens-Picardie, Site Sud.*

<sup>6</sup>*EPROAD EA 4669, UPJV.*

### *Résumé :*

L'infection par les papillomavirus humains (HPV) est l'IST la plus fréquente. Dans la majorité des cas, il est observé une clairance spontanée du virus. Dans les autres cas, la présence prolongée de l'agent viral joue un rôle défini dans le développement des cancers comme le cancer du col de l'utérus chez la femme. Au-delà des considérations carcinologiques, des études suggèrent récemment que l'HPV pourrait contribuer à l'infertilité, un problème de santé publique de plus en plus préoccupant concernant un couple sur six. En effet, les naissances obtenues par AMP représentent jusqu'à 3% des naissances vivantes selon l'Agence de la biomédecine. Chez la femme, la présence d'HPV au niveau du col de l'utérus serait associé à un pronostic défavorable sur le taux de grossesse. Chez l'homme, plusieurs mécanismes sont évoqués, notamment l'altération de la qualité du sperme, la production d'anticorps anti-spermatozoïdes, l'apparition de dommages sur l'ADN spermatique et un état pro-inflammatoire induit par l'infection. SPERM-VIR (étude prospective et monocentrique au CHU d'Amiens réalisée en 2021), évalue la prévalence de l'HPV dans le sperme à 22,34 % avec une surreprésentation des génotypes à haut risque et conclue à une association entre contamination spermatique à HPV et infertilité masculine via un risque augmenté d'altération du spermogramme. L'utilisation de sperme pouvant contenir de l'HPV dans la cadre des techniques de procréation médicalement assistée soulève donc des interrogations quant à ses

conséquences et nécessite une évaluation plus complète. Nous avons ainsi mené une étude rétrospective de suivi avec mise à jour des données sur la cohorte SPERM-VIR.

Pour approfondir ce sujet, le critère principal est défini par l'obtention d'une grossesse, évaluée selon le statut HPV de l'homme. Les modalités de l'obtention de la grossesse (spontanée ou médicalement assistée), les paramètres de la prise en charge ainsi que les issues représentent nos critères secondaires. De plus, ces données sont également analysées en tenant compte du statut HPV de la conjointe, offrant ainsi une perspective complète des résultats en fonction du statut HPV du couple. Les statuts vis-à-vis de l'HPV chez l'homme proviennent des données de SPERM-VIR, les résultats des tests HPV ont été recueillis dans les dossiers médicaux en prenant en compte ceux réalisés sur l'année 2021. 78 couples (avec statuts HPV disponibles du côté masculin et féminin) ont été inclus dans cette étude. Un recueil de données faisant le détail des données d'anamnèse, cliniques et paracliniques pour chaque patient inclus a été associé et ces données sont comparables à l'inclusion.

Ce travail ne permet pas de conclure à une association significative entre présence d'HPV dans le sperme de l'homme et réduction de la fréquence des grossesses. Cette association n'apparaît pas non plus significative lorsque l'on prend le statut global du couple vis-à-vis de l'HPV. On observe cependant une nette tendance à la réduction des grossesses et du nombre de naissances vivantes lorsque le couple est infecté (du côté masculin, féminin ou les deux partenaires). Cette tendance est retrouvée dans la littérature, avec une proportion significativement plus importante de grossesses spontanées chez les couples dont les conjoints ne présentent pas d'HPV dans leur sperme par rapport à ceux présentant un sperme infecté. Les taux de grossesses cumulés (spontanées et médicalement assistées) sont aussi supérieurs de manière significative, pour les couples non infectés par rapport aux couples infectés. Le délai de conception semble également plus rapide lorsque le couple est indemne du virus. C'est un argument supplémentaire incitant dépister l'HPV chez les couples consultant pour infertilité, d'autant plus dans les cas d'infertilité idiopathiques. Dépister l'HPV précocement dans la prise en charge, savoir prodiguer des conseils (vaccination), appliquer des règles simples (hygiène) dans le but d'accélérer la clairance spontanée du virus semble donc être un prérequis avant d'envisager toute technique d'AMP.

Mots clés :

HPV – AMP – GROSSESSE – INFERTILITE MASCULINE – INFERTILITE COUPLE – PCR – FACTEUR DE RISQUE – SPERMOGRAMME

## **OUTCOMES OF ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES MANAGEMENT ACCORDING TO HPV STATUS**

-

### **RETROSPECTIVE FOLLOW-UP STUDY ON THE SPERM-VIR COHORT**

#### *Abstract :*

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection. In most cases, spontaneous clearance of the virus is observed. However, in other cases, the prolonged presence of the viral agent plays a defined role in the development of cancers such as cervical cancer in women. Beyond the carcinological considerations, recent studies suggest that HPV may contribute to infertility, a public health problem of increasing concern for one in six couples. Indeed, births obtained by assisted reproduction techniques (ART) represent up to 3% of live births according to the Agence de la biomédecine. In women, the presence of HPV in the cervix is associated with an unfavorable prognosis regarding pregnancy rates. In males, several mechanisms are evoked, including the alteration of sperm quality, the production of anti-sperm antibodies, the appearance of damage to sperm DNA, and a pro-inflammatory state induced by infection. The SPERM-VIR study (a prospective and monocentric study conducted at the Amiens University Hospital in 2021) assessed the prevalence of HPV in sperm at 22,34 %, with an overrepresentation of high-risk genotypes and concluded an association between HPV sperm contamination and male infertility via an increased risk of spermogram alteration. The use of semen that may contain HPV as part of ART therefore raises questions about its consequences and requires a more comprehensive evaluation. We conducted a retrospective follow-up study with updated data on the SPERM-VIR cohort.

To delve into this topic, the primary criterion is defined by the attainment of pregnancy, evaluated according to the HPV status of the male. The modalities of achieving pregnancy (spontaneous or medically assisted), the parameters of management, and the outcomes represent our secondary criteria. Additionally, these data are analyzed considering the HPV status of the spouse, providing a complete perspective of the results according to the HPV status of the couple. HPV status in humans is derived from SPERM-VIR data, with HPV test results collected from medical records, including those conducted in 2021. This study included 78 couples (with available HPV status on both male and female sides). Data collection detailing

history, clinical, and paraclinical data for each included patient was associated, and these data are comparable for inclusion.

This study does not conclusively establish a significant association between the presence of HPV in the sperm of the male and a reduction in the frequency of pregnancies. This association is also not significant when considering the overall HPV status of the couple. However, there is a clear tendency toward reduced pregnancy rates and the number of live births when the couple is infected (male, female, or both partners). This trend aligns with existing literature, which indicates a significantly higher proportion of spontaneous pregnancies in couples whose spouses do not have HPV in their semen compared to those with infected semen. Cumulative pregnancy rates (spontaneous and medically assisted) are also significantly higher for uninfected couples compared to infected couples. The time to conception also appears to be faster when the couple is free of the virus. This underscores the importance of early HPV detection in couples seeking infertility treatment, particularly in cases of idiopathic infertility. Early detection allows for appropriate counseling (including vaccination) and the implementation of simple hygiene practices to expedite the spontaneous clearance of the virus before considering any assisted reproduction techniques (ART).

Keywords :

HPV – ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES (ART) – PREGNANCY – MALE INFERTILITY – COUPLE INFERTILITY – PCR – RISK FACTOR – SPERMOGRAM

## INTRODUCTION

L'infertilité est définie par l'OMS comme l'impossibilité d'obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés. <sup>1</sup> C'est un problème de santé publique touchant 17,5% de la population mondiale soit presque un couple sur six amenés à consulter pour infertilité. <sup>3</sup> Parallèlement, les naissances après AMP, selon l'Agence de la biomédecine représentent actuellement 3% des naissances et sont en constante augmentation, soulignant l'importance de ce défi majeur. <sup>10</sup> Les papillomavirus humains (HPV), vieux de plus de 500 000 ans, se distinguent par leur adaptation à l'Homme et leur résistance exceptionnelle. Ces virus sont principalement transmis par contact cutanéomuqueux lors des rapports sexuels, même protégés. L'HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente avec 30 millions de nouveaux cas chaque année. En effet, 75% des femmes ont au moins un contact avec les HPV. Concernant les hommes, la prévalence des HPV est estimée entre 1,3% et 72,9% avec une prévalence de 65,4% dans certains groupes d'âge, en particulier chez les personnes de 18 à 40 ans. Le système immunitaire élimine tout seul le virus dans 90% des cas, soit dans la plupart des cas. <sup>17</sup> Leur génotype les classe en Haut risque ou Bas risque selon leur potentiel d'oncogénicité. Outre le rôle à part entière joué par l'HPV dans l'étiopathogénie des maladies malignes, il suscite un intérêt particulier récent en raison de son implication potentielle sur la fertilité féminine, masculine et du couple. <sup>18,21</sup>

Actuellement, ni le test HPV chez la femme (hors recommandation de dépistage), ni la recherche d'HPV par PCR dans le sperme font partie des bilans complémentaires en AMP qui sont loin d'être exhaustifs. Or l'impact de l'HPV au niveau cervical est bien connu chez la femme puisque qu'il s'avère être un facteur de mauvais pronostic pour l'obtention d'une grossesse qu'elle soit d'apparition spontanée ou médicalement assistée. Il est noté une réduction significative d'environ 50% du taux de grossesses dans certaines publications. <sup>21,41</sup> Chez l'homme, la littérature semble évoquer plusieurs mécanismes différents à l'origine d'une altération de la fertilité. D'une part, en se fixant sur le spermatozoïde au niveau de la zone équatoriale de la tête par une glycosaminoglycane « Syndecan-I », l'HPV altère la qualité du sperme visible sur le spermogramme par une diminution de la numération totale et de la mobilité progressive des spermatozoïdes. <sup>26,27,29,30</sup> D'ailleurs, SPERM-VIR (étude prospective et monocentrique au CHU d'Amiens réalisée en 2021), évalue la prévalence de l'HPV dans le sperme à 22,34 % avec une surreprésentation des génotypes à haut risque et conclue à une association entre contamination spermatique à HPV et infertilité masculine via un risque augmenté d'altération du spermogramme.

D'autre part, l'HPV induit la production d'anticorps anti-spermatozoïdes qui sont responsables d'une altération de la mobilité.<sup>33</sup> En effet, plus de 40% des hommes HPV positifs ont des anticorps anti-spermatozoïdes à la surface de leur spermatozoïdes, pourcentage bien supérieur à celui des hommes non atteints.<sup>34</sup> L'HPV est aussi capable d'entraîner des dommages sur l'ADN des spermatozoïdes évalués par l'index de fragmentation de l'ADN (DFI). Les études semblent établir un lien entre la présence d'HPV dans le sperme et des valeurs augmentées du DFI, lien renforcé si l'HPV est de Haut risque.<sup>35</sup> Il n'existe pas un seuil de DFI établi, cependant les données de la littérature considèrent qu'un DFI < 20% est physiologique et qu'une valeur > 30 % est fortement corrélée à une infertilité masculine.<sup>36-38</sup> Enfin, l'état pro-inflammatoire en lui-même lié à l'infection semble également expliquer une partie des altérations spermatiques.<sup>25</sup> Bien que les modèles étudiés soient des modèles in-vitro pour des raisons éthiques, ils orientent vers une possibilité de transmission de l'ADN de l'HPV du spermatozoïde à l'ovocyte avec transcription active par l'ovocyte des gènes transmis. Le spermatozoïde serait donc un vecteur de transmission de l'ADN de l'HPV.<sup>26,39</sup> Il semblerait donc que l'HPV soit capable d'altérer la fertilité à différents niveaux du processus de procréation. Perino et al., (2011) a montré chez les couples atteints un taux de grossesses diminué et un taux de fausses couches accru par rapport aux couples indemnes vis-à-vis du virus. Ce risque augmente en cas de positivité chez la partenaire et est encore plus élevé lorsque les échantillons de sperme sont également contaminés.<sup>40</sup> L'utilisation de sperme pouvant contenir de l'HPV dans la cadre des techniques de procréation médicalement assistée soulève donc des interrogations quant à ses conséquences et nécessite une évaluation plus complète.

Pour approfondir ce sujet, le critère principal de jugement est défini par l'obtention d'une grossesse, évaluée selon le statut HPV de l'homme. Les modalités de l'obtention de la grossesse (spontanée ou médicalement assistée), les paramètres de la prise en charge ainsi que les issues représentent nos critères secondaires. De plus, ces données sont également analysées en tenant compte du statut HPV de la conjointe, offrant ainsi une perspective complète des résultats en fonction du statut HPV du couple.

## MATERIELS & METHODE

### Population étudiée et origine des données

Nous avons mené une étude rétrospective de données sur la cohorte de l'étude SPERM-VIR, étude monocentrique et prospective au CHU d'Amiens-Picardie avec recueil spermatique du 1<sup>er</sup> mai au 30 octobre 2021 chez les conjoints des couples adressés dans ce centre d'AMP durant l'année 2021. Notre population d'étude est donc celle de SPERM-VIR, héritant les critères d'inclusion et d'exclusion (qui sont pour rappel : les patients post-vasectomie, les patients avec azoospermies sécrétoires, les patients ayant une agénésie bilatérale des canaux déférents, les patients ayant présentés des orchites/prostatites à répétition, les patients ayant une varicocèle bilatérale non opérée, les patients atteints de sarcoïdose et ceux présentant une anomalie chromosomique) du côté masculin à laquelle nous avons ajouté des données concernant les conjointes. Les données recueillies du côté féminin sont l'âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), le tabagisme, la consommation de drogue et d'alcool, le statut d'infertilité de la femme et du couple (primaire, secondaire, primo-secondaire), la cause d'infertilité féminine selon les critères de la WHO (ovulation normale, anovulation centrale, dysovulatoire, syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne), les pathologies pouvant altérer la fertilité (pathologie tubaire, endométriose, diabète, épilepsie, maladie auto-immune, pathologie hypophysaire et utérine), les traitements pouvant altérer la fertilité (chimiothérapie, radiothérapie), les antécédents d'Infection Sexuellement Transmissible (IST), les sérologies VIH, VHB, VHC, syphilis, la gestité, la parité et enfin le statut vis-à-vis de l'HPV. Le statut HPV des conjointes a été obtenu rétrospectivement sur les tests HPV-HR récupérés sur les comptes rendus des frottis cervico-utérins réalisés sur l'année 2021, année de constitution de la cohorte SPERM-VIR.

Le protocole de l'étude a été validé et encadré par la DRCI bénéficiant d'une validation par le comité d'éthique local sous le nom BB-HPV (PI2024\_843\_0026). Les données sont anonymisées et transmises à la CNIL. Tous les patients inclus, femmes et hommes, sont des personnes majeures ayant reçu une information orale et signé un consentement écrit pour l'utilisation des déchets biologiques et des données de prise en charge à des fins de recherche. Le flowchart d'inclusion est résumé dans la *figure 2*. Sur les 461 hommes inclus dans SPERM-VIR, 103 présentaient une détection par PCR de l'HPV dans leur sperme (HPV +) et 358 ne présentaient pas de détection du virus (HPV -).

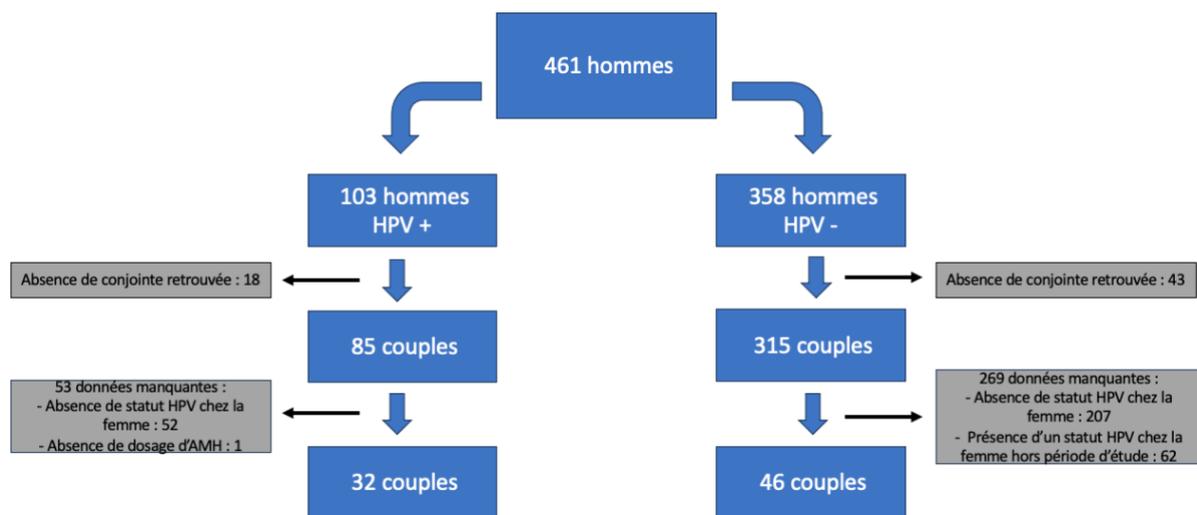
SPERM-VIR incluait les patients tout venant pour recueil spermatique, c'est pourquoi aucune conjointe n'a été retrouvée dans 18 cas dans le groupe HPV + et dans 43 cas dans le groupe HPV -.

Les résultats des tests HPV-HR ont ensuite été cherchés dans les dossiers. Les critères d'exclusions des couples dans ce travail sont donc principalement les données manquantes. Les données manquantes correspondent à :

-L'absence totale de test HPV-HR chez les conjointes : 52 cas dans le groupe HPV +, 207 cas dans le groupe HPV -.

-La présence de test HPV-HR chez les conjointes mais en dehors de la période d'étude (en dehors de 2021) : 62 cas dans le groupe HPV -.

-L'absence de certaines données biologiques chez les conjointes : 1 cas dans le groupe HPV +. Au total, après recueil complet des données et critères d'inclusion/d'exclusions appliqués, un total de 78 couples a été inclus dans cette étude.



**Figure 2.** Flowchart d'inclusion.

### **Procédures d'analyse**

Afin d'évaluer l'impact du virus HPV sur la fertilité et les issues de l'AMP, nous avons établi quatre groupes selon le statut du conjoint et de la conjointe vis-à-vis du virus HPV.

Les quatre groupes sont donc M - (hommes HPV -), M + (hommes HPV +), C - (absence d'HPV chez les deux membres du couple), C + (présence d'HPV au sein du couple, quel que soit le membre du couple ou les deux).

	<b>Hommes HPV +</b>	<b>Hommes HPV -</b>	<b>Total</b>
<b>Femmes HPV +</b>	10	3	<b>13</b>
<b>Femmes HPV -</b>	22	43	<b>65</b>
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>46</b>	

*Tableau 2. Synthèse des effectifs de la population de l'étude.*

Ces quatre groupes nous permettent dans un premier temps d'investiguer sur les issues de l'AMP chez les couples selon le statut HPV de l'homme (M - vs M +), puis dans un second temps les issues de l'AMP chez les couples indemnes vis-à-vis du virus par rapport aux couples atteints (C - vs C +).

### **Rappels concernant la collecte du statut du conjoint vis-à-vis de l'HPV dans l'étude SPERMVIR**

Les échantillons de sperme ont été collectés après un délai d'abstinence de deux à sept jours. L'ADN a été extrait du sperme selon un protocole automatisé, puis stocké à -20°C. La détection des HPV a été réalisée en série à l'aide du kit de détection HPV28 d'Anyplex II, qui permet de différencier 28 génotypes d'HPV. Chaque échantillon a été testé en PCR multiplex qualitative en temps réel, avec une détection du gène de la bêta-globine comme témoin endogène. En cas de résultats anormaux, une deuxième analyse a été effectuée. La sensibilité analytique du kit de détection HPV28 a été décrite comme étant de 5 à 50 équivalents génomiques viraux par réaction. Les tests PCR ont été effectués sur un thermocycleur en temps réel, avec l'interprétation automatisée des données. La prévalence du HPV a été définie comme la présence d'un ou plusieurs types de HPV détectés dans les échantillons.

## **Collecte du statut de la conjointe vis-à-vis de l'HPV**

Nous avons examiné si a été réalisé un test HPV-HR sur frottis cervico-utérin sur l'année 2021. En effet, la clairance de l'HPV étant en moyenne de 70% à 12 mois, nous avons décidé de prendre en considération toutes les données disponibles sur 2021 afin de les apparier avec les recueils spermatozoaires s'étalant sur la période de mai à octobre 2021. Les autres données étant exclues. Lorsque les tests HPV-HR étaient disponibles, les génotypes des HPV ont été relevés.

## **Critères de jugements et description des issues**

Le critère de jugement principal est l'obtention de la grossesse en fonction du statut HPV de l'homme.

Le critère de jugement secondaire est le mode d'obtention de la grossesse (spontanée ou médicalement assistée) et son issue. En cas de recours à l'AMP, sont analysés les différentes techniques et paramètres de la prise en charge. De plus, ces données sont également analysées en tenant compte du statut HPV de la conjointe, offrant ainsi une perspective complète des résultats en fonction du statut HPV du couple.

Sont également étudiés les paramètres de la fécondation in vitro/injection intracytoplasmique : le nombre d'ovocytes ponctionnés (FIVc/ICSI), le taux de maturité (1 GP/CCO ponctionné ; ICSI), le nombre de zygotes à J1 (2 GP + 2 PN ; FIVc/ICSI), le taux de fécondation (FIVc/ICSI), le nombre d'embryons clivés à J2 (FIVc/ICSI), le taux de blastulation à J5 (nombre d'embryons à J5/nombre d'embryons à J2 ; FIVc/ICSI), le taux de blastulation utile (le taux de blastocystes possédant les caractéristiques morphologiques permettant leur transfert frais ou congélation ; FIVc/ICSI), le nombre d'embryons congelés ainsi que le jour de la congélation (FIVc/ICSI), le nombre d'embryons transférés ainsi que le jour du transfert (FIVc/ICSI) et les issues (FIVc/ICSI) que ce soit du transfert frais ou du transfert d'embryon congelé.

On définit :

L'absence de grossesse par un dosage de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) < 5 UI/l.  
La grossesse biochimique par un dosage d'hCG compris entre 5 et 100 UI/l, 14 jours après le transfert.

La fausse couche par interruption spontanée de la grossesse au cours des 5 premiers mois de la grossesse.

La naissance vivante est l'accouchement d'un nouveau-né, et ce quel que soit le terme.

Le délai de conception est défini par le délai compris entre l'inclusion dans l'étude SPERM-VIR et l'obtention d'une grossesse jugée par dosage des béta-hCG.

### **Analyses statistiques**

Les données stockées sur la base de données excel anonymisée BB-HPV ont été incluses dans le logiciel Prism 8. Concernant l'analyse descriptive, les données quantitatives ont été évaluées en utilisant les moyennes  $\pm$  déviation standard. La comparaison entre les différents groupes a été faite par le test de Student pour les données quantitatives. Pour les données qualitatives, l'évaluation de la fréquence a été utilisée et un test de Fisher ou  $Ki^2$  a été réalisé en fonction de la taille de l'effectif. On considère un  $P < 0,05$  comme significatif. Les données concernant le délai de conception ont été incluses dans une analyse de Kaplan-meier.

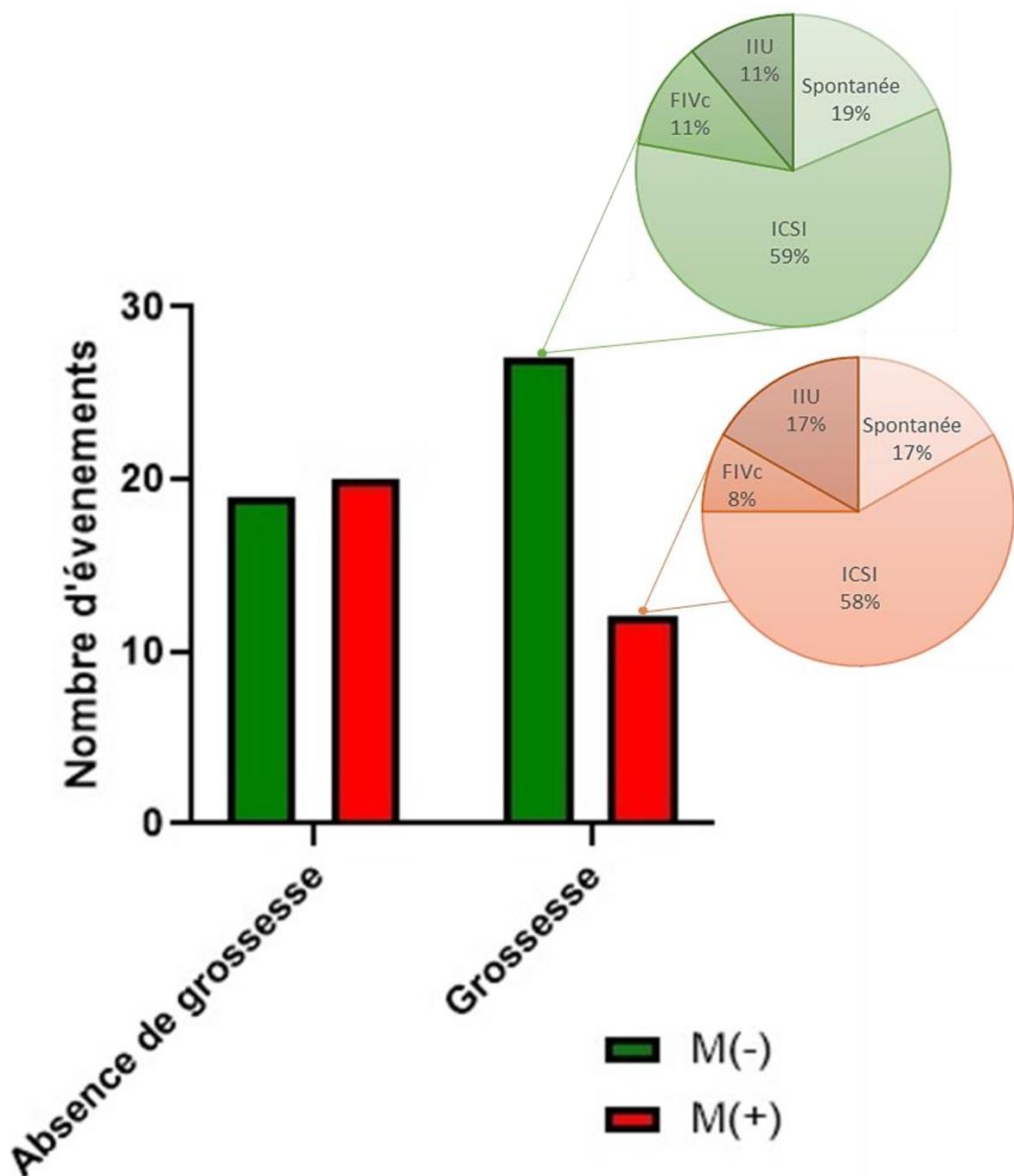
## RESULTATS

Après exclusion principalement liée aux données manquantes, 78 couples ont été inclus dans ces résultats. Les données d'anamnèse recueillies côté masculin et féminin à l'inclusion sont comparables en tout point.

	Hommes HPV +	Hommes HPV -	Total	
Femmes HPV +	10	3	13	M -
Femmes HPV -	22	43	65	M +
Total	32	46		

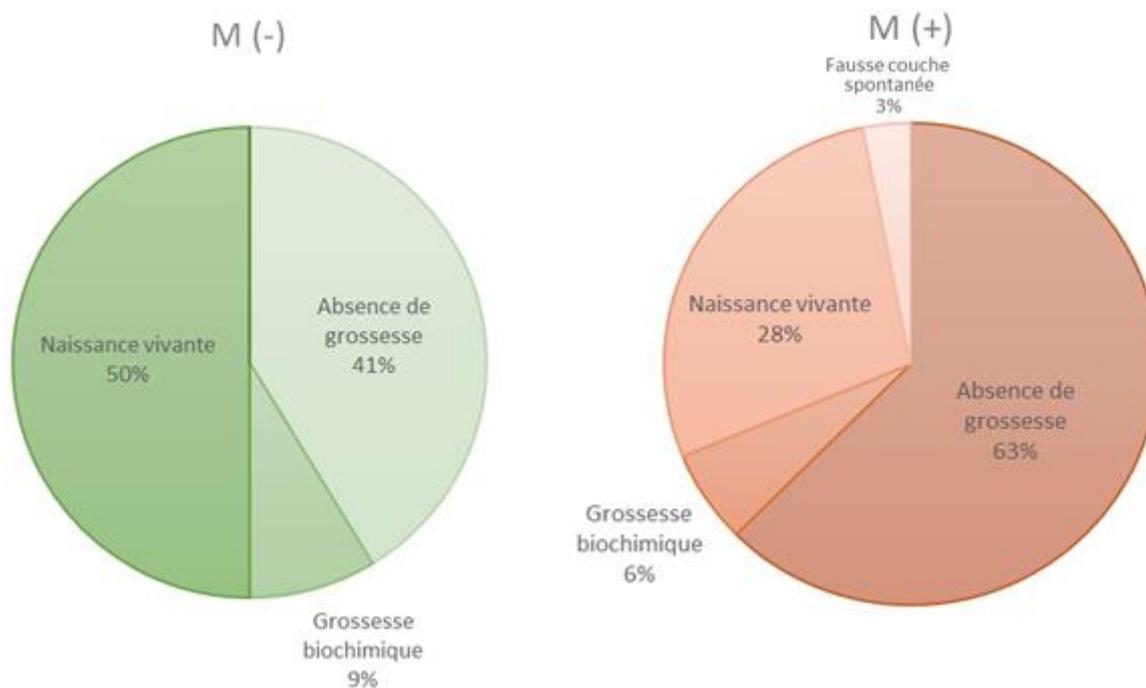
*Tableau 3. Synthèse des effectifs des groupes M - et M +.*

Dans le groupe HPV - chez l'homme (groupe M -) par rapport au groupe HPV + chez l'homme (groupe M +), il est observé de façon non significative une fréquence de grossesse supérieure (27/46 soit 58,7 % vs 12/32 soit 37,5 %,  $p = 0,11$ ). Parmi ces grossesses, il est retrouvé 5/27 soit 18,5 % et 2/12 soit 16,7 % de grossesses spontanées, respectivement dans les groupes M - et M + (*NS*). Les autres grossesses, obtenues par AMP se répartissent de la manière suivante (*NS*) : 59 % ICSI, 11 % FIVc, 11 % IIU pour le groupe M - et 58 % ICSI, 8% FIVc, 17% IIU pour le groupe M +. (*figure 3*)



*Figure 3. Nombre de grossesses dans les groupes M - et M + ainsi que leur mode d'obtention par diagrammes circulaires.*

Concernant les issues globales de la tentative, il est constaté presque 2 fois plus de naissances vivantes dans le groupe M - par rapport au groupe M + (50 % vs 28 %)  $p = 0,064$ , avec une répartition des modes d'obtention de la grossesse qui est proche dans les deux groupes (NS).



**Figure 4.** Répartition des issues globales de l'AMP selon les groupes M - et M +.

On note 9 % de grossesse biochimique dans le groupe M - vs 6 % dans le groupe M + ainsi que l'absence de fausse couche spontanée dans le groupe M - et une seule (3 %) dans le groupe M+ (NS). (figure 4)

Concernant les paramètres de la FIVc/ICSI, il n'est pas observé de différence statistiquement significative ayant un impact clinique. (tableau 4)

AMP	Paramètres	M (-)	M (+)	p
IIU	Nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés ( $10^6$ )	6,85 ± 2,88	6,15 ± 5,19	0,82
	FIVc/ICSI			
ICSI	Nombre d'ovocytes ponctionnés (n)	9,48 ± 4,72	7,67 ± 4,95	0,25
	Taux de maturité (%)	0,76 ± 0,22	0,74 ± 0,29	0,85
	Nombre de zygotes à J1 (n)	4,61 ± 2,72	3,53 ± 3,16	0,27
FIVc/ICSI	Taux de fécondation (%)	0,74 ± 0,22	0,55 ± 0,36	0,12
	Nombre d'embryons clivés à 48 heures (n)	4,03 ± 3,11	3,08 ± 3,75	0,45
	Taux de blastulation J5 (%)	0,58 ± 0,34	0,60 ± 0,45	0,85
	Taux de blastulation utile (%)	0,29 ± 0,28	0,37 ± 0,35	0,43

Nombre d'embryons congelés (n)	1,45 ± 1,90	0,93 ± 1,07	0,26
Jour de la congélation	4,20 ± 1,37	4,38 ± 1,19	0,75
Nombre d'embryons transférés (n)	1,24 ± 0,44	1,00 ± 0,00	<b>0,02</b>
Jour du transfert frais	3,71 ± 1,31	5,00 ± 0,00	<b>0,0002</b>
Rang de la tentative (n)	1,54 ± 0,97	1,07 ± 0,26	<b>0,01</b>
AMH (ng/ml)	3,24 ± 2,99	3,23 ± 3,46	0,99
Compte de follicules antraux (n)	15,08 ± 9,19	14,00 ± 12,34	0,70
Délai de conception (jours)	281,08 ± 178,47	194,00 ± 193,37	0,20

**Tableau 4.** Paramètres de la FIVc/ICSI dans les groupes M - et M +.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au statut du couple dans son ensemble vis-à-vis de l'HPV.

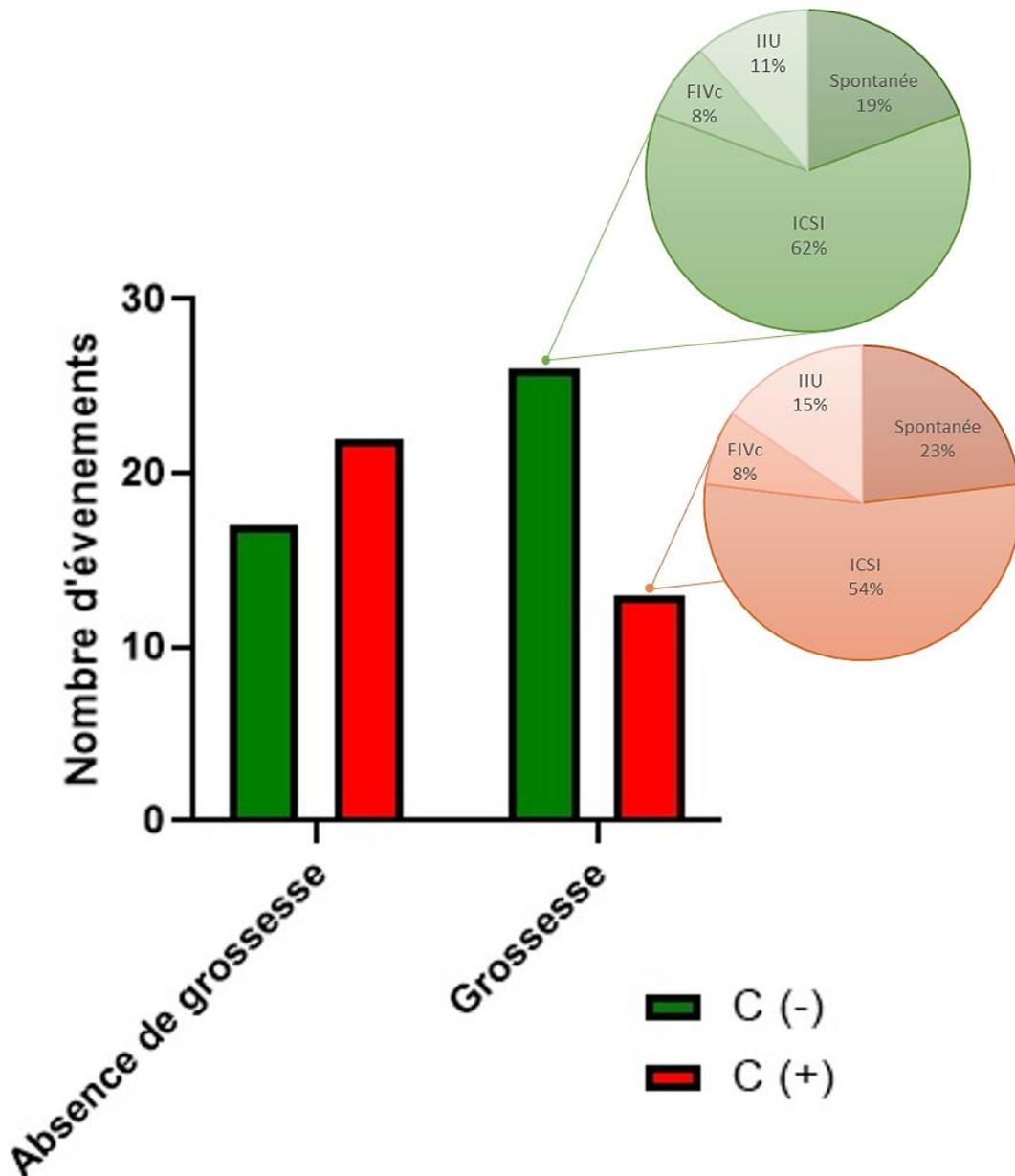
	Hommes HPV +	Hommes HPV -	Total	
Femmes HPV +	10	3	13	C -
Femmes HPV -	22	43	65	C +
Total	32	46		

**Tableau 5.** Synthèse des effectifs des groupes C - et C +.

Dans le groupe HPV - chez le couple (groupe C -) par rapport au groupe HPV + (groupe C +), il est observé de façon non significative une fréquence de grossesse supérieure (26/43 soit 60,5% vs 13/35 soit 37,1 %, p = 0,067). Parmi ces grossesses, il est retrouvé 5/26 soit 19,2 % et 3/13 soit 23,1 % de grossesses spontanées, respectivement dans les groupes C - et C + (NS).

Les autres grossesses, obtenues par AMP se répartissent de la manière suivante (NS):

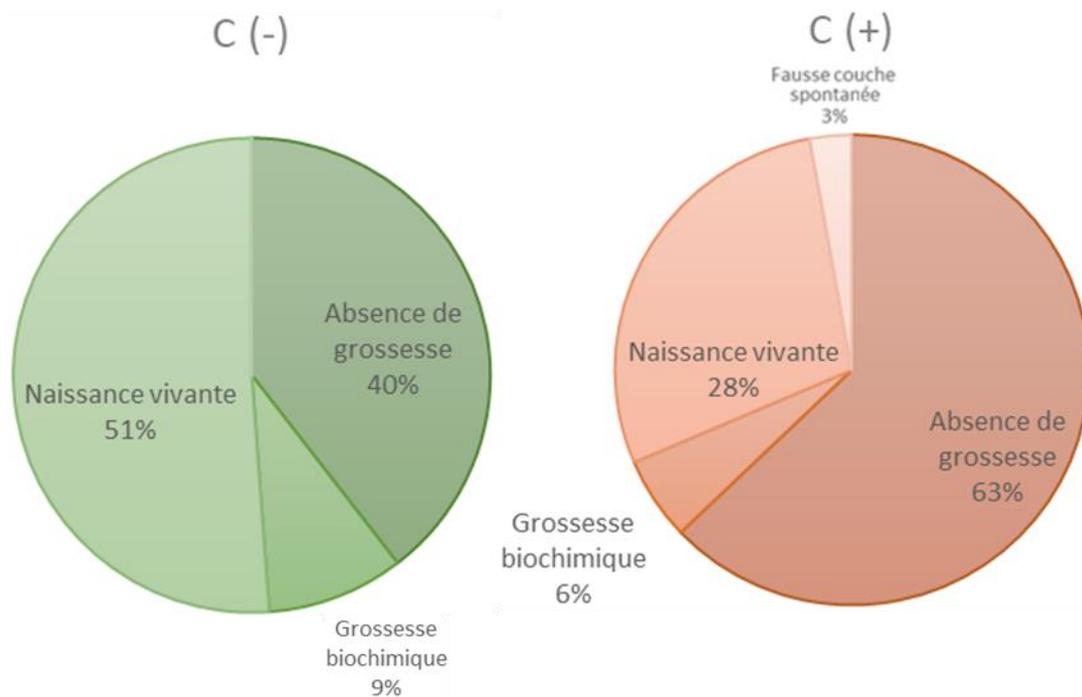
62 % ICSI, 8 % FIVc, 11 % IIU pour le groupe C - et 54 % ICSI, 8% FIVc, 15% IIU pour le groupe C +. (figure 5)



*Figure 5. Nombre de grossesses dans les groupes C - et C + ainsi que leur mode d'obtention par diagrammes circulaires.*

Concernant les issues globales de la tentative, il est constaté presque 2 fois plus de naissances vivantes dans le groupe C - par rapport au groupe C + (51 % vs 28 %) avec un  $p = 0.21$ , avec une répartition des modes d'obtention de la grossesse qui est proche dans les deux groupes (NS).

A noter 9 % de grossesse biochimique dans le groupe C - vs 6 % dans le groupe C + ainsi que l'absence de fausse couche spontanée dans le groupe C - et une seule (3 %) dans le groupe C + (NS). (figure 6)



**Figure 6.** Répartition des issues globales de l'AMP selon les groupes C - et C +.

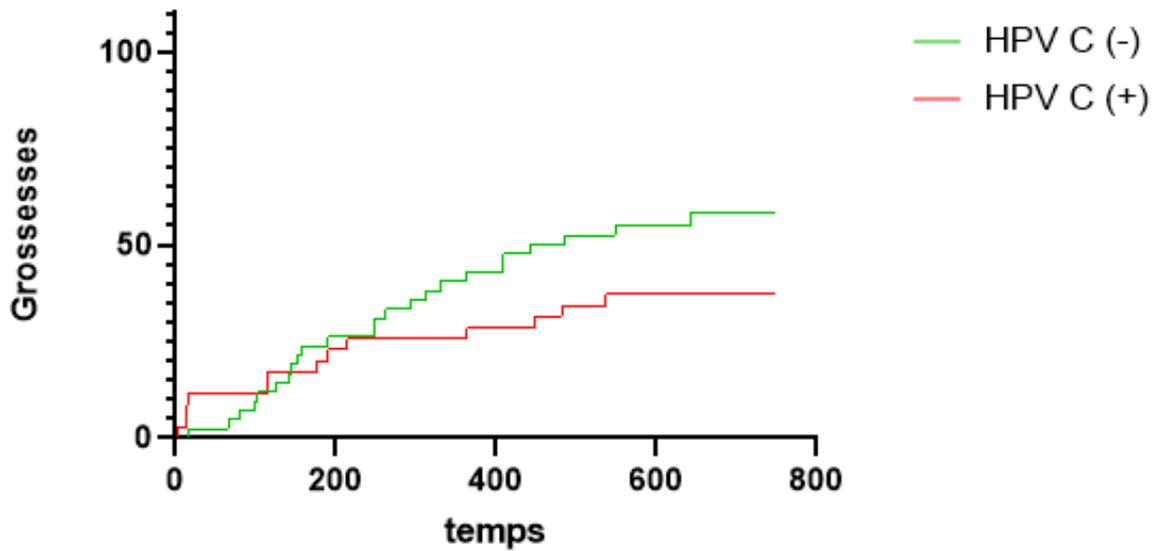
Concernant les paramètres de la FIVc/ICSI, il n'est pas observé de différence statistiquement significative ayant un impact clinique. (tableau 6)

AMP	Paramètres	C (-)	C (+)	p
		Mean ± SD	Mean ± SD	
IIU	Nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (10 <sup>6</sup> )	6,85 ± 2,88	6,15 ± 5,19	0,82
FIVc/ICSI	Nombre d'ovocytes ponctionnés (n)	8,83 ± 4,08	9 ± 6,01	0,92
ICSI	Taux de maturité (%)	0,77 ± 0,22	0,73 ± 0,29	0,63
	Nombre de zygotes à J1 (n)	4,62 ± 2,65	3,65 ± 3,22	0,3
FIVc/ICSI	Taux de fécondation (%)	0,73 ± 0,23	0,56 ± 0,35	0,13
	Nombre d'embryons clivés à 48 heures (n)	3,90 ± 3,13	3,5 ± 3,70	0,73
	Taux de blastulation J5 (%)	0,58 ± 0,35	0,59 ± 0,43	0,96
	Taux de blastulation utile (%)	0,31 ± 0,28	0,33 ± 0,34	0,79

Nombre d'embryons congelés (n)	1,44 ± 1,93	1,00 ± 1,15	0,35
Jour de la congélation	4,20 ± 1,37	4,38 ± 1,19	0,75
Nombre d'embryons transférés (n)	1,24 ± 0,44	1,00 ± 0,00	<b>0,02</b>
Jour du transfert frais	3,71 ± 1,31	5,00 ± 0,00	<b>0,0002</b>
Rang de la tentative (n)	1,51 ± 0,96	1,13 ± 0,43	<b>0,04</b>
AMH (ng/ml)	3,29 ± 3,06	3,16 ± 3,34	0,86
Compte de follicules antraux (n)	15,19 ± 9,38	13,93 ± 11,95	0,64
Délai de conception (jours)	277,76 ± 181,33	207,08 ± 191,05	0,28

**Tableau 6.** Paramètres de la FIVc/ICSI dans les groupes C - et C +.

## Délai de conception en fonction du statut HPV du couple



*Figure 7. Courbe de survie inversée de Kaplan-Meier représentant la survenue de la grossesse en fonction du temps selon le groupe C - et C +.*

La méthode de Kaplan-Meier nous a permis de réaliser une courbe de survie représentant dans le cas de notre étude le délai de conception en fonction du temps. Cette courbe semble montrer que l'obtention d'une grossesse est plus rapide chez les couples indemnes du virus par rapport aux couples atteints, avec 50 % des couples indemnes vis-à-vis d'HPV qui ont une grossesse à 464 jours. (figure 7)

## DISCUSSION

L'association entre l'infection à HPV et les troubles de la fertilité suscite un intérêt considérable et fait l'objet de débats ces dernières années dans le domaine de la reproduction humaine. Notre étude semble apporter des éléments supplémentaires sur l'impact de l'HPV sur l'obtention d'une grossesse dans le cadre d'une prise en charge par AMP. En effet, nous constatons moins de grossesses quand il est détecté dans le sperme et ce, quel que soit le statut vis-à-vis de l'HPV de la conjointe. Cette influence se confirme aussi lors de l'analyse des taux de grossesse des couples indemnes vis-à-vis du virus par rapport aux couples infectés (que ce soit le conjoint, la conjointe ou les deux partenaires atteints). Cette tendance est retrouvée dans la littérature. En effet, une étude prospective italienne menée par Garolla et al., (2016) montre une proportion significativement plus importante de grossesses spontanées chez les couples dont les conjoints ne présentent pas d'HPV dans leur sperme par rapport à ceux présentant un sperme infecté, sans prendre en compte le statut HPV de la conjointe. Les taux de grossesses cumulés (spontanées et médicalement assistées) sont aussi supérieurs de manière significative, pour les couples non infectés par rapport aux couples infectés.<sup>42</sup>

Bien que nos résultats ne soient pas statistiquement significatifs, ils semblent aller dans le sens de cette tendance. L'absence de significativité de notre étude de suivi sur la cohorte SPERM-VIR semble s'expliquer par différents facteurs et principalement par le manque de puissance. D'une part par son design, cette étude est monocentrique et rétrospective. D'autre part par le recueil des données, difficile et avec une proportion importante de données manquantes mais expliquée par les modalités de constitution de la cohorte SPERM-VIR. En effet, tous les patients consultant pour réalisation d'un spermogramme étaient inclus dans SPERM-VIR. Les patients pour lesquels aucune conjointe n'a pu être retrouvée pour former un couple, et ceux pour lesquels une conjointe a pu être retrouvée mais sans test HPV-HR disponible ont été ici exclus. Les modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus chez la femme ayant été modifiées en 2019, on peut facilement imaginer qu'elles n'étaient pas appliquées de façon optimale par tous les praticiens en 2021. De plus, l'âge moyen des conjointes est ici supérieur à 30 ans, or après 30 ans, les modalités de dépistage imposent seulement un test HPV-HR tous les 5 ans, expliquant également l'absence de données chez certaines patientes. De surcroît, la clairance de l'HPV au niveau du col de l'utérus étant estimée à 70% à 1 an, nous avons décidé de prendre en compte uniquement les tests réalisés sur l'année 2021, année de constitution de la cohorte SPERM-VIR.

Cette réduction d'effectif importante est une cause du manque de puissance de cette étude. Bien que comprenant quelques biais, c'est à notre connaissance la seule étude nationale française s'intéressant à ce sujet et prenant en compte le statut HPV de chaque membre du couple.

Concernant les paramètres de la FIVc/ICSI, le nombre d'embryons transférés semble significativement plus important dans les groupes non infectés par rapport aux infectés. De même, le transfert frais semble significativement plus précoce chez les non infectés. Ces deux paramètres sont en fait intriqués puisqu'en pratique un transfert précoce peut favoriser le transfert de deux embryons. La précocité du transfert peut aussi simplement s'expliquer par une ponction réalisée le mardi. Dans ce cas précis, la plupart des laboratoires réalisent alors un transfert frais à J3 le vendredi car les transferts ne sont pas réalisés le dimanche. Le rang de la tentative paraît significativement plus élevé pour les groupes non infectés, mais celui-ci reste tout de même très proche par rapport aux groupes infectés et n'a donc pas réellement d'impact sur la pratique clinique.

Concernant les pistes pouvant caractériser le mécanisme d'infertilité, il est important de préciser que l'ADN de l'HPV pourrait être transmis à l'ovocyte par le spermatozoïde infecté.<sup>26,39</sup> Selon le type d'HPV et le moment d'exposition du virus aux cellules/embryons, celui-ci entraînerait un arrêt de maturation de l'embryon voire une augmentation du taux de fausses couches spontanées.<sup>43</sup> L'effet de l'HPV sur l'embryon dépendrait donc de l'expression de son génome viral.<sup>44</sup> Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les groupes sur le nombre de zygote à J1, sur le taux de fécondation, le nombre d'embryon clivé à 48 heures et le taux de blastulation. Certaines études *in vitro* sont en faveur d'une capacité d'inhibition du développement de l'embryon à partir du stade de 2 cellules par les HPV 16 et 18, avec jusqu'à 30% d'arrêt de développement pour l'HPV 16.<sup>45</sup> Ainsi, il est plus fréquemment retrouvé de l'ADN HPV dans les embryons expulsés spontanément que dans les interruptions volontaires de grossesse.<sup>46,47</sup> En cas de poursuite du développement, l'HPV 18 perturberait l'éclosion du blastocyste.<sup>45</sup> L'HPV participerait donc à augmenter la fragmentation de l'ADN et ainsi l'apoptose des cellules pouvant alors expliquer les phénomènes de fausses couches spontanées.<sup>46</sup> Le lien entre fausses couches spontanées et présence HPV semble donc établi dans certaines études, l'absence d'association dans notre étude pourrait s'expliquer par le manque de puissance d'une part et par l'impossibilité d'individualiser un génotype majoritairement prévalent alors que les études *in vitro* s'intéressent principalement aux génotypes 16 et 18. Une étude mexicaine menée par Conde-Ferraz et al., (2013) ne montre pas d'association significative entre HPV et fausses couches spontanées.<sup>48</sup>

Contrairement à ce que montre Perino et al., (2011) dans son étude prospective italienne, notre cohorte présente une naissance vivante dans un des couples malgré la présence d'HPV chez les deux partenaires.<sup>40</sup> En pratique, il est important de garder en tête que la fréquence des infections à HPV ainsi que leur génotype varient selon les zones démographiques.

Un des points d'amélioration serait de valider une technique permettant de se débarrasser complètement des virions HPV présents sur le spermatozoïde. Les techniques conventionnelles de lavage du sperme apparaissent incomplètes pour éliminer complètement les virions HPV et dans le cas d'une prise en charge par ICSI, ces techniques de sélection ne garantissent pas d'injecter un spermatozoïde non infecté.<sup>49</sup> De nouveaux protocoles émergent, avec l'utilisation d'Héparinase III et d'Hyaluronidase. Comme précédemment mentionné, physiologiquement, l'HPV se fixe par une protéine L1 de sa capsid au « Syndecan-I », glycosaminoglycane chargée négativement située au niveau de la zone équatoriale du spermatozoïde.<sup>26</sup> L'Héparinase III serait apte à reconnaître une des glycoprotéines du « syndecan-I » et à se fixer sur ce complexe, prenant alors la place et donc empêchant la liaison de l'HPV au spermatozoïde.<sup>50,51</sup> Cette technique n'est pas applicable actuellement car elle n'a pas été validée pour son utilisation en routine. Par le biais de son activité hydrolytique, la Hyaluronidase serait capable de couper la liaison entre l'HPV et la « syndecan-I ». Cette méthode innovante n'affecterait ni la morphologie, ni l'ADN, ni la capacitation ni la réaction acrosomique du spermatozoïde.<sup>52</sup> Cette méthode est particulièrement intéressante étant donné que cette enzyme est déjà utilisée dans l'une des étapes princeps de l'ICSI : la décoronisation des ovocytes.<sup>51</sup> De plus, des protocoles de lavage dits « swim-up modifiés » utilisés pour le VIH ont montré leur efficacité pour l'HPV avec obtention d'une fraction spermatique de spermatozoïdes mobiles indemne du virus.<sup>53</sup> Bien que prometteuses, ces techniques devraient être combinées à un approfondissement des connaissances physiopathologiques puisque l'infertilité est un phénomène complexe et multifactoriel. En effet, il existe des mécanismes encore peu connus comprenant des modifications cytokiniques liées à l'inflammation provoquée par l'infection. Cette partie encore largement inconnue mérite d'être étudiée et pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure. Toutes ces données évoquent finalement une maladie du couple plutôt qu'une maladie individuelle avec possible multiples réinfections des partenaires.

On peut donc facilement comprendre l'intérêt de la prévention de l'infection via la vaccination. Comparée aux pays précurseurs de la vaccination contre l'HPV à savoir les pays du Nord de l'Europe et l'Australie, où est enregistré un taux de vaccination de quasiment 80 % chez les adolescents des deux sexes, la couverture vaccinale de la France reste largement inférieure et insuffisante avec une estimation à 43,7 % en 2021 chez les filles de 15 à 18 ans.<sup>54</sup> Pour rappel, la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné doit attendre 70% pour juger d'une couverture efficace.

En France, la vaccination contre les virus HPV est recommandée chez les filles et les garçons à partir de 11 ans. Récemment est lancée une campagne nationale de vaccination par le Gardasil 9® (vaccin nonavalent HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) visant les collégiens à partir de la 5<sup>e</sup>, soit tous les élèves âgés de 11 à 14 ans révolus, avec un schéma de deux doses et après accord parental.<sup>55</sup> Un rattrapage est possible chez 2 catégories de population :

- Les personnes de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées, avec alors un schéma comprenant 3 doses.

- Les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans révolus, avec également un schéma de 3 doses.

Les effets de la vaccination sur la prévention des cancers HPV induits ne sont plus à démontrer.<sup>24</sup>

Des effets bénéfiques du vaccin sur la fertilité émergent dans études récentes. Il semblerait en effet, que la vaccination adjuvante contre l'HPV des patients ayant une preuve d'infection soient efficaces sur le développement de la réaction immunitaire humorale afin d'accélérer la clairance virale. En conséquence, la diminution du taux d'anticorps anti-spermatozoïdes améliorerait les paramètres spermatiques comme la mobilité progressive.<sup>56,57</sup> A noter une séroconversion plus rapide (environ 6 mois) de tous les patients vaccinés avec un titre d'immunoglobuline G anti-HPV plus élevé que chez les patients non vaccinés. Bien qu'efficaces à des taux faibles, c'est probablement ce titre d'anticorps qui explique l'amélioration de la clairance du virus.<sup>57</sup> De la même manière, la vaccination augmenterait le taux de grossesse, les naissances vivantes et réduirait le taux de fausses couches.<sup>56</sup>

L'impact de l'HPV sur l'ensemble de la prise en charge soulignerait l'importance de mettre en place une stratégie de dépistage lors de la première consultation du couple pour infertilité et en cas de positivité, la nécessité d'avoir une prise en charge adaptée à proposer.<sup>58</sup>

Nous proposons donc un protocole de prise en charge pour notre centre (*figure 8*) :

Il s'agirait en premier lieu de réaliser un dépistage HPV dans le couple, par test HPV-HR prélevé au niveau du col de l'utérus chez la femme et par PCR HPV avec génotypage dans le sperme chez l'homme. Ce dépistage semble nécessaire même si aucun signe indirect d'une infection à HPV (verruge, condylome...) n'est présent. En cas de positivité du couple (C +), en particulier si le virus HPV est présent dans le sperme, l'information primordiale à prendre en compte est l'âge de la conjointe. Le cut-off d'âge de 35 ans a été choisi pour être cohérent avec l'infléchissement de la réserve ovarienne qui a un impact sur la réponse à la stimulation, la qualité ovocytaire et donc sur le pronostic de la tentative.

Dans le cas d'un couple « jeune » (âge de la conjointe < 35 ans), il semble cohérent de discuter d'un report de la prise en charge avec trois grands principes complémentaires et simultanés à proposer au couple :

-Attendre la clairance spontanée du virus (WAIT).

-Respecter des règles d'hygiène simples (SAFETY) comme favoriser l'hygiène des organes génitaux et des mains, utiliser des sous-vêtements et des serviettes personnels, utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels ainsi qu'éviter les rapports oraux et anaux.<sup>59</sup>

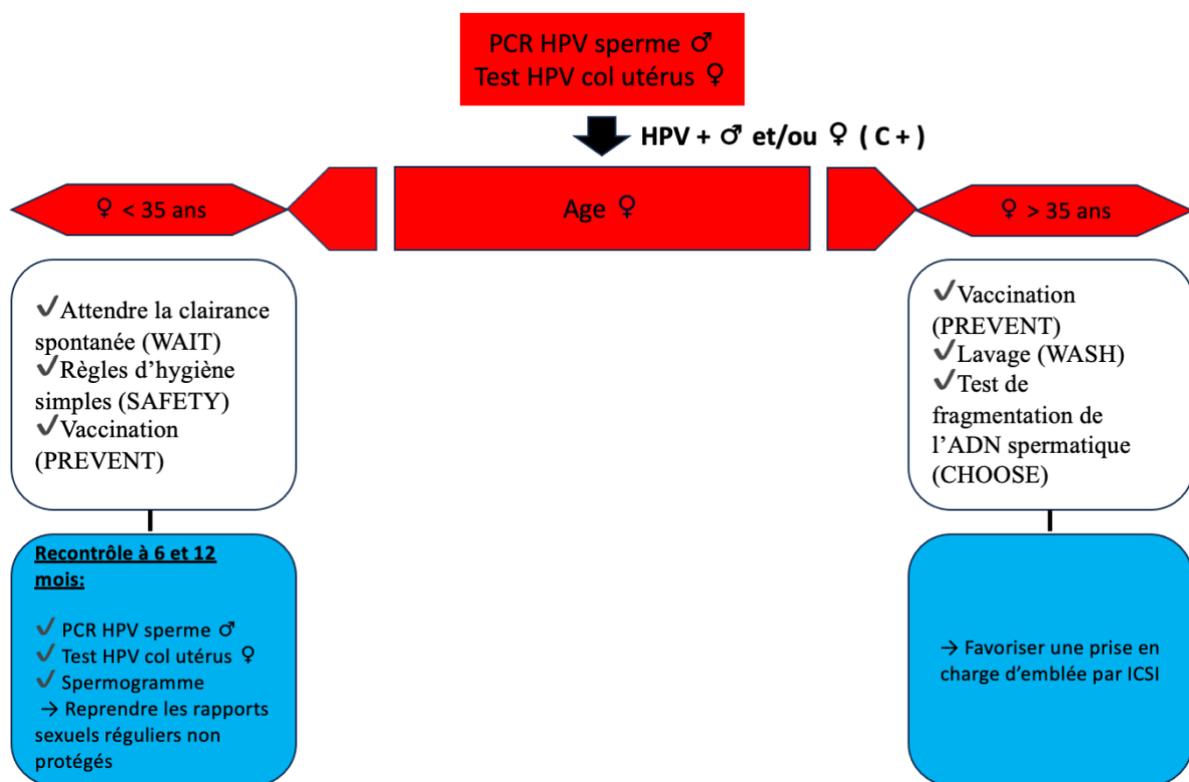
-Vaccination (PREVENT).

Les contrôles peuvent être réalisés à 6 et 12 mois. Le délai de report envisageable cohérent peut être évalué à 12 mois en prenant en considération la clairance de l'HPV proche de 7 mois chez l'homme (bien que la clairance de l'HPV dans le sperme reste inconnue pour le moment) et la durée d'un cycle de spermatogénèse qui est d'environ 3 mois. Des rapports sexuels réguliers non protégés pourront alors être ré-envisagés dans un premier temps après clairance complète avant d'entreprendre une technique d'AMP.<sup>60</sup>

Dans le cas d'un couple « âgé » (âge de la conjointe > 35 ans), il semble compliqué de reporter la prise en charge et d'attendre la clairance spontanée du virus. Nous proposons alors trois grands axes complémentaires et simultanés avant prise en charge :

- Vaccination (PREVENT).
- Lavage du sperme (WASH) avec utilisation d'Hyaluronidase.
- Test de fragmentation de l'ADN spermatique ou « frag SDI » (CHOOSE) afin de sélectionner le ou les spermatozoïdes les plus performants.

Une prise en charge par ICSI d'emblée semble cohérente dans ce cas.



**Figure 8.** Algorithme décisionnel proposé vis-à-vis de l'HPV chez un couple atteint (C+) en

AMP

## CONCLUSION

Cette étude ne permet pas de conclure à une association significative entre présence d'HPV dans le sperme de l'homme et réduction de la fréquence des grossesses. Cette association n'apparaît pas non plus significative lorsque l'on prend le statut global du couple vis-à-vis de l'HPV. On observe cependant une nette tendance à la réduction des grossesses et du nombre de naissances vivantes lorsque le couple est infecté (du côté masculin, féminin ou les deux partenaires). Le délai de conception semble également plus rapide lorsque le couple est indemne du virus. C'est un argument supplémentaire incitant dépister l'HPV chez les couples consultant pour infertilité, d'autant plus dans les cas d'infertilité idiopathiques. Afin d'améliorer la prise en charge vis-à-vis de l'HPV, nous avons établi un algorithme décisionnel. Dépister l'HPV précocement dans la prise en charge, savoir prodiguer des conseils (vaccination), appliquer des règles simples (hygiène) dans le but d'accélérer la clairance spontanée du virus semble donc être un prérequis avant d'envisager toute technique d'AMP.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Infertilité. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
2. L'INFERTILITÉ. CNGOF <https://cngof.fr/espace-grand-public/linfertilite/>.
3. Selon l'OMS, dans le monde, une personne sur six est touchée par l'infertilité. <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>.
4. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod. 34, 513 (2005).
5. Liu, K., Case, A., & REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY COMMITTEE. Advanced reproductive age and fertility. J. Obstet. Gynaecol. Can. JOGC J. Obstet. Gynecol. Can. JOGC 33, 1165–1175 (2011).
6. Belloc, S. et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. Maturitas 78, 22–29 (2014).
7. Van Der Steeg, J. W. et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum. Reprod. 23, 324–328 (2007).
8. Item 38 - Infertilité du couple : conduite de la première consultation. Société Française d'Endocrinologie <https://www.sfendocrino.org/item-38-infertilite-du-couple-conduite-de-la-premiere-consultation/> (2022).
9. Urofrance | Recommandations de l'AFU et de la SALF concernant l'évaluation de l'homme infertile - Urofrance. <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-de-lafu-et-de-la-salf-concernant-levaluation-de-lhomme-infertile/>.
10. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>.
11. Article L2141-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043896403](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896403).
12. JORF n° 0235 du 10 octobre 2023 - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2023/10/10/0235>.
13. Rienzi, L., Balaban, B., Ebner, T. & Mandelbaum, J. The oocyte. Hum. Reprod. 27, i2–i21 (2012).
14. Papale, L., Fiorentino, A., Montag, M. & Tomasi, G. The zygote. Hum. Reprod. 27, i22–i49 (2012).
15. Check JH, Summers-Chase D, Yuan W, Swenson K, Horwath D. Length of time of embryo storage does not negatively influence pregnancy rates after thawing and transfer. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010;37(3):185-6.

16. Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C. & Murakami, I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 25, 2–23 (2015).
17. Dunne, E. F., Nielson, C. M., Stone, K. M., Markowitz, L. E. & Giuliano, A. R. Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature. *J. Infect. Dis.* 194, 1044–1057 (2006).
18. Virus du papillome humain (HPV) et cancer lié à une infection à HPV. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>.
19. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans. Haute Autorité de Santé [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans).
20. Rocha, M. G. D. L. et al. Prevalence of DNA-HPV in Male Sexual Partners of HPV-Infected Women and Concordance of Viral Types in Infected Couples. *PLoS ONE* 7, e40988 (2012).
21. Spandorfer, S. D. et al. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. *Fertil. Steril.* 86, 765–767 (2006).
22. Giuliano, A. R. et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *The Lancet* 377, 932–940 (2011).
23. Damke, E. et al. Male Partners of Infertile Couples with Seminal Infections of Human Papillomavirus Have Impaired Fertility Parameters. *BioMed Res. Int.* 2017, 1–8 (2017).
24. Bosco, L. et al. Potential impact of a nonavalent anti HPV vaccine in Italian men with and without clinical manifestations. *Sci. Rep.* 11, 4096 (2021).
25. Pérez-Soto, E. et al. Proinflammatory and Oxidative Stress States Induced by Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis Coinfection Affect Sperm Quality in Asymptomatic Infertile Men. *Medicina (Mex.)* 57, 862 (2021).
26. Foresta, C. et al. Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa. *PLoS ONE* 6, e15036 (2011).
27. Foresta, C. et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil. Steril.* 93, 802–806 (2010).
28. Tramontano, L., Sciorio, R., Bellaminutti, S., Esteves, S. C. & Petignat, P. Exploring the potential impact of human papillomavirus on infertility and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod. Biol.* 23, 100753 (2023).
29. Foresta, C., Noventa, M., De Toni, L., Gizzo, S. & Garolla, A. HPV - DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology* 3, 163–173 (2015).

30. Weinberg, M., Sar-Shalom Nahshon, C., Feferkorn, I. & Bornstein, J. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 113, 955-969.e4 (2020).
31. Moghimi, M., Zabihi-Mahmoodabadi, S., Kheirkhah-Vakilabad, A. & Kargar, Z. Significant Correlation between High-Risk HPV DNA in Semen and Impairment of Sperm Quality in Infertile Men. *Int. J. Fertil. Steril.* 12, (2019).
32. Cannarella, R. et al. Impact of seminal low-risk human papillomavirus infection on sperm parameters of adult men. *Aging Male* 25, 17–22 (2022).
33. Piroozmand, A. et al. Distribution of Human Papillomavirus and Antisperm Antibody in Semen and Its Association with Semen Parameters Among Infertile Men. 21, (2020).
34. Garolla, A. et al. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil. Steril.* 99, 125-131.e2 (2013).
35. Boeri, L. et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Hum. Reprod.* 34, 209–217 (2019).
36. Capra, G. et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection and Its Impact on Male Infertility. *Life* 12, 1919 (2022).
37. Benchaib, M. et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil. Steril.* 87, 93–100 (2007).
38. Depuydt, C. et al. Negative Impact of Elevated DNA Fragmentation and Human Papillomavirus (HPV) Presence in Sperm on the Outcome of Intra-Uterine Insemination (IUI). *J. Clin. Med.* 10, 717 (2021).
39. Evidence for ease of transmission of human papillomavirus DNA from sperm to cells of the uterus and embryo. *J. Assist. Reprod. Genet.* 13, (1996).
40. Perino, A. et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil. Steril.* 95, 1845–1848 (2011).
41. Depuydt, C. E. et al. Human Papillomavirus Positivity in Women Undergoing Intrauterine Insemination Has a Negative Effect on Pregnancy Rates. *Gynecol. Obstet. Invest.* 81, 41–46 (2016).
42. Garolla, A. et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil. Steril.* 105, 65-72.e1 (2016).

43. Çağlar, G. S. & Garrido, N. The implications of male human papilloma virus infection in couples seeking assisted reproduction technologies. *J. Turk.-Ger. Gynecol. Assoc.* 19, 48–52 (2018).
44. Gomez, L. M. et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum. Reprod.* 23, 709–715 (2008).
45. Henneberg, A. A., Patton, W. C., Jacobson, J. D. & Chan, P. J. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J. Assist. Reprod. Genet.* 23, 255–259 (2006).
46. Calinisan, J. H., Chan, S. R., King, A. & Chan, P. J. Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 19, (2002).
47. Hermonat, P. L. et al. Human Papillomavirus is More Prevalent in First Trimester Spontaneously Aborted Products of Conception Compared to Elective Specimens.
48. Conde-Ferrández, L., Chan May, A. D. A., Carrillo-Martínez, J. R., Ayora-Talavera, G. & González-Losa, M. D. R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case–control study performed in Mexico. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 170, 468–473 (2013).
49. Foresta, C. et al. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients. *Fertil. Steril.* 96, 1077–1082 (2011).
50. Garolla, A. et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Hum. Reprod.* 27, 967–973 (2012).
51. Cosci, I. et al. Intra Uterine Insemination in Two Couples with HPV Detection by Hyaluronidase-Based Swim-up Washing: Cases Report. *J. Pers. Med.* 13, 6 (2022).
52. De Toni, L. et al. Hyaluronidase-based swim-up for semen selection in patients with human papillomavirus semen infection. *Biol. Reprod.* 104, 211–222 (2021).
53. Fenizia, C. et al. Human papillomavirus in spermatozoa is efficiently removed by washing: a suitable approach for assisted reproduction. *Reprod. Biomed. Online* 40, 693–699 (2020).
54. SPF. Couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus humain des filles âgées de 15 à 18 ans et déterminants de vaccination, France, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/couverture-vaccinale-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain-des-filles-agees-de-15-a-18-ans-et-determinants-de-vaccination-france-2021>.
55. Papillomavirus : vaccination généralisée à la rentrée 2023 pour les élèves de 5e. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16438>.
56. Garolla, A. et al. Human Papillomavirus Prophylactic Vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study. *Sci. Rep.* 8, 912 (2018).

57. Foresta, C. et al. HPV Prophylactic Vaccination in Males Improves the Clearance of Semen Infection. *EBioMedicine* 2, 1487–1493 (2015).
58. Sucato, A. et al. Human Papillomavirus and Male Infertility: What Do We Know? *Int. J. Mol. Sci.* 24, 17562 (2023).
59. Garolla, A. et al. Counseling Reduces HPV Persistence in Coinfected Couples Get.
60. Muscianisi, F. et al. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. *Front. Endocrinol.* 12, 643539 (2021).

## **ISSUES DE LA PRISE EN CHARGE PAR ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION SELON LE STATUT HPV**

-

### **ETUDE RETROSPECTIVE DE SUIVI SUR LA COHORTE SPERM-VIR**

L'infection par les papillomavirus humains (HPV) est l'IST la plus courante, pouvant conduire au cancer du col de l'utérus chez la femme et contribuer à l'infertilité lorsque le virus est présent au niveau du col de l'utérus via un pronostic défavorable sur le taux de grossesse. Les études montrent une association entre la présence d'HPV dans le sperme et une altération du spermogramme. Une étude récente, SPERM-VIR, conclut à une prévalence de 22,34% de l'HPV dans le sperme, associée à une infertilité masculine. Une étude rétrospective de suivi a été menée, impliquant 78 couples, pour évaluer l'impact de l'HPV sur l'issue d'un projet de grossesse par AMP. Aucune association significative n'a été trouvée entre la présence d'HPV dans le sperme et la réduction de la fréquence des grossesses, mais une tendance à la réduction des grossesses est observée. Les conseils incluent le dépistage précoce de l'HPV chez les couples consultant pour infertilité et l'application de mesures pour accélérer la clairance spontanée du virus avant de recourir à des techniques d'AMP.

Mots clés : HPV – AMP – GROSSESSE – INFERTILITE MASCULINE – INFERTILITE COUPLE – PCR – FACTEUR DE RISQUE – SPERMOGRAMME

## **OUTCOMES OF ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES MANAGEMENT ACCORDING TO HPV STATUS**

-

### **RETROSPECTIVE FOLLOW-UP STUDY ON THE SPERM-VIR COHORT**

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common STI, which can lead to cervical cancer in women and contribute to infertility when the virus is present in the cervix by an unfavorable prognosis regarding pregnancy rates. Studies show an association between the presence of HPV in sperm and alteration of the spermogram. A recent study, SPERM-VIR, found a prevalence of 22,34% of HPV in semen, associated with male infertility. A retrospective follow-up study was conducted, involving 78 couples, to assess the impact of HPV on outcome. No significant association was found between the presence of HPV in semen and the reduction in the frequency of pregnancy, but a tendency to reduce pregnancy. Tips include early detection of HPV in couples consulting for infertility and applying measures to accelerate spontaneous clearance of the virus before resorting to ART techniques.

Keywords : HPV – ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES (ART) – PREGNANCY – MALE INFERTILITY – COUPLE INFERTILITY – PCR – RISK FACTOR – SPERMOGRAM