



HAL
open science

Étude de l'impact du papillomavirus humain sur la fertilité dans la prise en charge en aide médicale à la procréation

Marie Roccon

► **To cite this version:**

Marie Roccon. Étude de l'impact du papillomavirus humain sur la fertilité dans la prise en charge en aide médicale à la procréation. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04751443

HAL Id: dumas-04751443

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04751443v1>

Submitted on 24 Oct 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**ÉTUDE DE L'IMPACT DU PAPILLOMAVIRUS HUMAIN SUR LA
FERTILITÉ DANS LA PRISE EN CHARGE EN AIDE MÉDICALE
À LA PROCRÉATION**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE MÉDICALE : BIOLOGIE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 17/10/2024

Par Mme Marie ROCCON

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Benoit CHOVELON

Membres :

M. le Dr Julien BESSONNAT (directeur de thèse)

M. le Dr Julien LUPO

Mme le Dr Andreea REBREYEND

Mme le Dr Aurélie TRUFFOT

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUC	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélié	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélien	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDDJEWE	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BGE : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

BIOMICS : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

CDD EC : CDD Enseignant Chercheur

CDD ENS : CDD Enseignant

CEA : Centre d'Etudes Nucléaires

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

GIN : Grenoble Institut des Neurosciences

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des
Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LRB : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCF E : Maître de Conférences des Universités Émérite

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens
Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PE : Professeur émérite

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU E : Professeur des Universités Émérite

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

PHU : Praticien Hospitalier-Universitaire

TheMAS : Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des
Actions en Santé

TheRex : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la
Modélisation

UGA : Université Grenoble Alpes

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Monsieur le Docteur Benoit CHOVELON, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je tiens à t'exprimer ma sincère reconnaissance et mon profond respect pour ta confiance.

A Madame le Docteur Aurélie TRUFFOT, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je suis reconnaissante pour le temps que tu consacres à m'accompagner et à évaluer mon travail.

À Madame le Docteur Andreea REBREYEND, je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail. Ton accueil bienveillant au sein du service et les échanges enrichissants que nous avons eus ont été très précieux pour moi. Je suis reconnaissante pour ta disponibilité et ton expertise.

À Monsieur le Docteur Julien LUPO, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci d'avoir apporté ta légèreté et ton savoir durant mon stage, et de prouver qu'on peut être à la fois brillant et ne pas se prendre trop au sérieux.

À Monsieur le Docteur Julien BESSONNAT, je tiens à te remercier sincèrement d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour ton soutien et ton accompagnement tout au long de ce projet. Un immense merci pour ta réactivité, ton humour et ta bienveillance, qui ont rendu cette expérience plus agréable. Travailler avec toi a été un vrai plaisir, et je suis profondément reconnaissante pour ton engagement.

À l'équipe du centre d'AMP du CHU de Grenoble,

Au Professeur Pascale HOFFMANN, ainsi qu'à toute l'équipe de gynécologues, sage-femmes, psychologues et secrétaires du service d'AMP, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements. Merci pour l'accueil chaleureux, la bienveillance et le soutien que vous avez apporté à chaque étape.

Au Professeur Sylviane HENNEBICQ, au Docteur Floriane LEFEUVE, au Docteur Julien BESSONNAT et au Docteur Maxime CHAUDRILLER, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir initiée à la biologie de la reproduction. Grâce à vous, j'ai découvert un domaine passionnant et enrichissant, qui a profondément marqué mon parcours. Vos enseignements et votre expertise m'ont permis d'acquérir des connaissances précieuses. Votre disponibilité, votre patience et votre bienveillance ont été des atouts dans ma formation, et je vous remercie sincèrement.

À Jeanne, merci pour tout ce que tu m'as appris, pour avoir supporté mes bêtises avec patience, et d'avoir contribué à faire de ce semestre une expérience aussi enrichissante qu'agréable. Ton soutien et ta bonne humeur ont vraiment fait la différence.

À tous les techniciens, Émilie, JP, Ono, Maeva, Mylène, Franck, Maeva, JB, Lynda, Pierre, je tiens à vous remercier sincèrement pour votre aide précieuse et votre expertise tout au long de mes stages. En plus de votre professionnalisme et de votre disponibilité, vous avez su apporter une bonne humeur constante. Je suis reconnaissante d'avoir partagé ces moments avec vous.

A tous ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler,

À Laurie, Ines et Marion, un grand merci à vous, pour votre engagement. Votre travail a été essentiel au bon déroulement de chaque étape, et j'ai grandement apprécié votre efficacité et votre bonne humeur, même lors des moments les plus exigeants. Merci également pour les moments de rire partagés, qui ont rendu les gardes beaucoup plus agréables. Vous avez su créer une atmosphère conviviale, et je suis reconnaissante pour les liens d'amitié que nous avons noués.

Je remercie également tous ceux avec qui j'ai travaillé, pour leur soutien et leur collaboration tout au long de cette expérience.

À mes co-internes,

À Léonie, merci de me suivre dans chacun de mes délires. Ta joie de vivre et ta générosité font de toi une personne rare et précieuse. À Liam, le petit Lili, j'espère que nous partagerons encore de nombreux voyages tous les trois. En attendant, je vous souhaite un beau voyage, enrichissant et reposant !

À Wiame, ton écoute et tes conseils sont inestimables. Je ne me suis pas trompée il y a 4 ans en voulant absolument t'avoir comme co-interne. Merci pour ton soutien constant et ta précieuse amitié. Je te souhaite une belle réussite dans la carrière que tu entreprends.

À Capucine, merci pour le parfait équilibre entre tes moments de sagesse et de folie. J'ai hâte de te retrouver en stage et de continuer cette belle aventure ensemble.

À Coura, la sérénité par définition, je te souhaite une vie heureuse en Corse et de réaliser tous tes projets.

À Edouard, merci pour toutes les soirées passées ensemble, pour ta douceur et tes attentions.

À mes co-internes, les plus jeunes comme les plus âgés, merci pour votre soutien, vos partages d'expérience et tous les moments passés ensemble, qu'ils soient sérieux ou plus légers. Vous avez rendu ces années bien plus enrichissantes et supportables.

À Mathis, merci pour ta bonne humeur, ta curiosité sans limite, ta confiance et ton soutien inestimable. Merci d'être toujours partant pour nous soutenir dans nos projets !

À mes amis,

À Adam et Dylan, merci pour votre amitié inconditionnelle, qui perdure depuis dix ans. Quelle belle relation nous avons construite, et j'espère sincèrement qu'elle durera encore éternellement. Vous êtes des amis précieux, et je suis reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

À Manu, merci d'avoir toujours été présente lors de chaque moment important. Ta présence constante et ton soutien signifient énormément pour moi, et je suis profondément reconnaissante de pouvoir compter sur toi, à chaque étape. You can count on me.

À Julie, merci de m'accompagner dans tous mes défis sportifs ou professionnels. Ta présence, ton énergie et ton soutien constant rendent chaque aventure plus enrichissante et amusante.

À Julie-Anne, j'admire ta curiosité et tes nombreux engagements. Merci d'être toujours présente, ton soutien et ton implication signifient beaucoup pour moi.

À Manon, ta joie de vivre est contagieuse et ta force, même dans les moments les plus difficiles, m'impressionne. Merci d'être un véritable exemple de courage et de positivité.

À Rosine, merci de toujours nous accueillir avec tant d'amour et de générosité, et de partager avec nous des moments uniques. Ta créativité et ta chaleur rendent chaque instant passé à tes côtés spéciaux.

À Coline, merci pour ces voyages au bout du monde, des moments inoubliables qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire. J'espère vraiment en vivre d'autres à tes côtés. Sache que tu pourras toujours compter sur moi, peu importe où la vie nous mènera.

À Antho, tu m'inspires chaque jour, tant par tes réussites, ton attitude que par tes enseignements précieux. Je me sens chanceuse et heureuse de te compter parmi mes amis. Merci pour tout ce que tu fais pour moi, ton soutien et ta présence sont inestimables. J'ai hâte de connaître la suite de cette belle aventure.

À Lucas, tu es une personne véritablement inspirante, qui me pousse à être meilleure (notamment en œnologie !). Merci pour ta générosité sans limite, tant sur le plan personnel que professionnel.

À Jeanne, une amitié qui a commencé il y a bien longtemps et qui est loin de s'arrêter. Je t'admire à bien des égards, et je suis reconnaissante d'avoir une amie comme toi dans ma vie. Promis, je viens à Lisbonne très bientôt, et j'ai hâte de partager encore plein de moments inoubliables avec toi !

À PJ, je repense avec nostalgie à nos soirées philosophiques. J'espère vraiment pouvoir trouver plus de temps pour te revoir et partager à nouveau ces moments précieux. Tu me manques, et j'ai hâte que nos discussions reprennent là où nous les avons laissées.

À Carlo, merci pour tes précieux enseignements et ton accueil toujours chaleureux !

À mes amis Engie, Baudouin, Vikie, Khadija, Clara, Teddy, Sylvain, Morgane, Jade, Romain, Jérémy, Valentin, Romain, Hugo, Manon, Adrien, et à tous ceux qui ont compté de près comme de loin, un immense merci. Votre soutien, vos rires, vos conseils et votre présence ont été essentiels tout au long de ce parcours. Vous avez chacun, à votre manière, contribué à rendre ces moments inoubliables, et je suis profondément reconnaissante pour les amitiés sincères que nous partageons.

À mes amis de la faculté de pharmacie, Léa, Justine, Juliette, Marvin, Chloé, ainsi qu'à mes amis depuis la PACES, Emerick, Maxime et Pauline, merci pour votre soutien indéfectible tout au long de ce parcours. Vous avez rendu ces années d'études bien plus agréables et mémorables. Au-delà des études, vous êtes devenus des amis importants dans ma vie, et je suis heureuse de pouvoir continuer à partager cette belle amitié avec vous.

Au Zinc, merci de nous abreuver chaque semaine de votre bonne humeur et de créer une ambiance si chaleureuse. Un merci tout particulier à Yannick pour ton superbe cadeau de thèse, qui m'a profondément touchée. Vous faites de chaque moment passé chez vous une parenthèse agréable et enivrante.

À mes amis du tennis venus me soutenir, Alyssa, Blanche, Eve, Agathe et Florian.

À ma belle-famille,

À Anne et Hervé, merci de m'avoir toujours accueillie avec bienveillance et pour tous les moments que nous avons partagés ensemble. Votre générosité et votre soutien comptent beaucoup pour moi et je suis heureuse de faire partie de ces précieux instants en famille.

À Lucie et Greg, un immense merci pour votre accueil chaleureux, vos talents et surtout pour m'avoir fait confiance en me choisissant comme marraine de votre fille. C'est un honneur qui me touche profondément, et je suis ravie de faire partie de cette belle aventure avec vous.

À Jules, avec qui j'aime tant partager de bons moments. Tes passions, qu'elles soient sportives ou ludiques, sont toujours un plaisir à découvrir à tes côtés. J'ai hâte de continuer à profiter de tout ce qui te passionne et de passer encore de beaux moments ensemble.

À ma filleule, Victoire, j'ai tellement hâte d'apprendre à te connaître et de te transmettre tout ce que je peux. Te voir grandir et t'épanouir sera un immense bonheur, et sache que tu trouveras toujours une complice en moi, prête à partager tes aventures et tes découvertes.

À Antoine et Élise, j'espère vraiment avoir la chance de vous voir plus souvent à l'avenir. Ce serait un vrai plaisir de passer davantage de temps ensemble et de partager de beaux moments.

À ma famille,

À mes grands-parents maternels, merci pour votre curiosité, vos connaissances et le soutien que vous m'avez toujours apporté. Votre confiance et votre ouverture d'esprit comptent énormément pour moi. À mes grands-parents paternels, que j'ai eu malheureusement trop peu l'occasion de connaître, je tiens à vous remercier pour les valeurs que vous m'avez transmises et qui continuent de m'accompagner au quotidien.

À mes parents, il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer toute ma gratitude. Depuis toujours, vous m'avez offert bien plus qu'une éducation : vous m'avez transmis des valeurs profondes, celles qui forgent le caractère et guident dans les moments difficiles. Grâce à vous, j'ai appris à croire en moi, à me lancer dans mes projets avec confiance, en sachant que vous seriez toujours là pour me soutenir, peu importe le chemin que j'emprunte. Vous m'avez également accueillie avec une tolérance infinie, acceptant mes choix et ma personnalité avec bienveillance et amour. Votre présence constante, vos encouragements et votre amour inconditionnel m'ont permis de m'épanouir pleinement. Je vous aime profondément et je suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes frères, Antoine et Paul, que j'aime profondément, merci pour votre soutien indéfectible à chaque étape de ma vie. Antoine, ta diplomatie, ta générosité sans limites, ton discernement et ton attention envers les autres me touchent énormément, sans oublier nos débats toujours passionnants. Paul, ton humour inégalable, ta joie de vivre, nos moments de sport partagés et ta simplicité font de toi une personne précieuse. Vous êtes tous les deux des piliers dans ma vie, et sachez que je serai toujours là pour vous, avec tout mon amour.

À Angelika, tu es un vrai rayon de soleil, toujours partante pour tout. Merci pour ta bonne humeur et tout ce que tu apportes à notre famille. Tu es une personne précieuse.

À Magali, Fro, Valérian, Candice et Judith, merci pour votre soutien précieux à chaque étape de la vie, dans les moments de joie comme dans les épreuves plus difficiles. Votre présence et votre amour m'accompagnent toujours, et je vous aime profondément.

À Jeanne, qui chemine à mes côtés, j'ai hâte de voir tous nos projets se concrétiser, qu'ils soient petits ou ambitieux. Au docteur que tu es, j'admire non seulement ton professionnalisme, mais aussi ta capacité à accompagner les autres avec soin et dévouement. Te voir grandir en compétences et en confiance est une source de fierté, et je suis heureuse de pouvoir être à tes côtés dans cette belle aventure. Je t'aime profondément, et je suis heureuse d'évoluer avec toi.

À tous ceux que je n'ai pas mentionnés, mais qui ont beaucoup compté.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIÈRES	12
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	16
I. PRÉAMBULE	17
II. AVANT PROPOS.....	19
1. Transmission, prévalence et variétés de HPV.....	19
a. Structure du papillomavirus	19
b. Classification et tropisme.....	20
c. Cycle viral du HPV et expression et fonction des protéines virales	22
d. Les modes de transmission du HPV	25
e. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.....	26
f. Épidémiologie.....	29
g. Dépistage du HPV.....	31
h. Méthode de détection d'HPV	32
2. Fonction reproductive masculine	36
a. Description générale de l'appareil reproducteur masculin.....	36
b. Étape de la spermatogenèse	40
b.1. Principe	40
b.2 Anatomie du spermatozoïde.....	41
b.3 Régulation de la spermatogenèse	43
c. Anatomie et fonction des glandes post testiculaires.....	46
c.1. L'épididyme	46
c.2. Les glandes annexes	47
d. La capacitation	48
e. Interaction gamétique.....	49
3. Fertilité et infertilité du couple.....	51
a. Interrogatoire et bilan clinique du couple	54
a.1. L'interrogatoire	55
a.2. L'examen clinique.....	56

b. Examens complémentaires.....	57
b.1. Examen complémentaire chez la femme	57
b.2. Examen complémentaire chez l’homme	58
4. Les techniques d’aide médicale à la procréation	60
a. Insémination intra utérine.....	60
b. Fécondation in vitro	63
b.2. Ponction ovarienne et préparation du sperme	64
b.3. Mise en fécondation et culture embryonnaire	64
c. Chance de grossesse en AMP.....	65
III. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	71
1. Introduction.....	71
2. Matériel et méthode	71
3. Résultats	74
4. Discussion	88
5. Ouverture	96
6. Conclusion	98
BIBLIOGRAPHIE	100
ANNEXES	115
SERMENT DE GALIEN.....	117

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure du HPV	20
Figure 2 : Arbre phylogénétique des HPV	22
Figure 3: Cycle cellulaire du HPV	24
Figure 4 : Pathogenèse du cancer de l'utérus	27
Figure 5 : Mécanisme d'action de E6 et E7	29
Figure 6 : Taux standardisé monde d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes années.....	30
Figure 7 : HPV dans des cellules cervicales détectées par FISH.....	33
Figure 8 : Principe du test InnoLipa.....	35
Figure 9 : Composition de l'appareil reproducteur masculin	36
Figure 10 : Anatomie du testicule	37
Figure 11 : Coupe d'un testicule	39
Figure 12 : Spermatogenèse.....	41
Figure 13 : anatomie d'un spermatozoïde.....	43
Figure 14 : Axe hypothalamo-hypophysio-gonadotrophique	44
Figure 15 : Les étapes de l'interaction gamétique	50
Figure 16 : Méthode de préparation du sperme	62
Figure 17: Part des enfants nés après AMP en 2021.....	66
Figure 18 : Taux de grossesses échographique par tentative d'AMP selon le type d'AMP et l'origine des gamètes en 2021.....	67
Figure 19 : taux d'accouchements par tentative d'AMP selon le type d'AMP et l'origine des gamètes en 2021.....	68
Figure 20 : Stratégie de prise en charge du HPV des patients en AMP.....	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Association entre le HPV et les fausses couches	74
Tableau 2 : Association entre le HPV et les naissances prématurées	76
Tableau 3 : Association entre le HPV et les PROM/PPROM.....	78
Tableau 4 : Association entre le HPV et les paramètres spermatiques.....	80
Tableau 4 (suite) : Association entre le HPV et les paramètres spermatiques.....	81
Tableau 4 (suite) : Association entre le HPV et les paramètres spermatiques.....	82
Tableau 5 : Association entre le HPV et les résultats d'insémination intra utérine.....	84
Tableau 6 : Association entre le HPV et les résultats de FIV/ICSI	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique
AMP : Aide Médicale à la Procréation
ASA : Anticorps anti-spermatozoïdes
CCO : Complexe comulo-ovocytaire
CFA : Compte des follicules antraux
CIN : Néoplasie intra-épithéliale cervicale
CIS : Carcinome in situ
FIVc : Fécondation in vitro conventionnelle
FSH : Hormone folliculo-stimulante
hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
HPV : Papillomavirus humain
HPV-HR : Papillomavirus humain à haut risque
HPV-LR : Papillomavirus humain à bas risque
HPV +: HPV positive
HPV -: HPV negative
HSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade
IAD : Insémination artificielle avec donneur
ICSI : Micro-injection intracytoplasmique du spermatozoïde
IDF : Indice de fragmentation de l'ADN
IIU : Insémination intra utérine
IST : Infection sexuellement transmissible
LH : Hormone lutéinisante
LSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade
OMS : Organisme mondial de la santé
PCR : Polymerase Chain reaction
PV : Papillomavirus
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques
TSH : Thyroestimuline
VIH ; Virus de l'immunodéficience humain

I. PRÉAMBULE

L'infertilité représente une problématique majeure de santé publique. Un rapport récent de l'Organisation mondiale de la santé (1) (2023) révèle que cette problématique touche environ 17,5% de la population adulte mondiale, soit une personne sur six. Selon les critères de l'OMS, l'infertilité se définit par l'absence de conception après une période de plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans utilisation de contraception. Elle peut être d'origine féminine, masculine, ou une combinaison des deux. Cependant, dans 20 à 30% des cas (2), l'infertilité reste inexplicée, définie par l'incapacité à identifier une étiologie malgré des investigations diagnostiques étendues.

Parmi les hypothèses explorées pour expliquer l'infertilité inexplicée, l'implication des infections sexuellement transmissibles (IST) fait l'objet de recherches. Le papillomavirus humain (HPV), la principale IST, touche près de 80% des individus au cours de leur vie, hommes et femmes confondus. Cette infection engendre des répercussions socio-économiques significatives à l'échelle mondiale, avec des coûts associés à la prévention et au traitement des pathologies liées au HPV dépassant 8 milliards de dollars en 2010 (3). Sur ce coût total, la majorité a été consacrée au dépistage systématique et au suivi du cancer du col de l'utérus, puis au traitement des cancers associés (principalement cancer du col de l'utérus et cancer de l'oropharynx), une partie moindre étant allouée aux verrues génitales.

L'infection du HPV est principalement étudiée chez les femmes en raison de son rôle dans les néoplasmes intra-épithéliaux et les cancers cervicaux. Cependant, des études récentes suggèrent également un impact potentiel du HPV sur la fertilité féminine (4,5). L'impact sur la fertilité masculine demeure moins étudié. Les hommes peuvent transmettre le virus à leurs partenaires et être porteurs transitoires dans leur tractus génital. C'est pourquoi ceci soulève des préoccupations quant à l'impact potentiel du HPV sur la fertilité masculine.

Ce travail est préparatoire à une future étude prospective cas-témoins auprès des patients pris en charge en Aide Médicale à la Procréation (AMP) au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes. Cette recherche aura pour objectif de fournir de nouveaux éléments sur l'implication du HPV sur la fertilité.

Ce travail de thèse est une revue de littérature détaillée, intégrant les études pertinentes sur l'impact du HPV sur la fertilité féminine, la fertilité masculine et les résultats en Aide Médicale à la

Procréation. Les avant-propos abordent les généralités sur le papillomavirus, la fonction reproductive masculine, la fertilité et l'infertilité humaines, ainsi que les déterminants connus de ces processus et les solutions techniques proposées. Les avant-propos visent à contextualiser les connaissances actuelles et à donner les éléments clés pour comprendre les mécanismes par lesquels le HPV pourrait influencer la fertilité. Nous avons délibérément fait l'impasse sur la fonction reproductive féminine, car le projet d'étude se focalisera spécifiquement sur les effets du HPV sur les paramètres spermatiques et le développement embryonnaire dans le cadre de la prise en charge en AMP.

II. AVANT PROPOS

1. Transmission, prévalence et variétés de HPV

a. Structure du papillomavirus

Les papillomavirus sont des virus non enveloppés de petite taille, mesurant environ 60 nm, et dotés d'une capsidie composée de 72 capsomères à symétrie icosaédrique. Cette capsidie est formée de deux protéines, la protéine majeure L1 (55 kDa) et la protéine mineure L2 (72 kDa) (6). Le génome viral, un ADN double brin circulaire d'environ 8000 paires de bases, contient des séquences codant les protéines virales regroupées en régions E (pour Early) transcrit précocement et L (pour Late) transcrit plus tardivement. Les protéines virales sont appelées par la lettre E ou L suivi d'une numérotation (figure 1). La région E impliquée dans les premières étapes du cycle viral, code les protéines non structurales dites « précoces », tandis que la région L code les protéines de capsidie. Une région non codante appelée LCR (long control region) contient des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale (7). Les papillomavirus possèdent plusieurs promoteurs permettant la transcription des gènes viraux. Parmi ceux-ci, deux promoteurs sont bien décrits : les promoteurs précoces (p97 chez HPV16) et tardif (p670 chez HPV16).

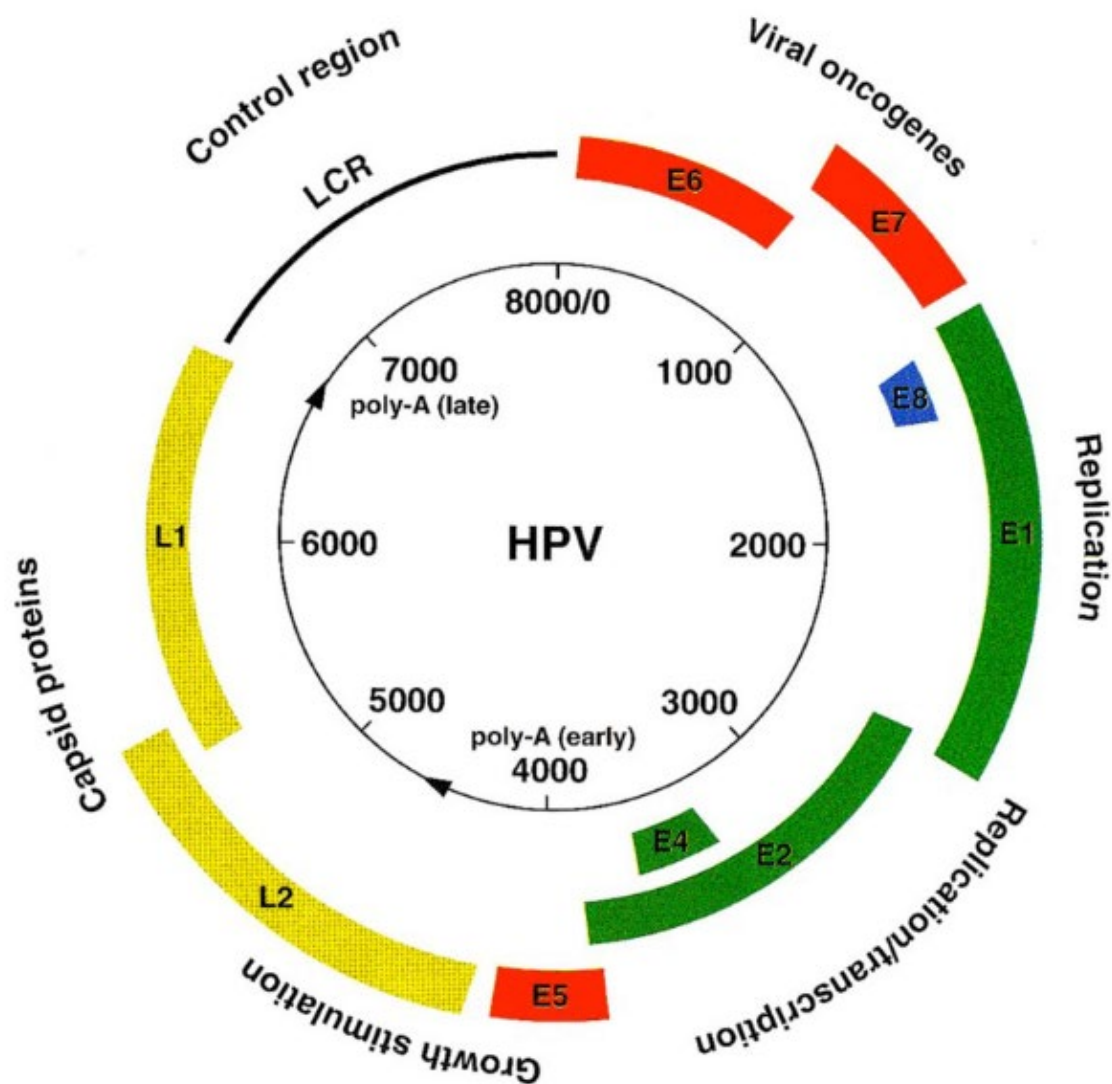


Figure 1: Structure du HPV

Antonishyn, Nick Anthony. *The Utility of HPV Typing and Relative Quantification of HPV-16 Transcripts for Monitoring HPV Vaccine Efficacy and Improving Colposcopy Triage of Women with Abnormal Cervical Cytology*. 2007. Faculty of Graduate Studies and Research, University of Regina, p7.

b. Classification et tropisme

Les papillomavirus (PV), appartenant à la famille des Papillomaviridae, forment une vaste famille de virus qui infectent les épithéliums de la peau et des muqueuses de l'Homme ainsi que de nombreuses espèces animales. Actuellement, 189 génotypes (8) de PV sont caractérisés et intégralement séquencés. Leur classification peut être basée sur leur : Séquence génomique, leur tropisme, et leur pouvoir oncogène.

Cette classification phylogénétique repose sur l'homologie de la séquence nucléotidique du gène L1, codant la protéine majeure de la capside, et distingue les PV en genres, espèces et variants (figure 2). Les diverses variétés de papillomavirus sont classifiées en espèces, numérotées séquentiellement, présentant une homologie d'au moins 70%. Ces espèces sont regroupées sous un même genre lorsque l'homologie de la séquence L1 dépasse 60% et sont identifiées par une lettre grecque déterminant le genre associé. Un variant correspond à une différence de la séquence du gène L1 de moins de 2%.

Les PV sont hautement spécifiques de leur hôte, avec peu d'exemples de transmission croisée entre espèces. Les Papillomavirus Humains (HPV), représentant 170 génotypes (9), sont spécifiques de l'Homme et appartiennent aux genres alpha, bêta, gamma, mu et nu.

Leur tropisme permet également de les classer. Au niveau cutané, les HPV des genres bêta, gamma, mu et nu prédominent. Au niveau des muqueuses, les HPV du genre alpha sont prédominants.

Seuls les HPV à tropisme muqueux sont classés selon leur potentiel oncogène. Les HPV à Bas Risque (HPV-LR), tels que HPV6 et HPV11, sont souvent liés à des lésions bénignes comme les condylomes acuminés, tandis que les HPV à Haut Risque (HPV-HR), ayant un pouvoir oncogène démontré comme HPV16 et HPV18, sont fréquemment associés à des cancers du col de l'utérus, du canal anal, et des voies aérodigestives supérieures (10).

Cette classification détaillée des HPV souligne la grande diversité de ces virus dans la santé humaine.

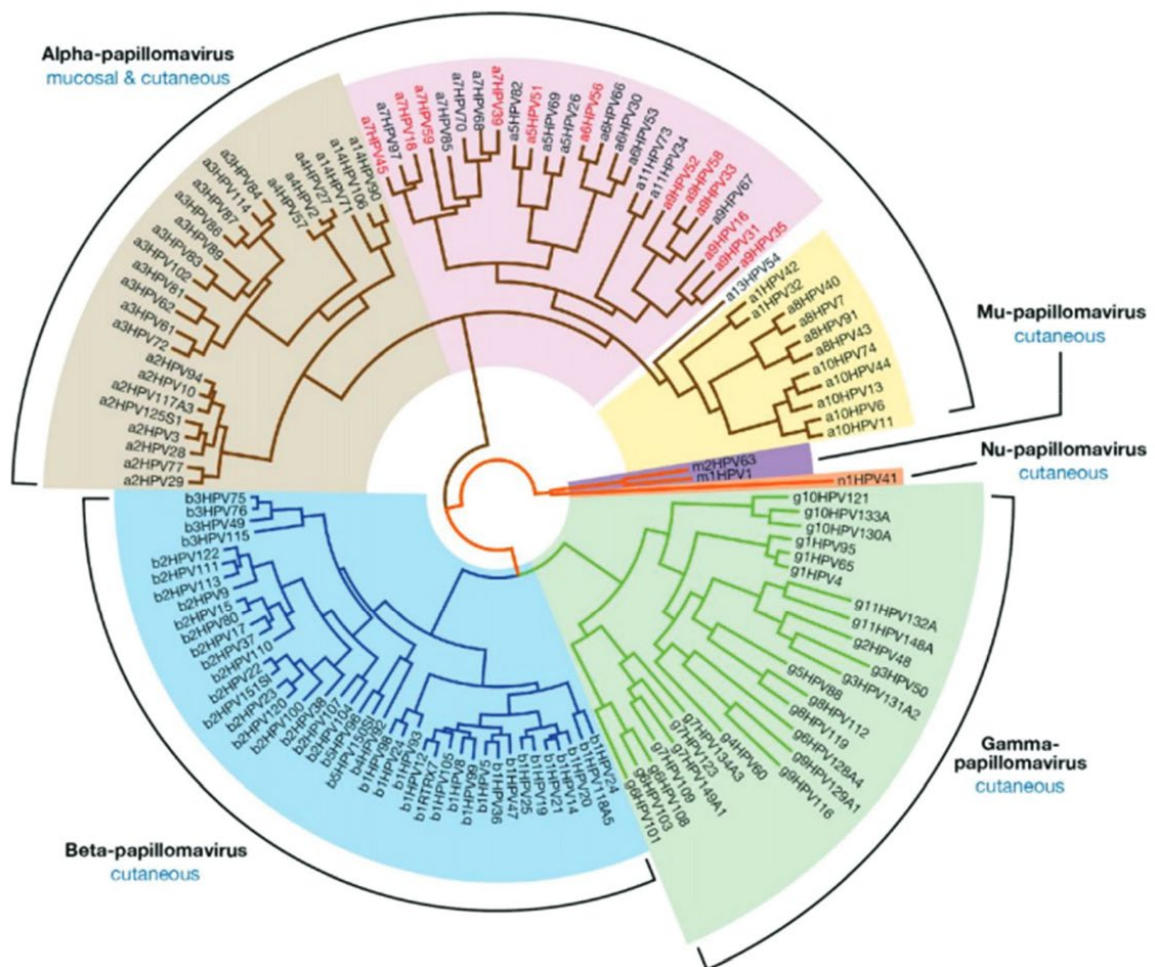


Figure 2 : Arbre phylogénétique des HPV
 Doorbar, John, et al. « Human Papillomavirus Molecular Biology and Disease Association ». *Reviews in Medical Virology*, vol. 25, no S1, mars 2015, p. 4

c. Cycle viral du HPV et expression et fonction des protéines virales

L'épiderme, constitué d'un épithélium squameux stratifié kératinisé organisé en plusieurs couches, est principalement composé de kératinocytes, qui représentent la majorité des cellules de l'épiderme (90 à 95%). Il contient également des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel. La régénération constante de l'épiderme provient des cellules souches situées dans la couche basale, la plus profonde de l'épithélium. Ces cellules souches subissent un processus de différenciation, évoluant progressivement en cornéocytes lors de leur migration vers la couche externe de l'épiderme.

Les papillomavirus humains parviennent aux cellules basales de l'épithélium du col utérin par le biais de microlésions (11). L'attachement des virus sur les cellules est encore peu décrit, il se ferait entre la protéine virale L1 et les héparanes sulfates (12) présents à la surface des cellules basales. L'attachement est suivi de l'entrée du virus dans les cellules par endocytose (13) (figure 3). La décapsidation est nécessaire avant que le génome viral n'entre dans le noyau, libérant le génome viral sous forme d'ADN circulaire extrachromosomique (appelé ADN épisomal). Le virus ne dispose pas des enzymes nécessaires pour sa réplication, dépendant donc des enzymes de la cellule hôte.

Le cycle viral, étroitement lié à la différenciation cellulaire, peut être divisé en deux phases distinctes :

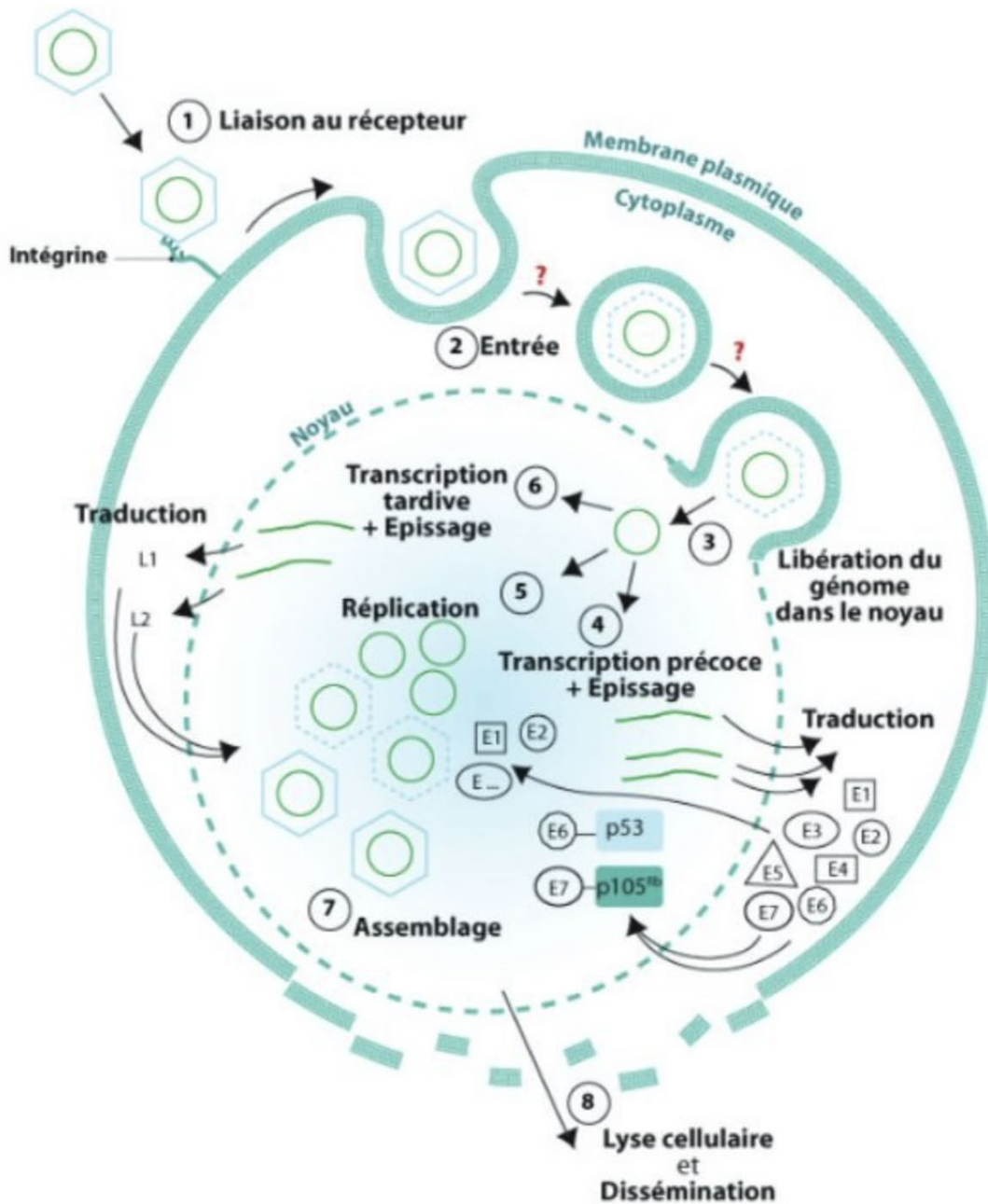


Figure 3: Cycle cellulaire du HPV

[Source : <https://xml.tremplin.ens-lyon.fr/exist/rest/db/rel/data-xhtml/Vie/HPV/ar01s04.xhtml>, consultée le 10/12/2023]

La première phase, non productive, se déroule dans les cellules basales et parabasales. La réplication de l'ADN viral se produit au rythme des divisions de la cellule hôte durant la phase S. La phase S est la période du cycle cellulaire où la réplication de l'ADN se produit, doublant le contenu en ADN de la cellule en préparation pour la division cellulaire. Lors de cette première phase la réplication est d'environ 50 à 100 copies par cellule (14).

La deuxième phase, productive, correspond à la formation de nouveaux virions et à leur libération avec les cellules qui desquament, 1 000 à 10 000 copies par cellule. Cette phase est étroitement dépendante de la différenciation des cellules épithéliales, à mesure que les cellules migrent vers la couche superficielle de l'épiderme, l'intensité de la réplication virale augmente. Cependant la différenciation des kératinocytes immatures entraîne une perte de leur capacité proliférative. Mais les HPV contournent cette limitation. Ils parviennent à réactiver la phase S du cycle cellulaire dans les cellules des couches spinesuses et granuleuses par l'expression des protéines virales.

Les protéines E1 et E2 coopèrent pour activer la réplication virale, tandis que les protéines E6 et E7, qualifiées d'oncogènes, entravent les fonctions régulatrices des gènes suppresseurs de tumeur p53 et pRb, favorisant ainsi la prolifération cellulaire. La protéine E7 (15) interagit avec la protéine pRb, un régulateur négatif du cycle cellulaire, maintenant les cellules en phase S de prolifération, tandis que la protéine E6 (16) prévient l'entrée en apoptose des cellules maintenues en phase S par la protéine E7. Durant la phase d'amplification du génome viral, les protéines E1 et E2, essentielles à la réplication, sont abondamment produites grâce à la stimulation du promoteur tardif (17).

Dans les cellules différenciées, les protéines structurales de la capsid, L1 et L2, sont exprimées et s'assemblent en une capsid majoritairement composée de L1 (18). La protéine E4 (19), exprimée à un stade tardif, facilite l'encapsidation du génome, la destruction des filaments de cytokératine et libère les virions. Les virions libérés ont la capacité de se propager au sein du même épithélium ou d'être transmis à un autre individu par contact direct.

d. Les modes de transmission du HPV

La transmission du virus HPV se produit principalement par contact des muqueuses ou de la peau, surtout pendant les rapports sexuels, qu'ils impliquent ou non une pénétration. Toutes les orientations sexuelles exposent chacun à un risque d'infection à HPV (20).

Bien que les préservatifs offrent une protection partielle contre l'infection à HPV, leur efficacité est limitée en raison de l'absence de couverture complète des parties génitales, laissant ainsi la possibilité de la présence potentielle du virus sur la plupart des zones anogénitales. A ce jour, seule la vaccination offre une protection efficace pour prévenir les complications sévères liées à HPV.

Le virus HPV, du fait de sa résistance à la dessiccation et à la chaleur, peut également être transmis par des contacts non sexuels, bien que cela soit moins fréquent. Cela peut se produire par le partage d'objets contaminés tels que vêtements et serviettes. La transmission verticale de la mère à l'enfant, que ce soit par voie transplacentaire ou lors de l'accouchement par voie basse est possible. Elle peut entraîner des manifestations chez l'enfant telles que des infections des voies respiratoires supérieures chez le nouveau-né, bien que ces infections soient généralement bénignes.

La transmission sexuelle du HPV prédomine, avec une contamination principalement pendant les rapports sexuels. Les hommes, porteurs d'HPV dans 20 à 70% des cas, jouent un rôle clé dans la transmission à la femme.

e. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

La persistance de l'infection par le HPV entraîne l'apparition d'anomalies cellulaires au niveau du col de l'utérus puis de lésions précancéreuses, qui peuvent soit être éliminées, soit évoluer en lésions cancéreuses. Le développement du cancer du col de l'utérus après une infection initiale est un processus progressif pouvant s'étendre sur 10 à 20 ans (figure 4).

Quel que soit le type de HPV en cause, la première infection passe souvent inaperçue. Après cette première exposition, la durée médiane de portage du virus est d'environ quinze mois au niveau du col de l'utérus et de douze mois au niveau de l'anus. Dans plus de 90% des cas (21), le portage du virus évolue vers une clairance virale.

Dans un faible pourcentage de cas, environ 10% (21), l'infection par le virus HPV peut persister sans provoquer initialement de changements cytologiques ou histologiques visibles. Cependant, cette infection peut évoluer pour donner lieu à des lésions histologiques précancéreuses connues sous le nom de lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade ou de bas grade (HSIL/LSIL).

Concernant le col de l'utérus, les lésions néoplasiques intra-épithéliales sont classées histologiquement en trois stades : CIN1, CIN2 et CIN3. Le chiffre correspond à l'atteinte respective d'un, deux et trois tiers de l'épithélium malpighien du col de l'utérus. Le stade CIN1 est considéré comme une lésion intra-épithéliale de bas grade (LSIL) sur le plan cytologique.

Le grade LSIL indique une infection HPV productive, associée à des cellules superficielles en cours de différenciation. Bien que ces lésions précancéreuses présentent un faible risque de progression vers le cancer, elles peuvent évoluer vers des stades plus avancés, tels que CIN2 et CIN3/CIS (carcinome in situ).

Les lésions de haut grade (HSIL) sont représentées par les stades CIN2 et CIN3/CIS au niveau cytologique. Le grade HSIL est caractérisé par des altérations cellulaires et tissulaires plus marquées. Ces lésions régressent moins fréquemment, et la probabilité qu'elles progressent vers un carcinome invasif est de 30 à 40%. En l'absence de régression, un cancer peut se développer quinze à vingt-cinq ans après l'infection initiale.

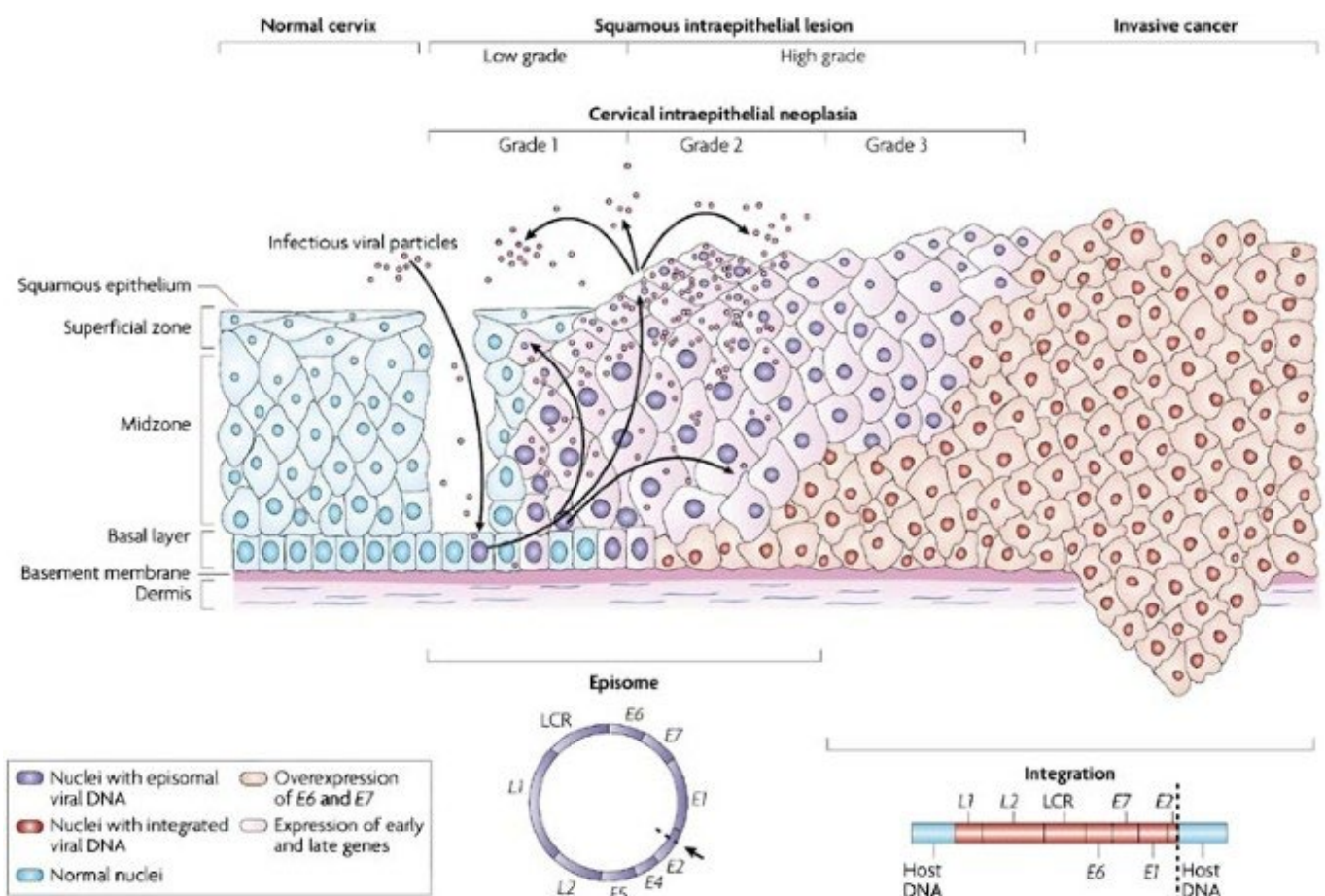


Figure 4 : Pathogenèse du cancer de l'utérus

Woodman, Ciaran B. J., et al. « The Natural History of Cervical HPV Infection: Unresolved Issues ». *Nature Reviews Cancer*, vol. 7, no 1, janvier 2007, p19

L'intégration du génome viral dans les chromosomes de la cellule hôte (22) perturbe les fonctions normales de régulation cellulaire, favorisant la transformation maligne des cellules infectées. Ce processus inclut notamment la linéarisation du génome viral (ADN intégré). En effet, pour que l'intégration se produise, le génome viral circulaire doit être ouvert, et cela se fait généralement entre les régions E2 et E4. Cette rupture entraîne une perte de l'expression des protéines E2 (23) et E4, qui sont normalement inhibitrices de l'expression de E6 et E7. L'absence de régulation par E2 et E4 conduit à une surexpression des protéines E6 et E7.

Les protéines E6 et E7 jouent des rôles essentiels dans la transformation cellulaire (figure 5) :

- **E6** : Inhibe l'apoptose en dégradant la protéine p53, un régulateur clé de la réponse au stress cellulaire (24).
- **E7** : Interfère avec la fonction de la protéine pRb (protéine du rétinoblastome), régulateur négatif du cycle cellulaire et pousse les cellules à entrer en phase S du cycle cellulaire de manière incontrôlée. E7 augmente également l'angiogenèse(25).

La surexpression de E6 et E7 entraîne une prolifération cellulaire excessive et anarchique, ainsi qu'une instabilité génomique accrue. Ces effets combinés favorisent l'immortalisation et la transformation maligne des cellules infectées.

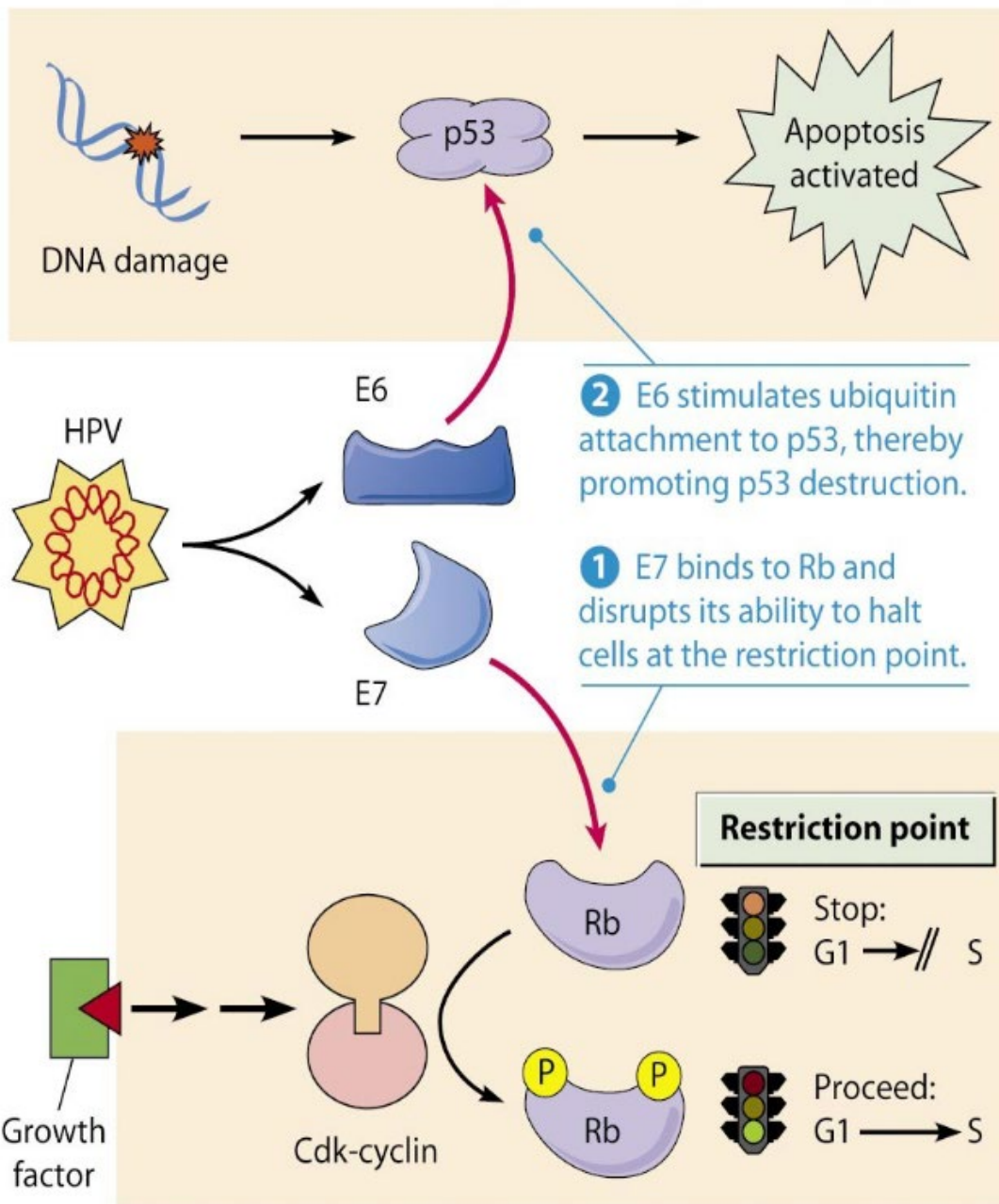


Figure 5 : Mécanisme d'action de E6 et E7

Kroumbi C. Dépistage et génotypage du papillomavirus humain dans la région de GUELMIM [Thèse : Médecine, en ligne]. Marrakech (Maroc) : Université Cadi Ayyad; 2020 [cité le 20 janv 2024]. Disponible: <https://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2020/these228-20.pdf>

f. Épidémiologie

En 2014, la probabilité d'une infection par le HPV était évaluée à 85% chez les femmes et 91% chez les hommes (26). 60% des primo-infections surviennent dans les cinq années suivant les premiers rapports sexuels. La prévalence élevée du HPV chez les hommes montre que, bien que

les conséquences graves touchent surtout les femmes, le HPV est également un problème masculin, car les hommes sont un réservoir important du virus.

Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus représente environ 600 000 nouveaux cas et 300 000 décès chaque année, faisant de ce cancer le deuxième plus fréquent chez les femmes en termes d'incidence (27). En France, le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus était de 3 159 cas en 2020, avec 1 117 décès l'année 2018 (28), ce qui en fait la 12ème cause de mortalité par cancer chez les femmes. Bien que l'incidence de ce cancer ait diminué depuis les années 1980 grâce au dépistage par frottis cervico-utérin, cette baisse a ralenti depuis les années 2000 (29) (figure 6). Cette stagnation peut s'expliquer par l'abaissement de l'âge du premier rapport sexuel, la protection partielle offerte par les préservatifs contre le HPV et de la diminution de son utilisation, et l'augmentation du nombre de partenaires sexuels.

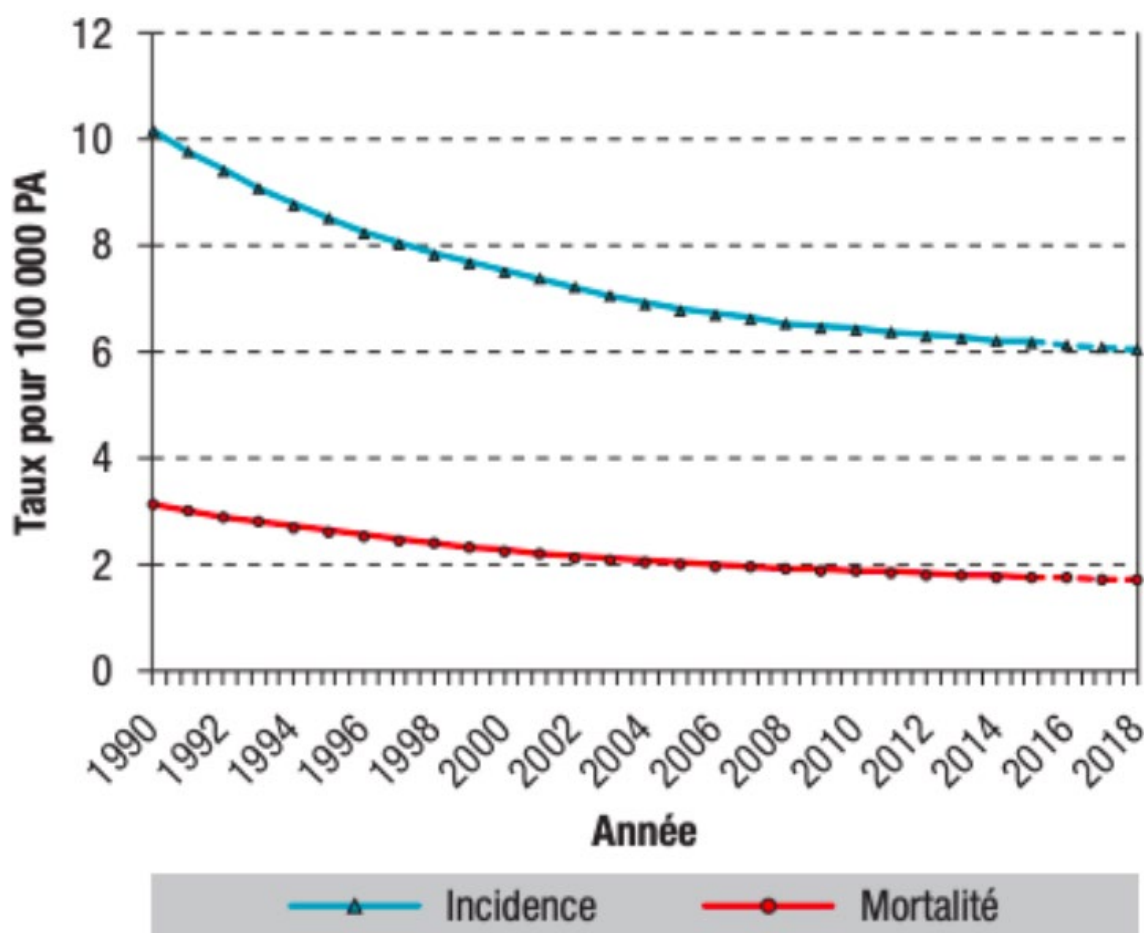


Figure 6 : Taux standardisé monde d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes années.

[Source : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>, consultée le 10/12/2023]

Le cancer de l'anus, dont l'incidence est en augmentation, est également fortement lié au HPV. Environ 2 000 cas sont diagnostiqués chaque année en France (30), dont 75 % chez les femmes. Il existe un risque accru pour les personnes vivant avec le VIH, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

L'étude multicentrique EDITH (31) en France a révélé que les HPV 16 et/ou 18 sont associés à 83 % des cas de cancers du col de l'utérus et à 64 % des lésions de haut grade (CIN 2/3). Pour le cancer du col de l'utérus, 100 % des cas sont dus à une infection par un HPV, et 90 % des cancers de l'anus sont également liés à ce virus. L'HPV est également lié au développement d'autres cancers (32) dans des proportions variables selon le type de cancer : 26 % des cancers du pénis, 22 % des cancers de la vulve et du vagin, et 34 % des cancers de l'oropharynx.

g. Dépistage du HPV

Le programme national de dépistage organisé (PNDO) du cancer du col de l'utérus, lancé en 2018, cible les femmes de 25 à 65 ans, incluant celles enceintes, ménopausées, et vaccinées ou non contre le HPV. Deux types de tests sont disponibles : l'examen cytologique et le test HPV-HR. Réalisés sur un prélèvement frottis cervico-utérin (FCU) ces tests visent à détecter les anomalies cellulaires ou la présence du virus HPV (20).

L'examen cytologique analyse les cellules cervicales au microscope pour détecter des lésions précancéreuses traitables, son interprétation anatomo-pathologique repose sur le système Bethesda (LSIL, HSIL, CIN1, CIN2, CIN3) (annexe1). L'examen cytologique offre une analyse morphologique des cellules, avec une sensibilité de 51 à 53% (33) pour détecter les lésions précancéreuses. De plus, il existe une variabilité inter opérateur de l'interprétation des résultats.

Le test HPV-HR est une méthode de détection moléculaire. Il identifie le virus dans les cellules cervicales, recherchant les types à haut risque associés aux anomalies cellulaires et aux cancers du col de l'utérus. Le test HPV offre une meilleure sensibilité que l'examen cytologique pour les lésions précancéreuses chez les femmes. Cependant, la spécificité (33) est moindre. Ce test n'est pas recommandé en première intention chez les femmes de moins de 30 ans en raison de la fréquence élevée des infections transitoires du HPV, ce qui pourrait conduire à un surdiagnostic

et à un surtraitement, potentiellement associés à des complications obstétricales lors de futures grossesses.

Pour les femmes de moins de 30 ans, le dépistage initial se fait par examen cytologique à intervalles d'un an car le portage asymptomatique du virus est élevé dans cette population. Puis un dépistage tous les trois ans est recommandé si les résultats sont normaux. En cas de résultat anormal, le test HPV-HR peut être réalisé sur le même prélèvement pour rechercher la présence de virus HPV à haut risque.

Après 30 ans, le test HPV-HR est recommandé en première intention. En cas de résultat négatif, un nouveau test est recommandé tous les 5 ans. En cas de résultat positif, le suivi adapté est déterminé par le médecin (annexe 2), incluant la colposcopie et, si nécessaire, une biopsie. Un résultat d'un FCU avec des cellules anormales doit être confirmé par une biopsie cervicale.

h. Méthode de détection d'HPV

Différents types de tests sont actuellement disponibles pour la détection du papillomavirus humain. La culture du HPV est complexe car elle nécessite des conditions spécifiques de différenciation des cellules épithéliales. La sérologie des oncoprotéines E6/E7 du HPV est de plus en plus recommandée pour la surveillance des cancers anaux et cervicaux, car ces protéines sont stables et corrélées avec la progression maligne, contrairement aux anticorps générés après une infection initiale qui sont transitoires. Toutefois, bien que ces tests montrent une sensibilité et une spécificité prometteuses, leur utilisation généralisée dans les programmes de dépistage n'est pas encore pleinement validée ni recommandée au niveau international.

Dans les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus, deux grands types de tests sont utilisés à partir de prélèvement du col de l'utérus :

A- Méthodes d'amplification du signal : utilisent des techniques d'hybridation. L'ADN cible dénaturé fixé sur des sondes marquées est utilisé, principalement ciblant la région L1 du génome du HPV. La réaction d'hybridation se produit si le virus est présent, visualisé par des réactions immunologiques.

1. Southern Blot : L'ADN est fragmenté, séparé sur un gel, puis transféré sur une membrane pour analyse par hybridation d'une sonde marquée par radioactivité ou fluorescence. Le Southern Blot permet de différencier les types d'HPV et de déterminer l'état physique de l'ADN viral (épissomal ou intégré) et l'intégration (34) du HPV est un marqueur de la progression du cancer. Cependant, cette technique est lourde, coûteuse, nécessitant une grande quantité d'ADN, et n'est pas adaptée à une utilisation en routine.
2. Hybridation in situ (HIS) : Réalisée sur des cellules ou des coupes de tissus fixées sur lame, cette technique détecte les génomes d'HPV et renseigne sur la position du virus (figure 7). Bien qu'elle permette de localiser précisément les génomes d'HPV dans les lésions au niveau du col utérin, elle présente des inconvénients tels qu'une sensibilité limitée à 20 copies virales par cellule et une complexité temporelle.

Ces deux méthodes sont actuellement moins utilisées au profit de la Polymerase Chain reaction (PCR).

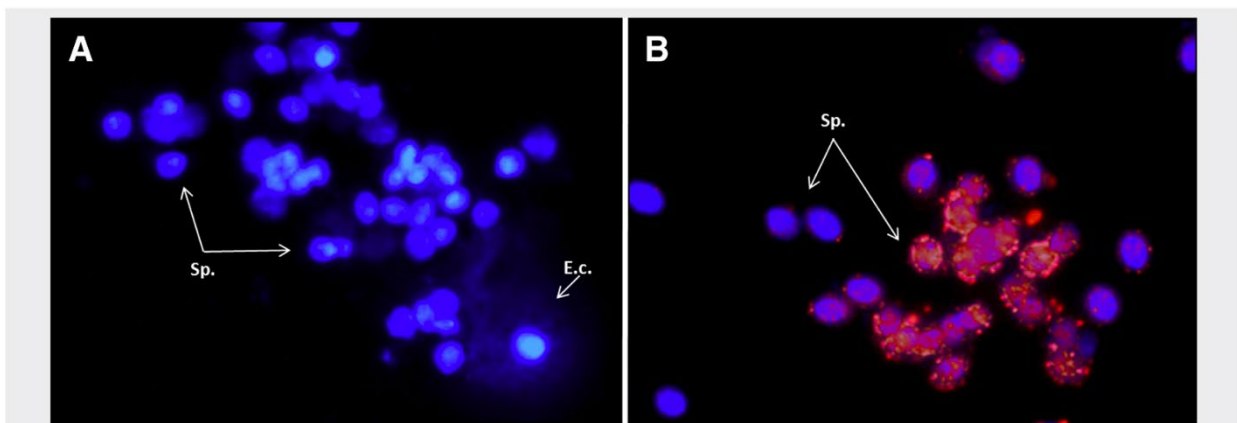


Figure 7 : HPV dans des cellules cervicales détectées par FISH (Hybridation in situ en fluorescence)
 A : négatif B : HPV sur des spermatozoïdes
 Garolla, Andrea, et al. « Spontaneous Fertility and in Vitro Fertilization Outcome: New Evidence of Human Papillomavirus Sperm Infection ». *Fertility and Sterility*, vol. 105, no 1, janvier 2016, p. 65-72.

B- Méthodes d'amplification de la cible : Utilisent des techniques d'amplification génique ou de PCR, nécessitant une faible quantité d'ADN cible. Ces techniques sont sensibles et relativement rapides, mais leur mise en œuvre requiert des automates coûteux et des techniciens formés. En raison de la diversité des génotypes du HPV, différents kits de PCR utilisent des amorces variées pour cibler et détecter des panels spécifiques de types de HPV.

La PCR multiplex est une technique permettant d'amplifier plusieurs séquences d'ADN cibles dans une même réaction en utilisant plusieurs paires d'amorces spécifiques. Les amorces MY09/MY11

et GP5+/GP6+ (35) sont couramment utilisées pour cibler le gène L1 du HPV, une région hautement conservée. Des sondes sont conçues pour s'hybrider à des séquences cibles spécifiques du génome du HPV correspondant à un ou plusieurs types de HPV. Par exemple, les sondes TaqMan, Molecular Beacon et Scorpion sont souvent employées, chacune étant marquée par des fluorophores et des quencheurs pour permettre la détection en temps réel des produits amplifiés. Cette méthode surveille en temps réel, cycle par cycle, la réaction d'amplification. Elle s'appuie sur l'utilisation de sondes marquées par un fluorochrome spécifiques à chaque type de HPV. Le cycle de quantification (Cq), déterminé à partir de la cinétique d'amplification, représente le nombre de cycles nécessaires pour que la fluorescence émise devienne significativement supérieure au bruit de fond. Le Cq est inversement proportionnel à la quantité d'ADN cible initialement présente dans un échantillon. La PCR multiplex offre des avantages considérables, tels qu'une efficacité de temps et de coût, une détection simultanée de multiples types de HPV, et une flexibilité pour inclure de nouveaux types de HPV. Toutefois, cette technique présente des limites, comme la complexité de la conception des amorces et la possibilité de sensibilité réduite due à la compétition entre les cibles.

Le test InnoLipa utilise une méthode d'hybridation inverse pour détecter et différencier plusieurs types de HPV simultanément (figure 8). Après l'extraction de l'ADN et l'amplification par PCR, ces amplifications doivent être suivies d'un génotypage c'est à dire d'une étape d'identification des types amplifiés. Les produits dénaturés sont hybridés avec des sondes spécifiques fixées sur une membrane, puis détectés par une réaction de coloration enzymatique. Les avantages du test InnoLipa incluent la capacité de différencier 32 génotypes, des HPV-HR et HPV-LR dans une seule réaction et une visualisation directe des résultats. Cependant, il peut être moins sensible et plus chronophage que certaines techniques de PCR, limité à la détection de certains HPV.

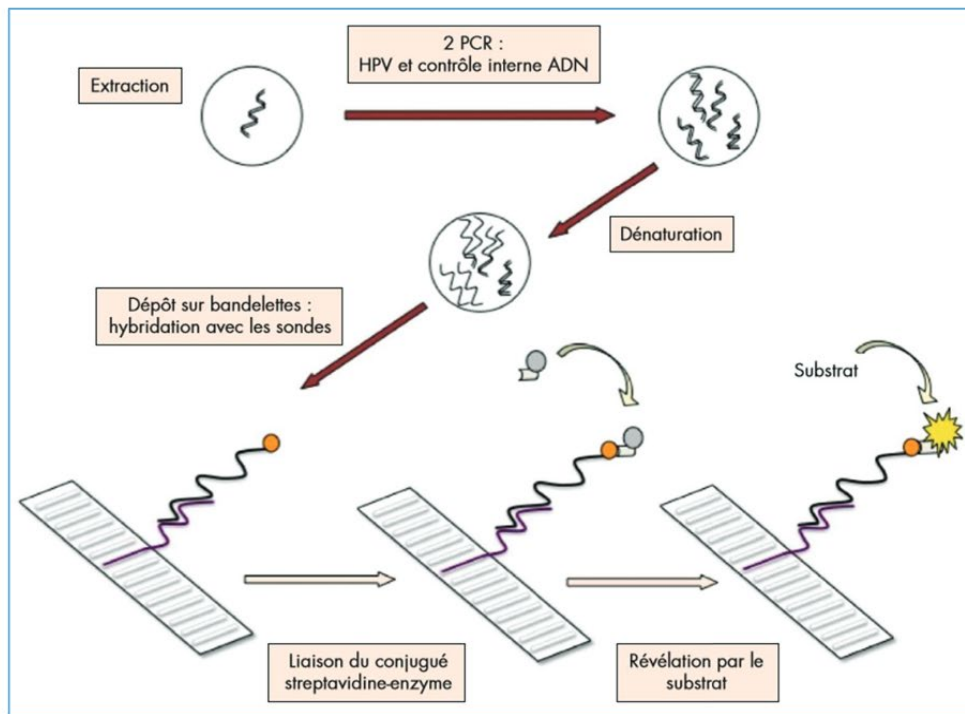


Figure 8 : Principe du test InnoLipa

[Source : https://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/mouffouk_sara/files/detection_mutations_connues_inconnues_202122, consultée le 12/01/2024]

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet de séquencer de manière exhaustive le matériel génétique viral, permettant une détection précise et complète de tous les types de HPV présents dans un échantillon. Le NGS identifie avec précision les génotypes de HPV et permet la détection des infections mixtes (différents génotype), la quantification relative des différents types de HPV, et la découverte de nouveaux génotypes. Toutefois, le NGS est associé à des coûts élevés et nécessite une expertise spécialisée en bio-informatique.

2. Fonction reproductive masculine

a. Description générale de l'appareil reproducteur masculin

Le système reproducteur masculin est composé de plusieurs parties anatomiques (figure 9). Le pénis et l'urètre sont des composants du système urinaire et reproducteur. Le scrotum, les testicules, l'épididyme, le canal déférent, les vésicules séminales et la prostate complètent l'appareil reproducteur de l'homme.

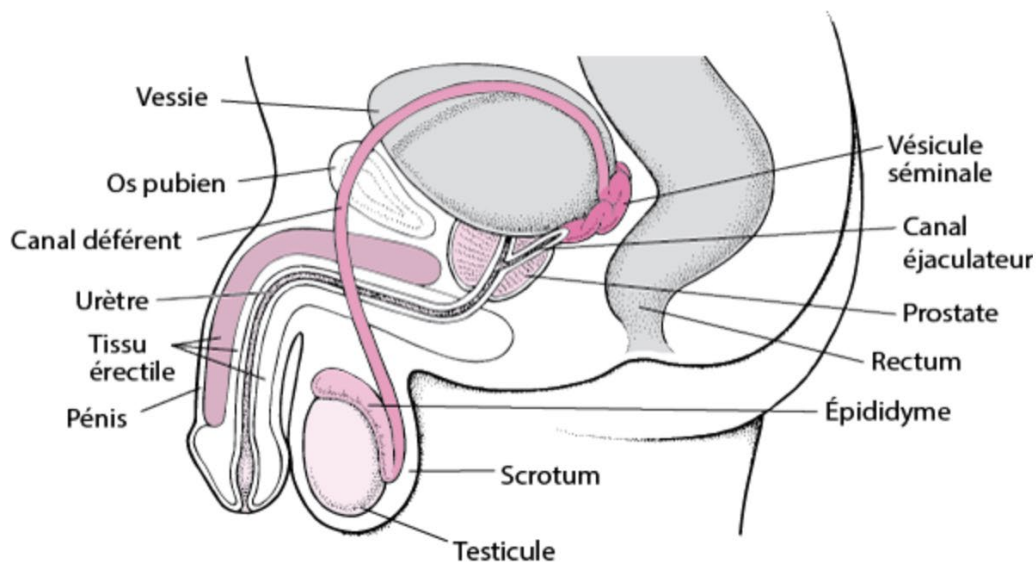


Figure 9 : Composition de l'appareil reproducteur masculin

[Source : <https://clemedicine.com/la-fonction-de-reproduction-chez-lhomme/>, consultée le 23/01/2024]

Anatomiquement, le pénis se divise en trois principales régions : la racine, le corps et le gland. La racine du pénis s'attache aux structures abdominales inférieures et aux os du bassin, fournissant un soutien structurel. Le corps du pénis contient deux corps caverneux et un corps spongieux. Les corps caverneux sont des structures cylindriques de tissus érectiles qui se remplissent de sang provoquant l'érection. Le corps spongieux, situé en dessous des corps caverneux, entoure l'urètre

pénien, le canal qui transporte l'urine et le sperme. Le corps spongieux s'élargit à son extrémité distale pour former le gland du pénis.

Le scrotum est un sac constitué d'une épaisse couche de peau qui entoure et protège les testicules. Il régule la température des testicules, essentielle pour la spermatogenèse, en permettant leur éloignement ou rapprochement du corps par les muscles crémastrs. Cette température est de 3 à 5°C inférieure à celle du corps. Localisés et suspendus dans le scrotum à l'extrémité du cordon spermatique, les testicules sont accompagnés de vaisseaux sanguins, le plexus pampiniforme et du canal déférent (figure 10).

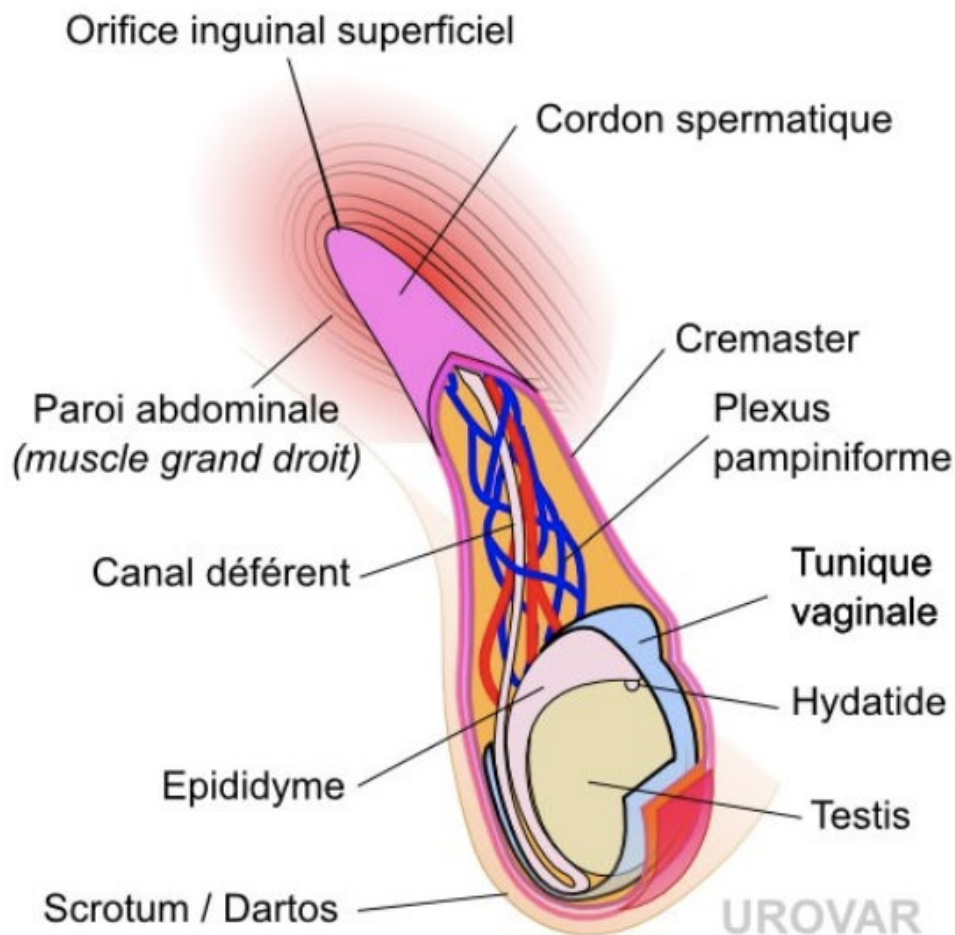


Figure 10 : Anatomie du testicule

[Source : <https://urovar.fr/traitements/interventions/365-orchidectomie>, consultée le 23/01/2024]

Les testicules, organes pairs, présentent une forme ovoïde asymétrique chez l'adulte. Chaque testicule mesure 4 à 5 cm de grand axe, environ 3 cm de petit axe, et a une épaisseur d'environ 2,5 cm. Ils sont enveloppés par une capsule fibreuse appelée albuginée. L'albuginée se prolonge pour former les septas qui cloisonnent partiellement la glande testiculaire. Ces septas délimitent environ 250 à 300 lobules par testicule (figure 11). Chaque lobule contient un à quatre tubules séminifères sont étroitement enroulés formant des anses. Les tubules séminifères sont connectés à un réseau de canaux, les tubules droits, qui convergent pour former le rete testis. Le tissu interstitiel entre les tubules comprend des vaisseaux sanguins et des îlots de cellules endocrines, principalement les cellules de Leydig. Les tubes séminifères sont le siège de la spermatogenèse.

Les testicules exercent un double rôle en tant que glandes, avec des fonctions exocrines et endocrines distinctes. La fonction exocrine des testicules est la spermatogenèse, un processus continu de production de spermatozoïdes qui commence à la puberté. La fonction endocrine des testicules consiste en la sécrétion d'androgènes, principalement la testostérone. Cette hormone est produite par les cellules de Leydig, localisées dans le tissu interstitiel entre les tubules séminifères. La testostérone régule la croissance et le développement des organes du système reproducteur masculin, tels que la prostate et les vésicules séminales. Elle permet également le développement des caractères sexuels secondaires masculins à la puberté. En outre, la testostérone influence la libido et est essentielle à la maturation complète des spermatozoïdes.

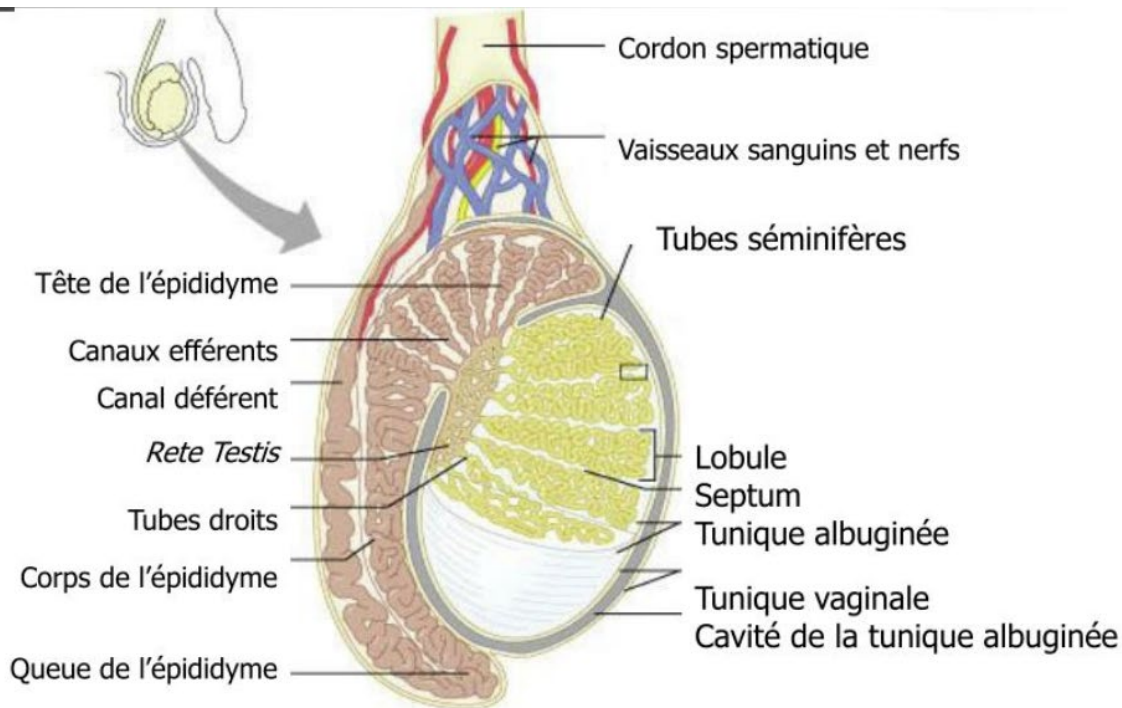


Figure 11 : Coupe d'un testicule

[Source : <https://www.slideserve.com/iorwen/production-et-transport-des-spermatozoïdes>, consultée le 23/01/2024]

Les tubes séminifères, siège de la production des spermatozoïdes, s'abouchent dans le rete testis qui lui-même donne suite à une série de tubes appelés canaux efférents. Les spermatozoïdes sortent donc du testicule. Ces canaux pénètrent la capsule fibreuse dans la région de la tête de l'épididyme, où ils se déversent dans le canal épидидymaire, formant ainsi la tête de l'épididyme. Le canal épидидymaire enroulé, qui se déroule sur environ 6 mètres, présente macroscopiquement une tête étroite, suivie d'un corps anatomiquement plus large, et enfin d'une queue où la majorité des spermatozoïdes est stockée entre deux éjaculations. Chaque testicule est associé à un épидидyme situé à l'arrière.

Les canaux déférents, prolongeant la queue de l'épididyme, remontent avec les vaisseaux et les nerfs testiculaires pour former le cordon spermatique. Par la suite, ils traversent le canal inguinal avant d'atteindre la base de la prostate. Enveloppés d'une épaisse tunique musculaire, ces canaux présentent des contractions qui facilitent le déplacement des spermatozoïdes lors de l'éjaculation. Les canaux déférents poursuivent leur trajet à travers la partie postérieure de la prostate puis des vésicules séminales. Dans la partie terminale, chaque canal déférent s'unit avec une vésicule séminale pour former le canal éjaculateur. Ce dernier s'abouche dans l'urètre prostatique. C'est dans l'urètre que les glandes de Cowper (ou glandes bulbo-urétrales), situées juste en dessous de

la prostate, ajoutent un liquide clair et muqueux au sperme. Finalement, les spermatozoïdes, maintenant mélangés au liquide des vésicules séminales, de la prostate et des glandes de Cowper, sont transportés à travers l'urètre jusqu'à être éjaculés.

b. Étape de la spermatogenèse

b.1. Principe

Chez l'homme, la spermatogenèse démarre à la puberté et se poursuit tout au long de la vie adulte. Elle a pour objectif de transformer les cellules germinales diploïdes, appelées spermatogonies, en gamètes haploïdes, les spermatozoïdes. La spermatogenèse se déroule dans les tubes séminifères et dure environ 72 jours. Elle comprend deux phases distinctes, la spermatocytogenèse et la spermiogenèse (figure 12).

La spermatocytogenèse a une durée de 49 jours environ. Elle commence par des divisions mitotiques des spermatogonies, qui peuvent être de types A (souches) ou B (différenciées). Les spermatogonies de type B se transforment en spermatocytes primaires par mitose. Ces spermatocytes primaires subissent alors la première division de méiose, réduisant leur nombre de chromosomes à la moitié et formant ainsi des spermatocytes secondaires haploïdes. Ces spermatocytes secondaires subissent à leur tour une deuxième division de méiose avec la séparation des chromatides sœurs, produisant quatre spermatides haploïdes à partir de chaque spermatocyte primaire. Les spermatides sont encore largement immatures et nécessitent une phase de maturation supplémentaire, la spermiogenèse.

La spermiogenèse dure environ 23 jours. Elle est la phase de maturation des spermatides en spermatozoïdes, passant de cellules rondes à allongées. Elle comprend des modifications morphologiques majeures. L'acrosome se forme à partir de l'appareil de Golgi, le noyau subit une condensation et un allongement avec le remplacement des protéines d'histone par les protamines. De plus, le flagelle s'allonge et le cytoplasme est éliminé. Les spermatozoïdes qui se détachent de l'épithélium séminifère sont immatures et immobiles. Ils vont acquérir leur maturation nucléocytoplasmique et leur capacité de mobilité lors du transit épидidymaire de 3 à 8 jours.

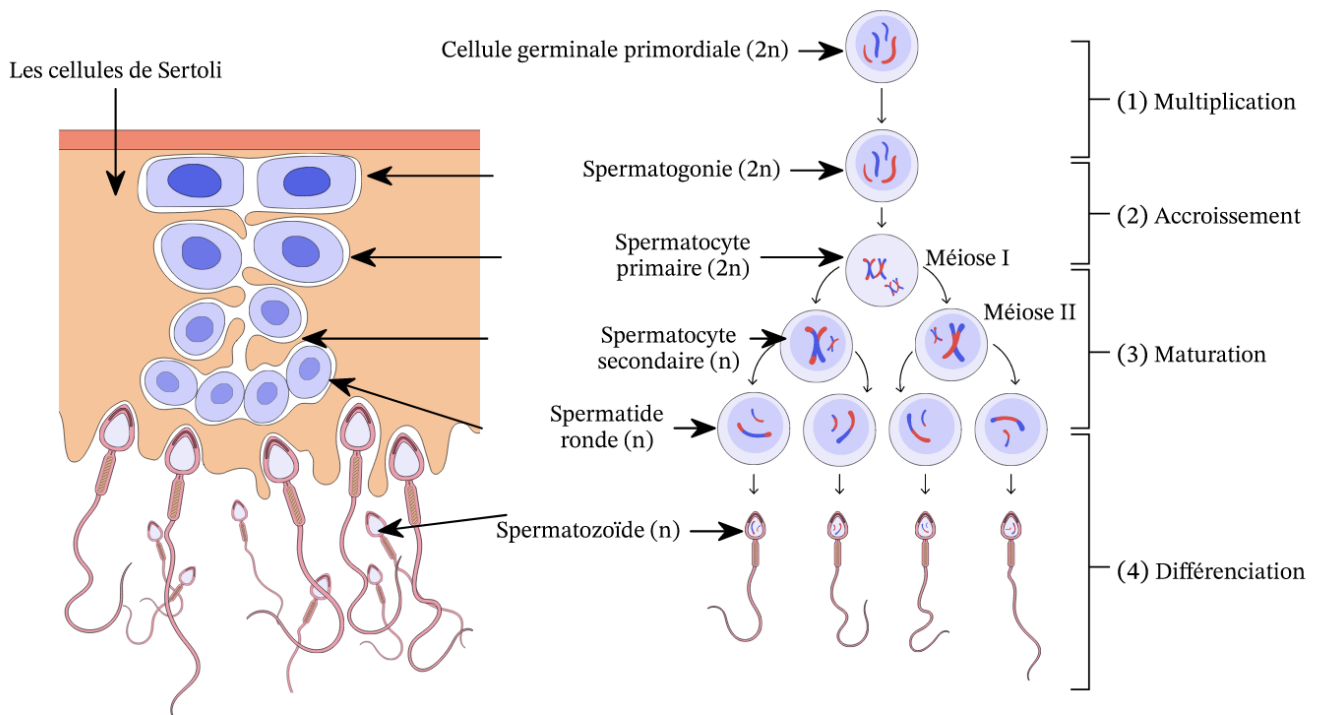


Figure 12 : Spermatogenèse

[Source : <https://www.nagwa.com/fr/explainers/525185982150/>, consultée le 06/01/2024]

b.2 Anatomie du spermatozoïde

Le spermatozoïde est une cellule mobile qui est capable d'atteindre le gamète féminin au travers des voies génitales féminines. La structure anatomique du spermatozoïde comprend trois parties principales : la tête, la pièce intermédiaire, et le flagelle (figure 13). La cellule entière, mesurant environ soixante micromètres de longueur, est enveloppée par la membrane plasmique.

La tête du spermatozoïde renferme le génome haploïde masculin. Elle adopte une forme ovale et aplatie sur les deux tiers antérieurs, avec un tiers postérieur arrondi rappelant une silhouette en forme de poire. Ses principales structures comprennent la membrane plasmique, l'acrosome, le noyau, et la cape post-acrosomique. Le noyau présente une chromatine très condensée grâce aux protamines, protéines nucléaires, qui se fixent dans les rainures de la double hélice de l'ADN. Chaque protamine est reliée à la suivante par des liaisons disulfures. La tête du spermatozoïde est extrêmement compactée ce qui permet une protection contre les agressions externes, tout en limitant ses capacités de réplication et de transcription. L'acrosome est une vésicule aplatie qui

recouvre les deux tiers antérieurs du noyau. L'acrosome renferme des enzymes hydrolytiques essentielles telles que l'hyaluronidase et la neuraminidase, qui sont libérées lors de la réaction acrosomique pour faciliter la pénétration à travers le cumulus ovocytaire puis la zone pellucide de l'ovocyte. Le segment équatorial, situé entre la membrane plasmique et la membrane interne acrosomique, et la région post-acrosomique interviennent dans la fusion avec la membrane de l'ovocyte lors du processus de fécondation.

La pièce intermédiaire présente l'axonème issu du centriole distal entouré de neuf colonnes segmentées, elles-mêmes entourées d'un manchon mitochondrial en forme de spirale. La propulsion du spermatozoïde est assurée grâce à l'énergie fournie par les mitochondries. Elles produisent de l'ATP à partir de substrats énergétiques comme la L-carnitine, le glucose et le fructose. Ce manchon mitochondrial permet ainsi la conversion de l'énergie biochimique en énergie mécanique, indispensable à la mobilité du spermatozoïde. Tandis que le centriole est impliqué dans l'organisation du fuseau mitotique lors de la première division cellulaire, il est conservé pendant la fécondation pour cette raison.

Le flagelle s'affine jusqu'à l'extrémité : de la pièce principale à la pièce terminale. La pièce principale, la plus longue, est constituée de l'axonème et des neuf doublets de fibres denses. Enfin, la pièce terminale est uniquement formée de l'axonème, assurant la continuité de la structure du flagelle.

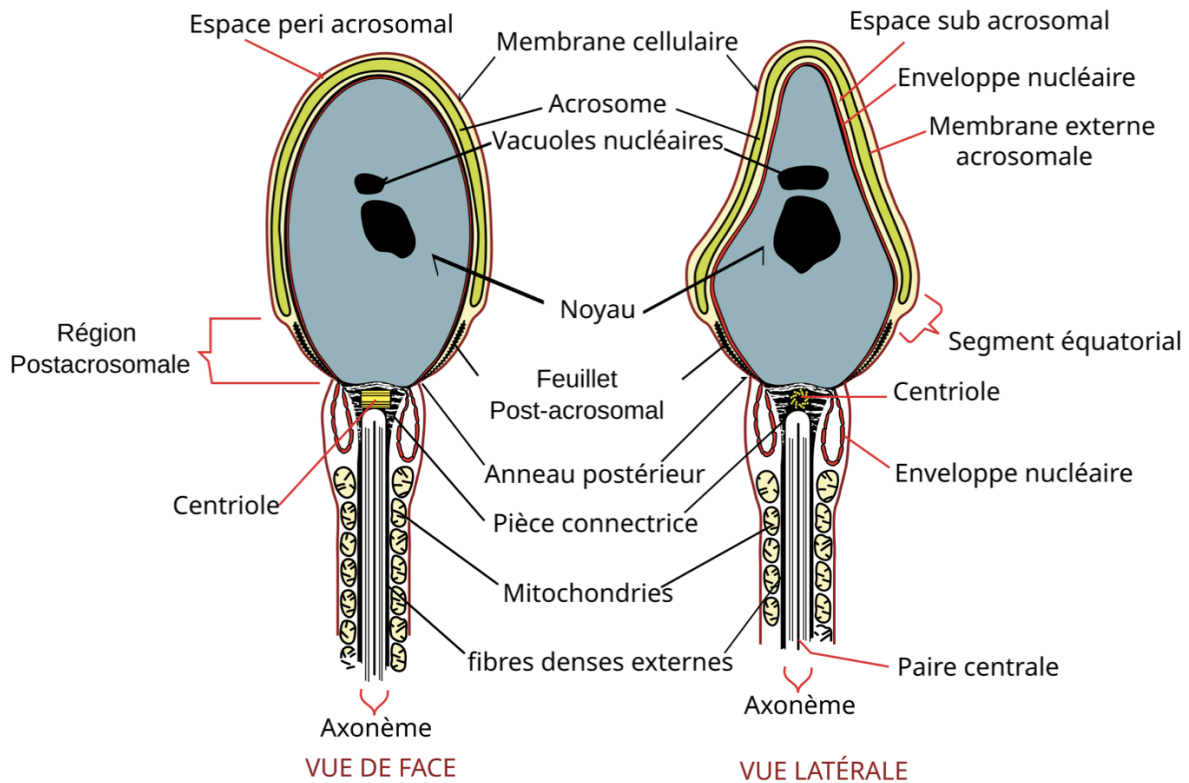
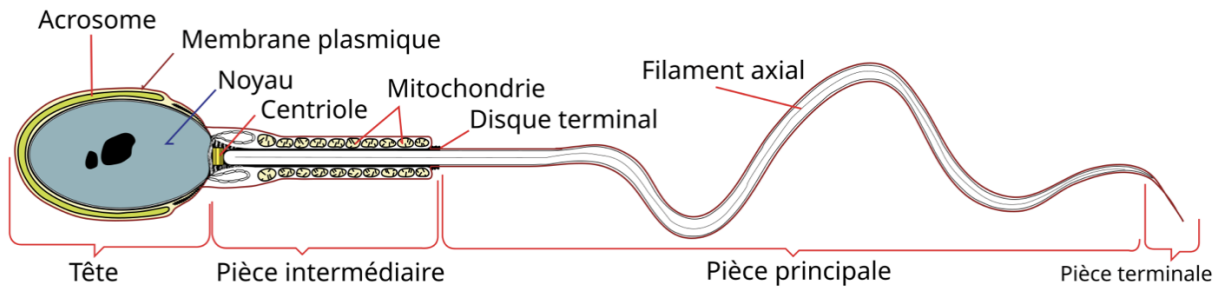


Figure 13 : Anatomie d'un spermatozoïde

[Source : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_diagram_of_a_human_spermatozoa_fr.svg, consultée le 06/01/2024]

b.3 Régulation de la spermatogénèse

La spermatogénèse est principalement régulée par l'axe Hypothalamo-hypophysaire. Cependant les composants tubulaires, périlitubulaires et interstitiels interviennent également via des sécrétions paracrines.

Principe de la régulation physiologique de l'axe gonadotrope mâle

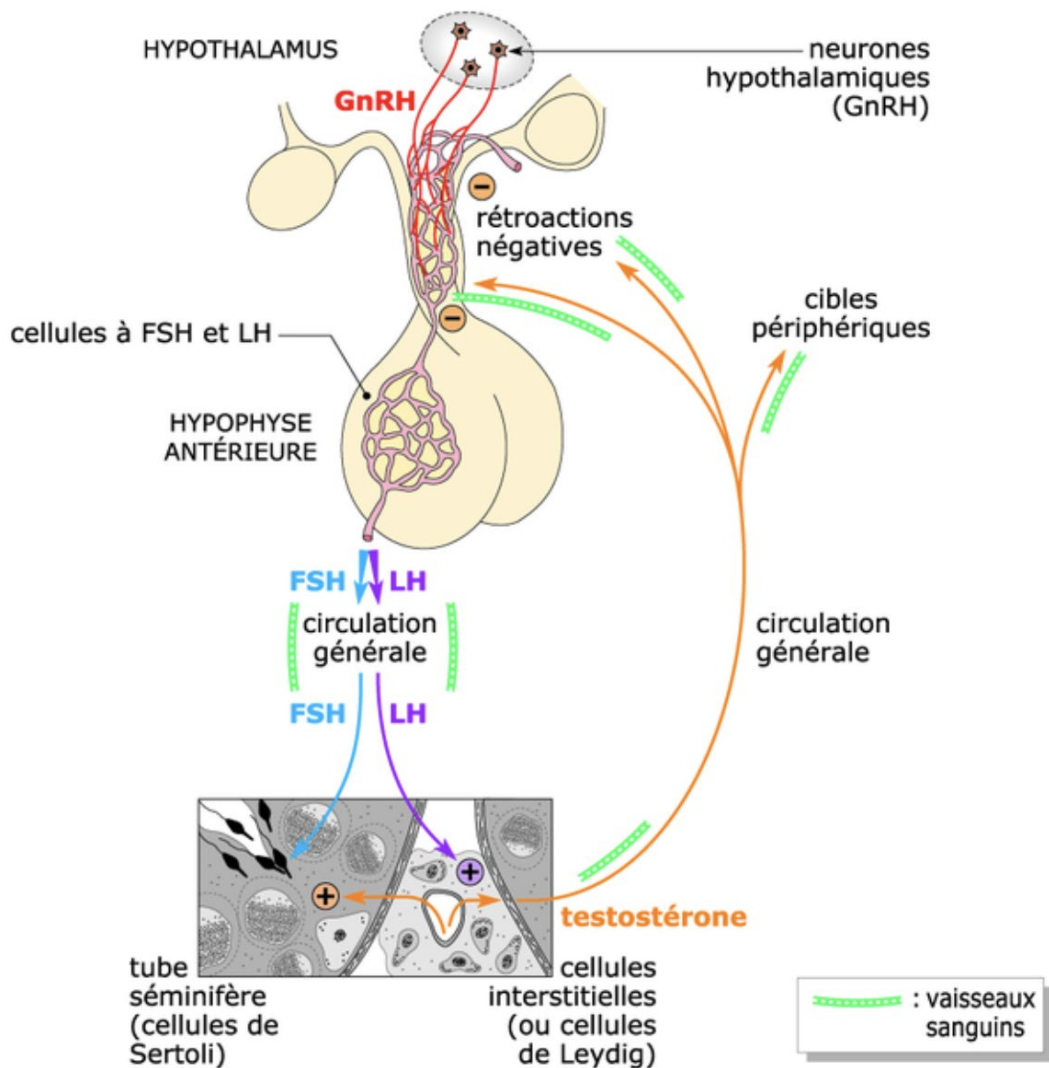


Figure 14 : Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrophique

[Source : https://www.assistancescolaire.com/enseignant/lycee/ressources/base-documentaire-en-svt/la-regulation-physiologique-de-l-axe-hypothalamo-hypophysaire-t_204i04, consulté le 15/01/2024]

La régulation de la spermatogenèse par l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH) (figure 14) est principalement médiée par la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante). L'axe HH commence dans l'hypothalamus, où les neurones sécrètent la GnRH (gonadotropin-releasing hormone). La GnRH stimule les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse à sécréter la FSH et la LH en réponse aux fluctuations pulsatiles de la GnRH. La FSH se lie à des récepteurs spécifiques situés sur les cellules de Sertoli des tubules séminifères. Sous l'influence de la FSH, les cellules de Sertoli stimulent la multiplication des spermatogonies. En retour, les cellules de

Sertoli régulent la sécrétion de FSH en synthétisant de l'inhibine et de l'activine. Parallèlement, la LH agit sur les cellules de Leydig. Les cellules de Leydig synthétisent et sécrètent des androgènes, la testostérone. Cette testostérone, en retour, freine la synthèse de LH, maintenant ainsi un équilibre entre la stimulation des testicules par les gonadotrophines et leur réponse.

Localement, les cellules de Sertoli agissent comme le régulateur principal de la spermatogenèse. En plus de leur stimulation par la FSH, elles sont influencées par des signaux paracrines, notamment la testostérone mais aussi d'autres facteurs.

La testostérone intra testiculaire stimule la spermatogenèse via le récepteur nucléaire aux androgènes (RA) exprimé par les cellules de Sertoli. Elle augmente la prolifération des cellules de Sertoli et régule l'expression de gènes spécifiques, favorisant la production de protéines telles que l'inhibine B, l'androgen-binding protein (ABP) et la transferrine, essentielles à la nutrition des spermatozoïdes en développement. L'ABP se lie à la testostérone, maintenant des niveaux élevés de cette hormone à proximité des cellules germinales, optimisant ainsi leur développement et maturation.

Les cellules de Sertoli produisent également le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) qui favorisent la prolifération et la différenciation des cellules germinales. La vitamine A, sécrétée par les cellules de Sertoli, favorise la différenciation des spermatogonies et leur entrée en méiose. Et elles produisent des interleukines (comme IL-1 et IL-6), le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et des prostaglandines, qui ont des effets immunomodulateurs.

Parallèlement à la testostérone, d'autres facteurs paracrines régulent les cellules de Sertoli. Les cytokines, tels que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1 (IL-1), les facteurs de croissance comme le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), ainsi que les prostaglandines, modulent l'activité des cellules de Sertoli, optimisant la spermatogenèse, la différenciation cellulaire et la réponse immunitaire locale. Les cellules germinales exercent également une action paracrine sur les cellules de Sertoli via la sécrétion de facteurs de croissance comme l'épidermal growth factor (EGF) et le TGF β . De plus, les cellules péri-tubulaires sécrètent le P-Mod-S, qui active la production d'ABP par les cellules de Sertoli.

c. Anatomie et fonction des glandes post testiculaires

c.1. L'épididyme

L'épididyme est entouré de l'albuginée épидидymaire et se caractérise par un épithélium pseudostratifié cilié doté de nombreuses microvillosités et une paroi. Il permet la maturation des spermatozoïdes, à savoir l'acquisition de leur pouvoir fécondant. Des modifications biochimiques et structurelles se produisent pour conférer aux spermatozoïdes une mobilité améliorée, la reconnaissance et la fixation à la zone pellucide de l'ovocyte.

Les spermatozoïdes subissent des changements morphologiques, notamment une réduction de la taille de la tête spermatique. Cette réduction est principalement due à la perte aqueuse et à la compaction du noyau spermatique permise par le remplacement des histones par des ponts disulfures de protamine. L'épididyme absorbe une grande partie du liquide provenant du rete-testis, ce qui permet une concentration efficace des spermatozoïdes. Ceci favorise l'acquisition d'une mobilité rectiligne optimale lors des mouvements flagellaires. De plus, l'accentuation de la compaction du noyau spermatique participe à la réduction générale de la taille de la tête de la cellule mais aussi à la protection de l'intégrité du matériel génétique paternel contre des agresseurs physiques ou chimiques potentiels.

Au niveau de la membrane plasmique, les spermatozoïdes subissent des modifications pendant leur transit dans l'épididyme. Ces ajustements incluent des changements dans la composition protéique et lipidique, avec des processus de protéolyse et des modifications biochimiques post-traductionnelles qui modifient la fluidité membranaire. La perte de 40% des phospholipides et l'efflux de cholestérol renforcent cette fluidité membranaire, favorisant la perméabilité et l'influx d'ions calciques nécessaires pour les étapes de capacitation et de réaction acrosomique ultérieures. Il existe au sein de l'épididyme un processus de sélection des spermatozoïdes les plus aptes à la fécondation et de l'élimination des spermatozoïdes présentant des morphologies aberrantes par les macrophages, la spermatophagie.

Sur le plan métabolique, l'épididyme fournit des substrats énergétiques tels que l'inositol, pour maintenir la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes. La glycosylation des protéines de surface des spermatozoïdes permet la reconnaissance cellulaire et la liaison ultérieure à l'ovule. Ayant perdu l'essentiel de leur cytoplasme, les spermatozoïdes ne possèdent plus les réserves cytoplasmiques en enzymes cytosoliques, ce qui les prive de la capacité de faire face aux situations

de stress. L'épididyme doit donc également assurer la protection des spermatozoïdes durant leur transit. De plus, l'épididyme produit des facteurs de décapacitation afin de prévenir une réaction acrosomique prématurée chez les spermatozoïdes.

c.2. Les glandes annexes

Les glandes annexes comprennent la prostate, les vésicules séminales et les glandes de Cowper. Ces organes sont responsables de la sécrétion prépondérante de la fraction liquide (plasma séminal) de l'éjaculat.

- a) Les vésicules séminales produisent la majorité du liquide séminal, environ 65 %, et cette production est régulée par les androgènes s'intensifie lors des contractions musculaires pendant l'éjaculation. Elles fournissent aux spermatozoïdes l'énergie nécessaire sous forme de fructose, glucose et acides aminés, pour leur mobilité. Les vésicules séminales produisent des prostaglandines qui modulent la contractilité des muscles lisses du tractus génital féminin, facilitant le mouvement des spermatozoïdes à travers le col de l'utérus. Elles permettent également la coagulation du sperme immédiatement après l'éjaculation grâce à la séménogéline et à la fibronectine. La sphingomyéline stabilise les membranes des spermatozoïdes. Elles sécrètent également des antioxydants comme la vitamine C et le glutathion, protégeant les spermatozoïdes contre les dommages oxydatifs. De plus, elles contribuent à l'alcalinité du plasma séminal (pH de 7,2 à 8,0), neutralisant l'acidité du vagin et assurant un environnement optimal pour les spermatozoïdes.
- b) La prostate sécrète environ 30 % du liquide séminal. Ces sécrétions, régulées par les androgènes, contiennent des substances nutritives telles que le citrate, la spermine et la spermidine. Elle produit également des enzymes comme le PSA (antigène prostatique spécifique), la PAP (phosphatase acide prostatique) et le pepsinogène C, qui dissolvent le coagulum formé après l'éjaculation, favorisant ainsi la survie et la mobilité des spermatozoïdes. Le zinc présent agit comme cofacteur ou inhibiteur dans ce processus. Le citrate aide à maintenir le pH légèrement alcalin du plasma séminal, agissant comme tampon.

- c) Les glandes bulbo-urétrales, ou glandes de Cowper, situées sous la prostate à la base du pénis, sécrètent un fluide clair dénommé sécrétions pré éjaculatoire. Il agit comme lubrifiant. Il sert également à protéger les spermatozoïdes de l'acidité du vagin et des restes d'urine dans le canal urétral.

Le plasma séminal joue un rôle essentiel dans la reproduction humaine par ses fonctions principales qui incluent le transport, la régulation du pH et la protection des spermatozoïdes. Il assure le transport des spermatozoïdes en facilitant leur mobilité et en modulant les contractions des muscles du tractus génital féminin. En régulant le pH, il crée un environnement légèrement alcalin qui neutralise l'acidité vaginale, protégeant ainsi les spermatozoïdes. Enfin, il protège les spermatozoïdes contre les infections et les dommages oxydatifs grâce à divers agents antibactériens et antioxydants. Ces fonctions combinées garantissent un environnement optimal pour la survie, la mobilité et la fertilisation réussie des spermatozoïdes.

d. La capacitation

La capacitation est l'ensemble des phénomènes biochimiques et structuraux que subit le spermatozoïde pour l'acquisition de son pouvoir fécondant. Elle est notamment le préalable à la réaction acrosomique (RA), essentielle pour la fusion des gamètes mâles et femelles. Ce processus se déroule principalement dans le tractus génital féminin et implique plusieurs étapes régulées et nécessite entre 1 et 4 heures (36).

Il y a une déstabilisation de la membrane plasmique associée à une diminution du ratio cholestérol/phospholipides qui symétrise la distribution des phospholipides entre les feuillettes interne et externe de la membrane plasmique. Parallèlement, le cholestérol est externalisé et efflué grâce aux sécrétions utérines contenant des protéines comme l'albumine. La fluidité et la perméabilité de la membrane plasmique augmente. Elle prépare les spermatozoïdes à exposer leurs récepteurs à la zone pellucide de l'ovocyte, facilitant ainsi leur interaction.

Grâce à sa perméabilité membranaire augmentée et l'apport de nouveaux canaux, un influx calcique se produit. Cette augmentation favorise l'hyperactivation du spermatozoïde, caractérisée

par un mouvement plus curvilinéaire et énergétique, essentiel pour traverser les cellules du cumulus oophorus et atteindre l'ovocyte. L'alcalinisation du cytoplasme, induite par une réduction des ions hydrogène (H^+), est également cruciale pour l'activation de kinases qui phosphorylent des protéines clés impliquées dans le mouvement hyperactif des spermatozoïdes. Ce changement de pH intracellulaire est nécessaire à la capacitation.

D'autres facteurs capacitant incluent les changements de température (thermotactisme (37)) et les gradients chimiques (chimiotactisme), qui influencent la mobilité et la réactivité des spermatozoïdes.

e. Interaction gamétique

Après avoir traversé le cumulus oophorus, la fixation du spermatozoïde à la zone pellucide est le processus initial de la fécondation (figure 15). Les spermatozoïdes reconnaissent et se lient spécifiquement à la zone pellucide entourant l'ovocyte. Cette interaction est principalement médiée par des glycoprotéines de la zone pellucide, telles que ZP3, qui interagissent avec les récepteurs spécifiques présents à la surface des spermatozoïdes, le récepteur ZP-binding (ZPBP). L'attachement des spermatozoïdes à la zone pellucide déclenche la réaction acrosomique (RA).

Durant la RA, sous l'influence d'un influx calcique provenant du compartiment extra-cellulaire, l'acrosome subit une exocytose. Cette libération d'enzymes est essentielle pour la dégradation locale de la matrice de la zone pellucide, facilitant ainsi la progression des spermatozoïdes vers l'ovocyte. La hyaluronidase facilite la dépolymérisation de l'acide hyaluronique, un composant majeur de la matrice extracellulaire entourant l'ovocyte. L'acrosine, quant à elle, dégrade les protéines de la zone pellucide, permettant ainsi la pénétration du spermatozoïde. À l'issue de la RA, il ne subsistera qu'une portion de la membrane plasmique du spermatozoïde : le segment équatorial.

La fusion des membranes du spermatozoïde et de l'ovocyte implique des interactions moléculaires entre les protéines de surface des deux cellules. Les intégrines sur la surface du spermatozoïde et leurs ligands sur la membrane de l'ovocyte facilitent l'adhérence et l'alignement des membranes. Les membranes lipidiques des spermatozoïdes et de l'ovocyte fusionnent. La réaction corticale se produit immédiatement après la fusion des membranes pour prévenir la polyspermie c'est-à-dire

l'entrée de plusieurs spermatozoïdes dans l'ovocyte. La fusion des membranes permet l'entrée du noyau du spermatozoïde dans l'ovocyte.

Enfin, la fusion des pronoyaux combine le matériel génétique haploïde du spermatozoïde avec celui de l'ovocyte, formant ainsi un ensemble diploïde complet de chromosomes. Cette étape est la syngamie, prélude à la première division embryonnaire.

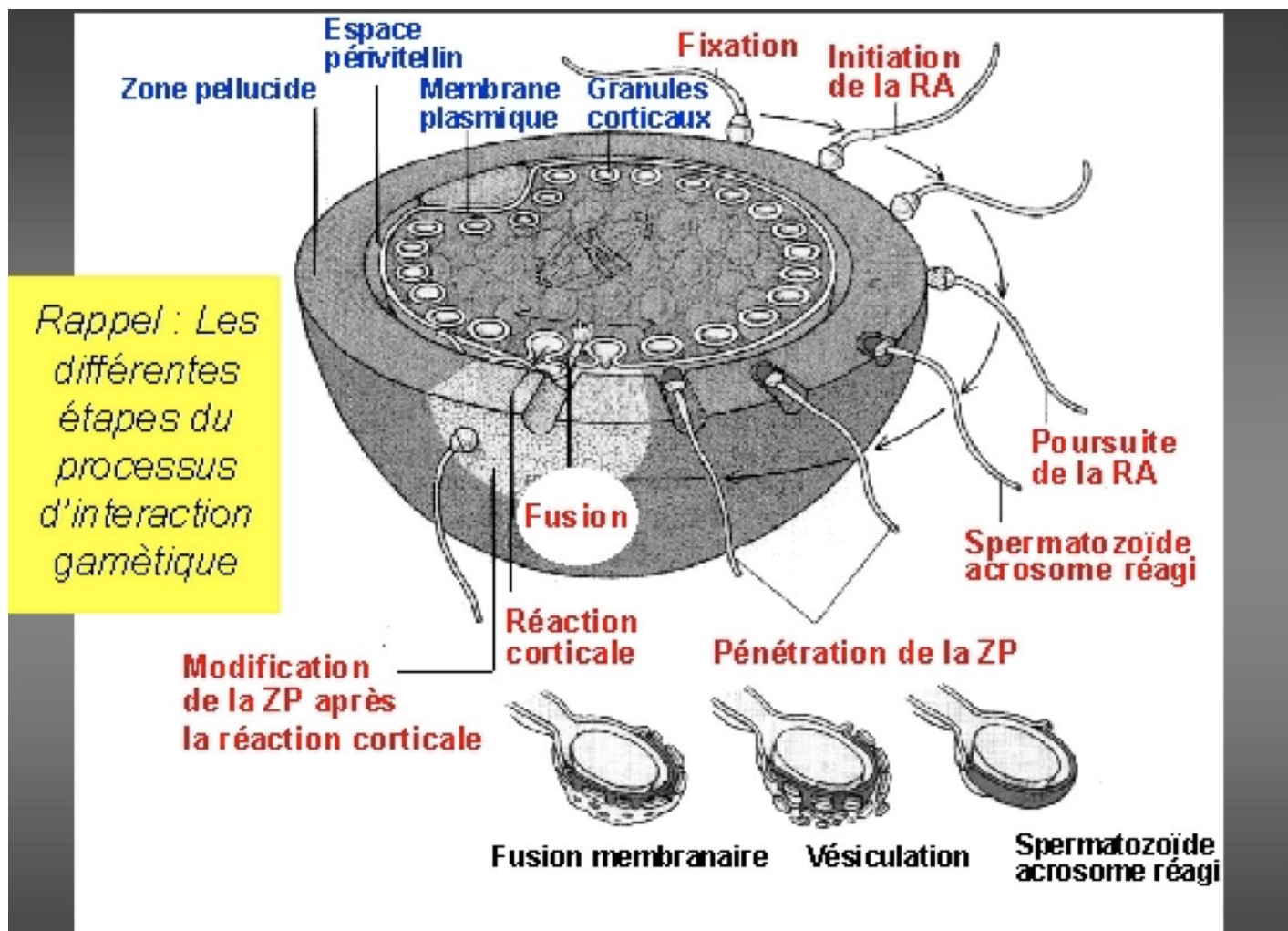


Figure 15 : Les étapes de l'interaction gamétique

[Source : <https://www.biodeug.com/master-1-sexualite-reproduction-chapitre-2-la-fecondation/>, consultée le 20/02/2024]

3. Fertilité et infertilité du couple

La fécondabilité moyenne dans l'espèce humaine, définie comme la probabilité de concevoir à chaque cycle menstruel, est d'environ 25 % (38) pour les individus de 20 à 30 ans. Les pourcentages de grossesses, en fonction du temps d'exposition, montrent que 90 % des couples ont conçu spontanément dans un délai de 18 mois.

L'infertilité se manifeste par l'incapacité d'un couple sexuellement actif sans contraception à concevoir une grossesse après 12 mois ou plus (1). Environ 25 % des couples sont amenés à consulter un médecin pour infertilité (1). Dans trois quarts des cas, les causes d'infertilité sont dues soit à des facteurs féminins, soit à des facteurs masculins, ou à une combinaison des deux. Dans 10 à 25% des cas, l'infertilité demeure inexplicée, qualifiée alors d'infertilité idiopathique (38).

Actuellement, l'infertilité est une préoccupation majeure pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), touchant environ 17,5 % des couples dans le monde soit une personne sur 6 (1). En Europe et aux USA, 1-3 % des naissances sont permises par des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) (2). En France, selon les informations recueillies dans l'Enquête nationale périnatale 2021 (39) (ENP) et par l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France 2012 (Obseff) (40), environ 15 à 25 % des couples sont touchés par des difficultés de conception. Après deux ans de tentatives, ces taux diminuent pour atteindre 8 % à 11 %.

Chez les femmes, l'infertilité peut résulter de diverses causes :

1. Causes hormonales et/ou ovariennes

- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
- Insuffisance ovarienne prématurée
- Hyperprolactinémie
- Hypothyroïdie et hyperthyroïdie
- Anomalies chromosomiques
- Syndrome de Turner

2. Causes tubaires

- Infections pelviennes (salpingite)
- Endométriose
- Chirurgies pelviennes antérieures

3. Causes utérines

- Fibromes utérins
- Polypes utérins
- Malformations congénitales
- Adhérences intra-utérines (Syndrome d'Asherman)
- Radiothérapie et chimiothérapie
- Interventions chirurgicales sur les organes reproducteurs

4. Causes cervicales

- Anomalies du mucus cervical
- Sténose cervicale

5. Causes toxiques :

- Anticorps anti-spermatozoïdes
- Maladies auto-immunes
- Exposition à des toxines
- Tabagisme et consommation excessive d'alcool
- Obésité ou insuffisance pondérale
- Stress chronique
- Troubles alimentaires (anorexie, boulimie)

En termes de répartition des causes d'infertilité, chez les femmes, les causes ovulatoires représentent entre 25 % et 30 %, les causes tubaires entre 15 % et 25 %, tandis que d'autres causes telles que l'endométriose ou les pathologies utérines sont moins fréquentes.

1. Troubles de la spermatogenèse

- Facteurs génétiques : Anomalies chromosomiques (ex. Syndrome de Klinefelter), Micro-délétions du chromosome Y, Mutations des gènes impliqués dans la spermatogenèse
- Facteurs endocriniens : Hypogonadisme hypogonadotrope (déficiency en FSH et LH), Hyperprolactinémie, Dysfonctionnement de la thyroïde
- Facteurs environnementaux et toxiques : Exposition aux radiations, Chimiothérapie, Exposition à des toxines industrielles
- Facteurs infectieux : Orchite (inflammation des testicules due à une infection), Infections sexuellement transmissibles (ex. Chlamydia, Gonorrhée)
- Facteurs liés au mode de vie : Alcoolisme, Tabagisme, Consommation de drogues
- Autres causes : Varicocèle (dilatation des veines spermatiques), Cryptorchidie (testicules non descendus), Traumatisme testiculaire.
- Facteurs nutritionnels : Carences en vitamines et minéraux (ex. zinc, sélénium, vitamine E)
- Facteurs thermiques : Exposition prolongée à des températures élevées (ex. bains chauds fréquents, saunas)

Ces causes peuvent entraîner une azoospermie (absence de spermatozoïdes), oligospermie (réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat, l'asthénospermie (Mobilité réduite des spermatozoïdes, tératospermie (pourcentage élevé de spermatozoïdes anormaux morphologiquement), nécrospermie (présence élevée de spermatozoïdes morts dans l'éjaculat)

2. Causes obstructives

- Anomalies congénitales : Absence congénitale du canal déférent, Sténose de l'épididyme
- Facteurs acquis : Infections (prostatite, épидидymite), Chirurgie antérieure (ex. vasectomie), Traumatisme
- Tumeurs : Tumeurs bénignes ou malignes obstruant les voies spermatiques

3. Causes immunitaires

- Auto-immunité : Anticorps anti-spermatozoïdes : Réactions auto-immunes post-infectieuses affectant les testicules ou les voies génitales

4. Causes éjaculatoires et érectiles

- Dysfonction érectile : Facteurs psychologiques (stress, anxiété, dépression), Facteurs vasculaires (athérosclérose, hypertension), Facteurs neurologiques (lésions de la moelle épinière, neuropathie diabétique), Facteurs endocriniennes (Hypogonadisme (déficit en testostérone), Hyperprolactinémie)
- Éjaculation rétrograde : Dysfonctionnement des muscles du col de la vessie, Effets secondaires de médicaments (ex. alpha-bloquants), Conditions médicales (ex. diabète)
- Anéjaculation : Facteurs psychologiques, Dysfonctionnement neurologique (lésions nerveuses), Effets secondaires de médicaments (ex. antidépresseurs)
- Hypospadias : Anomalie congénitale où l'ouverture de l'urètre est située à la face inférieure du pénis
- Lapeyronie : Maladie caractérisée par une courbure anormale et douloureuse du pénis en érection

Chaque partenaire du couple présentant une infertilité doit bénéficier d'une exploration clinique complète, comprenant un interrogatoire approfondi et un examen clinique, ainsi qu'un bilan complémentaire.

a. Interrogatoire et bilan clinique du couple

La consultation permet de confirmer le diagnostic d'infertilité en fonction de sa durée. Elle peut également identifier une cause simple d'infertilité pouvant être facilement modifiée, comme une méconnaissance des processus de la fécondation et des périodes de fécondité. Après un examen médical du couple, la consultation permet d'envisager les tests complémentaires nécessaires. La

présence des deux membres du couple est nécessaire lors de la consultation médicale, car les deux sont concernés par l'exploration de l'infertilité.

a.1. L'interrogatoire

En priorité, le médecin explore la présence de facteurs susceptibles d'influencer la diminution de la fertilité, que ce soit chez la femme ou chez l'homme :

- La durée de l'infertilité, la fertilité antérieure, l'âge des patients
- Les habitudes de vie : Les habitudes de vie, y compris le travail (exposition à des produits chimiques toxiques pour la reproduction, à la chaleur, etc.), l'environnement (exposition à des toxines environnementales), le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de drogues, et l'activité physique, peuvent également influencer la fertilité.
- La vie sexuelle : La fréquence et la régularité des rapports sexuels, la date d'arrêt de la contraception, ainsi que d'éventuels problèmes de sexualité ou de dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, sont également évaluées.

Pour la femme, cela inclut l'évaluation de divers aspects :

- L'âge de la puberté : Un âge précoce ou tardif de la puberté peut parfois être indicatif de perturbations hormonales.
- La durée et la régularité des cycles menstruels, l'âge des premières règles, des douleurs menstruels, une dyspareunie ou un vaginisme : des cycles irréguliers reflètent des troubles de l'ovulation
- Le passé gynécologique : les antécédents gynécologiques, tels que les fausses couches, les interruptions volontaires de grossesse, les infections sexuellement transmissibles, la salpingite (inflammation des trompes de Fallope), les maladies inflammatoires pelviennes, et les chirurgies pelviennes, peuvent donner des indications sur la fécondabilité, la perméabilité des trompes et les potentielles conséquences sur le potentiel implantatoire embryonnaire.
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux : Certains antécédents médicaux et chirurgicaux peuvent avoir un impact sur la fertilité tels que les fibromes utérins, l'endométriose, les maladies auto-immunes, les cancers gynécologiques, et d'autres conditions qui donnent des indications sur les chances d'implantation, la perméabilité des trompes, la réserve et la qualité ovarienne.

- Les antécédents familiaux : maladie génétique, la difficulté à concevoir un enfant chez des parents proches, des cancers gynécologiques, de l'endométriose ou autres pathologies.

Concernant les hommes, le médecin recherche des facteurs de risque tels que :

- Les antécédents médicaux et chirurgicaux : Les antécédents médicaux et chirurgicaux, tels que la cryptorchidie, d'épididymite, de torsion aiguë du cordon spermatique, les traumatismes testiculaires, les infections des voies génitales, les chirurgies génitales, et d'autres conditions médicales qui peuvent donner des indications sur la spermatogenèse, une obstruction des voies éjaculation post testiculaire.
- Les affections spécifiques : Des affections spécifiques telles que la varicocèle (une dilatation des veines du cordon spermatique), les troubles hormonaux, les malformations congénitales, et d'autres conditions médicales ou chirurgicales peuvent également informer sur la spermatogenèse, la qualité spermatique et des obstructions congénitales post testiculaire.
- Les antécédents familiaux : maladie génétique, la difficulté à concevoir un enfant chez des parents proches, autres pathologies.

a.2. L'examen clinique

Après cette évaluation initiale, le médecin procède à l'examen des deux membres du couple. Cet examen clinique comprend une évaluation générale, complétée par un examen gynécologique chez la femme, et un examen des organes génitaux chez l'homme (41).

Chez la femme, lors de l'examen clinique, le médecin mesure le poids, la taille et l'indice de masse corporelle. Il contrôle également la tension artérielle et évalue les caractères sexuels secondaires tels que la pilosité et le développement mammaire. En outre, il effectue une palpation abdominale pour détecter d'éventuelles masses ou sensibilité pelvienne. Il observe également le périnée à la recherche de malformations du tractus génital. Pour examiner le vagin et le col de l'utérus, le médecin utilise un spéculum afin de détecter des anomalies telles que des nodules d'endométriose, une leucorrhée ou des problèmes de trophicité. Ensuite, il procède à un toucher vaginal pour évaluer la taille, la mobilité et la sensibilité de l'utérus, ainsi que la présence de masse latéro-utérine. Il examine également les seins et les aires ganglionnaires de drainage à la recherche de

nodules ou de galactorrhée. Enfin, il palpe la thyroïde pour détecter une éventuelle augmentation de volume.

Chez l'homme, l'examen clinique comprend également la mesure du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle, ainsi que le contrôle de la tension artérielle. Le médecin évalue les caractères sexuels secondaires, tels que la pilosité et la présence de gynécomastie. Il examine les organes génitaux externes, la taille des testicules, et réalise une palpation de l'épididyme et du canal déférent pour détecter leur présence (ex : ABCD) ou des anomalies comme des kystes ou des signes d'épididymite. Il recherche une éventuelle varicocèle par palpation et par la manœuvre de Valsalva. Selon le contexte, il peut effectuer un toucher rectal pour évaluer la consistance et la sensibilité de la prostate et des glandes de Cowper.

b. Examens complémentaires

La prescription des examens complémentaires et leur priorisation sont déterminées par les résultats de l'examen clinique et les informations recueillies lors de l'interrogatoire.

b.1. Examen complémentaire chez la femme

b.1.1. Bilan hormonal

Chez la femme, un bilan hormonal est prescrit incluant l'estradiol, LH, FSH, l'hormone antimüllérienne (AMH) qui est un indicateur de la réserve ovarienne, ainsi que la TSH (41). Cette analyse permet de détecter d'éventuelles anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien, d'évaluer la réserve ovarienne et caractériser un éventuel trouble de l'ovulation. Elle est à réaliser entre le 2^e et le 4^e jour du cycle menstruel. En cas de trouble du cycle, la prolactine et la testostérone totales seront dosées.

b.1.2. L'Échographie pelvienne

L'échographie abdomino-pelvienne, réalisée par voie endovaginale, permet d'évaluer la réserve ovarienne en comptant les follicules antraux (CFA). Elle permet de mettre en évidence d'éventuelles pathologies ovariennes, telles que les kystes ou le syndrome des ovaires polykystiques, ainsi que des anomalies utérines comme les fibromes, les polypes ou les malformations, et de rechercher une endométriose. Cet examen est à effectuer entre le deuxième et le quatrième jour du cycle pour le CFA (42).

b.1.3. L'hystérosalpingographie

L'hystérosalpingographie est un examen radiologique utilisant un produit de contraste iodé pour évaluer la perméabilité des trompes de Fallope. Il implique l'instillation de ce produit dans la cavité utérine et la réalisation de radiographies à différents moments. Cet examen permet d'étudier les trompes et leur perméabilité, en observant le brassage péritonéal du produit de contraste. Il est réalisé entre le 7^e et le 14^e jour du cycle menstruel lorsque la muqueuse utérine est fine et les trompes peuvent être évaluées avec précision. L'HYFOSY (Hystérosalpingosonographie), ou hystérosalpingographie par échographie, est une technique alternative à l'HSG. Cet examen utilise une sonde à ultrasons pour visualiser le contenu de la cavité utérine et les trompes de Fallope après l'injection d'un liquide de contraste échogène.

b.2. Examen complémentaire chez l'homme

b.2.1 Le spermogramme

En parallèle, les examens complémentaires chez l'homme commencent par le spermogramme. Le sperme est recueilli par masturbation après une période d'abstinence de deux à cinq jours. Le volume total ainsi que l'aspect, la viscosité et le pH sont mesurés. Le sperme est ensuite analysé au microscope pour déterminer la concentration et la numération de spermatozoïdes, évaluer leur mobilité, et leur vitalité. Leur morphologie est évaluée par le spermocytogramme. On évalue également la concentration de cellules rondes, qui peuvent être des cellules épithéliales desquamées du tractus génital, des cellules germinales ou des globules blancs. Il est important d'interpréter le spermogramme avec les données pré-analytiques, comme la présence de fièvre dans les 3 mois précédents ou de prise de certains médicaments.

Les caractéristiques physiques et biochimiques telles que le volume, le pH et la viscosité du sperme reflètent les sécrétions des glandes annexes. La numération des spermatozoïdes permet d'évaluer la spermatogenèse. La mobilité et la vitalité des spermatozoïdes sont des indicateurs de leur capacité à se déplacer pour atteindre l'ovocyte et peut être le reflet de dommage génétique ou d'un environnement défavorable. Une proportion élevée de spermatozoïdes anormaux, appelée tératospermie, peut être le témoin d'anomalies génétiques, environnementales et de la spermatogenèse. La présence de leucocytes supérieure à 1 million par millilitre peut indiquer une réponse immunitaire à une infection ou une inflammation dans le tractus génital masculin.

Des tests complémentaires comme la spermoculture permettent d'évaluer la présence éventuelle de bactéries pathogènes dans le sperme. Les infections génitales peuvent avoir un impact sur les paramètres spermatiques. Le test de migration-survie des spermatozoïdes (TMS) complète l'évaluation en mesurant la capacité des spermatozoïdes à se déplacer et à survivre dans des conditions simulant l'environnement utérin. Les résultats du TMS guident le choix des techniques de procréation médicalement assistée (AMP) adaptées.

b.2.2. Examen de seconde intention

En présence d'anomalies lors du spermogramme, l'examen doit être répété à 3 mois de distance pour confirmer ou infirmer les anomalies observées. Si les anomalies persistent, plusieurs examens complémentaires peuvent être prescrits :

- Une échographie scrotale et analyse du carrefour uro-génital : analyse de la taille du testicule, recherche d'une masse ou d'un kyste, recherche de varicocèle, recherche d'une inflammation et une analyse structurale du carrefour uro-génital.
- Un bilan hormonal : LH, FSH, testostérone et inhibine B
- Une consultation de l'urologue : L'urologue effectue un entretien médical détaillé, un examen physique complet des organes génitaux, et analyse les bilans complémentaires : l'échographie scrotale, le bilan hormonal et le spermogramme.
- Des analyses génétiques : le caryotype, la recherche de la mutation CFTR pour l'absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) et la recherche de micro-délétions du chromosome Y.
- La recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes (MAR-test) : Le MAR test (Mixed Antiglobulin Reaction test) évalue la présence d'anticorps fixés à la surface des spermatozoïdes. Ce test mélange les spermatozoïdes du patient avec des particules de latex ou des globules rouges sensibilisés avec des anticorps spécifiques. Si des anticorps anti-spermatozoïdes sont présents, ils provoquent une agglutination, indiquant une réaction immunitaire. Il est indiqué en présence au spermogramme d'une asthénozoospermie, d'agglutinats de spermatozoïdes ou des antécédents de traumatismes, d'infections génitales ou de chirurgie testiculaire. Ces conditions peuvent provoquer une réaction auto-immune où le corps produit des anticorps contre ses propres spermatozoïdes.

Ces examens nous informent sur d'éventuelles anomalies anatomiques, la spermatogenèse et le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

4. Les techniques d'aide médicale à la procréation

La réglementation de l'assistance médicale à la procréation a été établie en France par la loi bioéthique du 29 juillet 1994. Les méthodes d'assistance médicale à la procréation consistent à intervenir pour favoriser la fécondation. Elles ne visent pas directement à traiter la cause de l'infertilité du couple, en revanche elles peuvent aider à surmonter certaines barrières à la conception. Il est important de noter que toutes les infertilités ne se traitent pas par une technique d'Aide Médicale à la Procréation (AMP). En fonction des causes d'infertilité retrouvées et de la durée de l'infertilité, une prise en charge appropriée peut être proposée, incluant ou non l'AMP. En cas de problèmes de qualité ou de quantité des gamètes, des gamètes de donneur, spermatozoïde ou ovocyte, peuvent être utilisés.

a. Insémination intra utérine

L'insémination artificielle intra-utérine (IIU) avec sperme du conjoint (IAC) ou donneur (IAD) est une technique d'assistance médicale à la procréation qui vise à injecter des spermatozoïdes capotés directement dans la cavité utérine de la femme, idéalement au moment de l'ovulation. Elle est recommandée en présence d'une anomalie modérée de la qualité du sperme ou, plus rarement, en cas de problème d'éjaculation chez l'homme. L'IIU peut également être bénéfique chez les femmes présentant une infertilité dû à une anomalie du col de l'utérus. Pour que l'IIU soit envisageable, il est indispensable que les trompes de Fallope soient perméables, permettant ainsi le transport des ovocytes fécondés vers l'utérus pour l'implantation.

La stimulation de l'ovulation lors de l'IIU n'est pas tout le temps nécessaire bien que couramment utilisée. Elle va permettre de maîtriser et d'améliorer l'ovulation. Elle est réalisée par l'injection de gonadotrophines dans le but d'obtenir un à deux follicules dominants. Le suivi du développement folliculaire est effectué par échographie et dosages hormonaux réguliers (œstradiol, LH et progestérone) pour s'assurer que la réponse à la stimulation ovarienne est adaptée et éviter les risques de grossesses multiples. Le déclenchement de l'ovulation est réalisé par une injection d'hormone Chorionique Gonadotrope (hCG), induisant une ovulation dans les 36 à 40 heures suivantes. L'insémination est alors programmée pour se faire le lendemain (à 24h) du déclenchement, permettant ainsi de synchroniser au mieux l'ovulation avec le moment de l'insémination.

Le sperme est soit recueilli, soit décongelé le jour de l'insémination, au laboratoire, après vérification de l'identité du patient. Pour la préparation du sperme, plusieurs techniques sont utilisées, notamment la migration sur gradient de densité (figure 16), qui peut comporter de deux à six phases de concentrations de silice différentes. Cette méthode consiste à placer le sperme sur le gradient et récupérer les spermatozoïdes les plus mobiles pour l'insémination. Une autre technique utilisée est la méthode du "swim-up". Dans cette technique, on centrifuge le sperme pour séparer les spermatozoïdes du plasma séminal, puis on ajoute un milieu de culture au-dessus du culot de spermatozoïdes. Les spermatozoïdes les plus mobiles nagent vers la partie supérieure du tube pendant une période d'incubation, où ils sont ensuite récupérés. Ces processus de préparation permettent la capacitation des spermatozoïdes en éliminant les protéines du plasma séminal adsorbées à leur surface qui inhibent cette capacitation. In vivo, cette étape se déroule naturellement dans les voies génitales féminines, grâce à la glaire cervicale et l'environnement de l'utérus. In vitro, le gradient recrée ces conditions, séparant les spermatozoïdes du plasma séminal. Les spermatozoïdes ainsi capités sont ensuite lavés dans un milieu de reprise contenant les substrats nécessaires à leur survie, tels que le glucose, les sels minéraux, les acides aminés, et d'autres éléments pour maintenir un pH physiologique optimal et incluant des antibiotiques pour prévenir les contaminations.

Préparation de sperme

Ejaculat

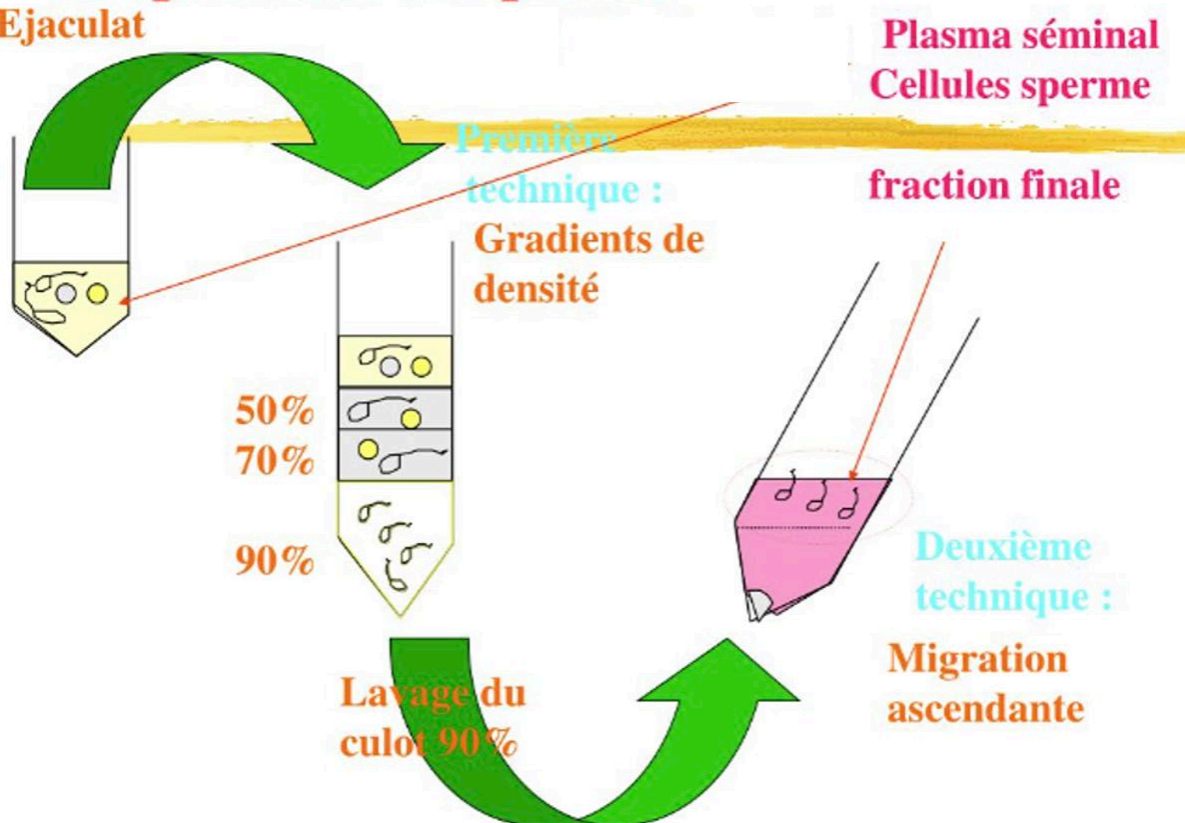


Figure 16 : Méthode de préparation du sperme

[Source : Cours SIDES / DES Biologie médicale / Biologie de la reproduction / Spermogramme, consultée le 02/03/2024]

La réalisation de l'insémination est une procédure techniquement simple et rapide. Environ 0.3 millilitre de la préparation spermatique sont prélevés dans un cathéter souple et introduits dans la cavité utérine de la patiente par voie vaginale. Après cette étape, l'interaction gamétique à lieu dans le tiers externe de la trompe de Fallope. Ce processus permet aux spermatozoïdes de rencontrer les ovocytes expulsés des follicules ovariens, permettant de réaliser une fécondation in vivo.

b. Fécondation in vitro

La fécondation in vitro (FIV) est une technique de procréation médicalement assistée qui consiste à mettre en contact in vitro les gamètes pour favoriser la fécondation. La FIV regroupe deux techniques, la FIV conventionnelle (FIVc) et le processus de micro-injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). Elle est plus invasive que l'insémination intra-utérine et elle utilise généralement les gamètes des deux partenaires. La FIV est principalement recommandée en cas de facteurs tubaires. Elle est également utilisée pour des antécédents d'infertilité inexplicée ou en cas d'échec d'IIU. L'ICSI est indiquée pour des facteurs masculins sévères, une faible concentration, une mobilité réduite ou des anomalies morphologiques des spermatozoïdes. Elle peut être également proposée en cas d'échecs de fécondation en FIV ou lors de l'utilisation de spermatozoïdes congelés obtenus par la TESE (Testicular Sperm Extraction), la micro-TESE (Microdissection Testicular Sperm Extraction), la PESA (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration), la TESA (Testicular Sperm Aspiration), et la MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration). Ces méthodes sont utilisées pour extraire des spermatozoïdes directement des testicules ou de l'épididyme, particulièrement dans les cas d'azoospermie. La FIV se déroule en plusieurs étapes : stimulation ovarienne, prélèvement des ovocytes par ponction, la fécondation in vitro, et transfert des embryons dans l'utérus.

b.1 Stimulation ovarienne

La première étape de la FIV implique la stimulation ovarienne par un traitement hormonal à base de gonadotrophine, une hormone folliculostimulante exogène. La dose nécessaire est plus importante que dans la prise en charge de l'IIU car l'objectif est d'obtenir le maximum de follicules matures. Le suivi s'effectue par échographie et dosage hormonal. Une ponction transvaginale échoguidée est réalisée pour prélever les ovocytes. Cette ponction est effectuée 34 à 36 heures après l'injection de l'hormone hCG, soit juste avant l'ovulation. Donc, il est capital de respecter l'horaire de cette injection, car il détermine l'heure de la ponction des follicules.

b.2. Ponction ovarienne et préparation du sperme

Le prélèvement des ovocytes est réalisé sous anesthésie locale ou générale en utilisant une aiguille pour aspirer le contenu liquide des follicules. Après la ponction ovarienne, le liquide folliculaire est envoyé au laboratoire où le biologiste examine son contenu à la loupe pour isoler les complexes cumulo-ovocytaires (CCO). Ces CCO sont ensuite transférés dans des boîtes de culture contenant un milieu nutritif, avant d'être incubés à 37°C pour favoriser leur mise en condition optimale pour la fécondation. En parallèle, les spermatozoïdes sont préparés de façon similaire à l'IUI, le plus souvent après un recueil de sperme par masturbation (sinon décongélation de spermatozoïdes congelés).

b.3. Mise en fécondation et culture embryonnaire

Le jour J0, c'est la mise en fécondation. Il existe deux méthodes de mise en fécondation, la FIVc et l'ICSI :

- Pour la FIVc, les spermatozoïdes sont alors mis en contact avec les ovocytes sans autre intervention.
- L'ICSI requiert une étape supplémentaire à la suite de la recherche ovocytaire : la décoronisation. Les ovocytes sont d'abord exposés à une enzyme appelée hyaluronidase. Cette enzyme dégrade l'acide hyaluronique qui maintient les cellules de la granulosa ensemble, facilitant leur élimination. Ensuite, une élimination mécanique est effectuée où les ovocytes sont doucement pipetés pour enlever les cellules de la granulosa restantes. Ceci permet d'évaluer la maturité ovocytaire et de visualiser précisément le site de micro-injection. Seuls les ovocytes matures sont sélectionnés pour la micro-injection. L'ICSI est réalisée à l'aide d'un microscope inversé et muni d'une platine de micro-injection. Chaque ovocyte est maintenu par une pipette de contention. Le technicien injecte un spermatozoïde au moyen d'une pipette d'injection, choisi en fonction de sa morphologie et de sa mobilité. Cette micro-injection est effectuée individuellement pour chaque ovocyte fécondable.

Une fois cette étape réalisée, ils sont placés dans une boîte de culture dans l'incubateur. L'environnement du milieu de culture embryonnaire est contrôlé pour imiter les conditions naturelles des trompes de Fallope et de l'utérus. Les principales conditions incluent une température maintenue à 37°C, une atmosphère gazeuse composée de 5-6% de dioxyde de carbone (CO₂) pour maintenir un pH stable.

À la suite de la mise en contact des ovocytes avec les spermatozoïdes, les ovocytes fécondés évoluent en zygotes. Le jour suivant la fécondation J1, une observation microscopique est réalisée pour confirmer la fécondation, caractérisée par la présence de deux pronucléi dans l'ovocyte fécondé. Les jours suivants, l'évolution des embryons est évaluée en fonction du nombre et de la taille de cellules (typique ou atypique), et de la fragmentation ou débris cellulaires. Ainsi, on établit un « score embryonnaire » permettant de sélectionner au mieux les embryons à transférer et à congeler. De plus en plus souvent, les embryons sont maintenus en culture prolongée jusqu'à J5 – J6, qui correspond au stade blastocyste. Les blastocystes sont classés selon des critères morphologiques. Cette classification évalue l'expansion du blastocyste, la qualité du trophoctoderme qui deviendra le placenta, et la structure et l'homogénéité des cellules internes du masse cellulaire (ICM) qui deviendront le fœtus. Les embryons peuvent être transférés dans l'utérus de la femme deux à six jours après la fécondation. Le transfert se fait en utilisant un cathéter sous contrôle échographique. Si des embryons surnuméraires sont obtenus, ils peuvent être congelés pour un ou plusieurs transferts ultérieurs.

c. Chance de grossesse en AMP

En 2021, les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ont permis la naissance de 27 609 enfants en France, représentant 3,7 % des naissances totales cette année-là (43). Ces enfants sont issus de diverses méthodes d'AMP (figure 17).

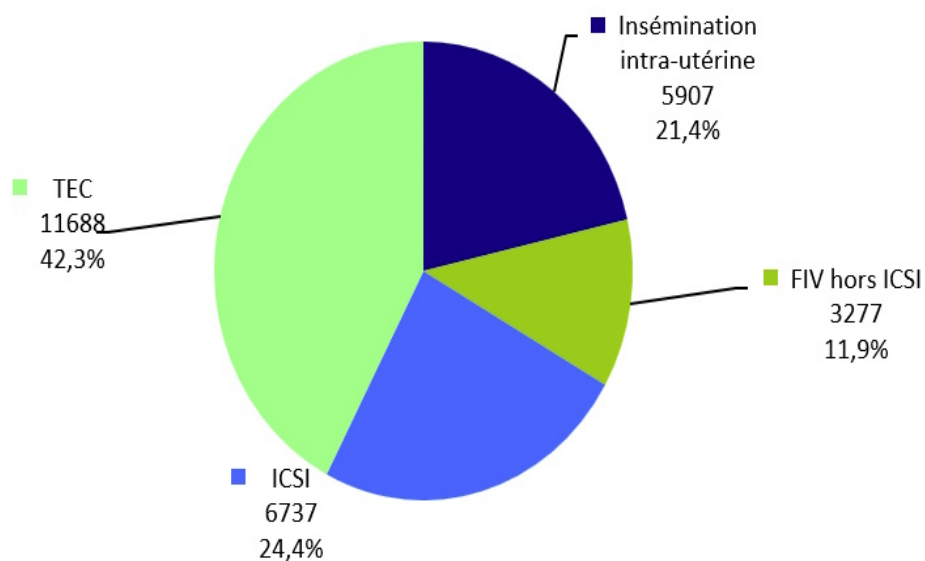


Figure 17: Part des enfants nés après AMP en 2021

[Source : <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>, consultée le 15/05/2024]

La fécondation in vitro (FIV+/- ICSI) reste la méthode la plus courante, représentant 67 % de toutes les tentatives de fécondation assistée. Parmi les enfants nés grâce à l'AMP en 2021, 36,3 % étaient issus d'un transfert frais d'embryons FIV+/- ICSI, tandis que 42,3 % étaient issus de décongélations embryonnaires, indiquant une augmentation continue de cette méthode. En parallèle, 21,4 % des enfants ont été conçus par insémination intra-utérine.

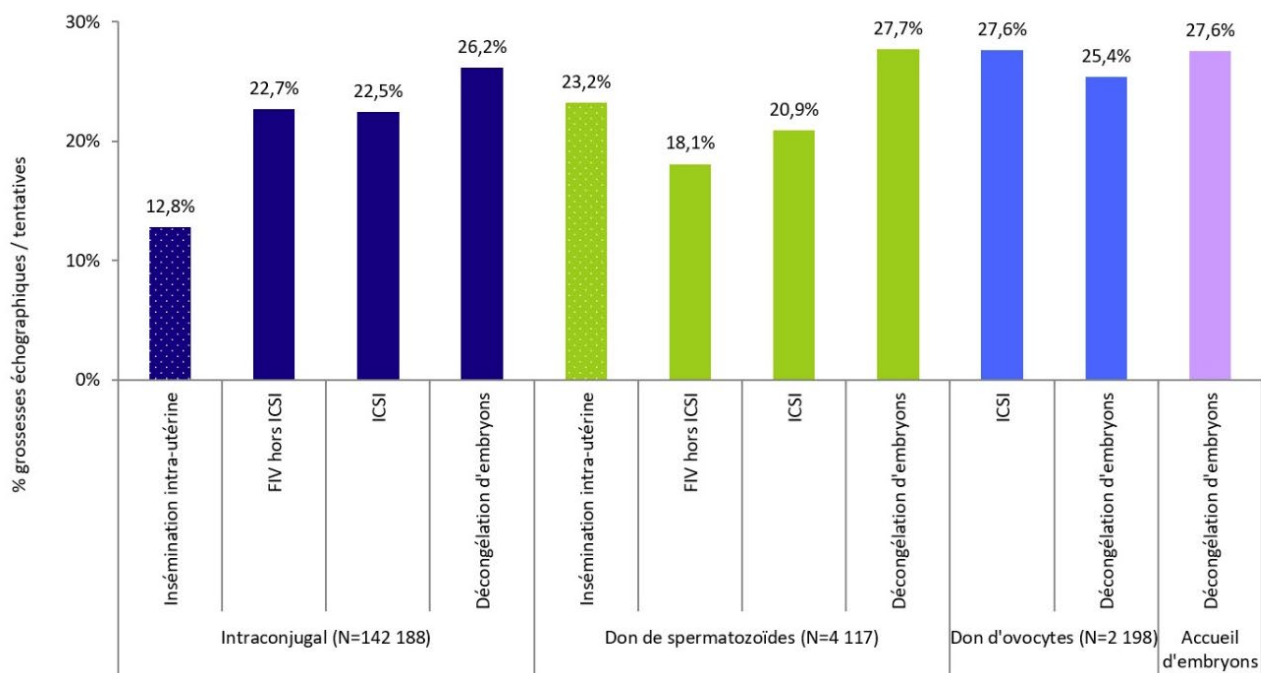


Figure 18 : Taux de grossesses échographique par tentative d'AMP selon le type d'AMP et l'origine des gamètes en 2021

[Source : <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>, consultée le 15/05/2024]

La figure 18 présente les pourcentages de grossesses échographiques par tentative de Techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) en fonction du type d'AMP et de l'origine des gamètes pour l'année 2021. Voici les taux de succès pour chaque méthode :

Pour les couples utilisant leurs propres gamètes (intra-conjugal), les résultats montrent que l'insémination intra-utérine a conduit à des grossesses échographiques dans 12,8 % des tentatives. Les taux de grossesses échographiques par ponction ovarienne en FIVc et ICSI étaient de 22,7 % et 25,7 % respectivement. Pour les transferts d'embryons congelés, le taux de grossesse échographique était de 26,2 % par décongélation.

Dans le cadre du don de spermatozoïdes, les IIU permettent l'obtention d'un taux de grossesses échographique de 23,2 %. Les taux de grossesses échographiques par ponction ovarienne en FIVc

et ICSI étaient de de 18,1 % et 20,9 % respectivement. Pour les transferts d'embryons congelés, le taux de grossesse échographique était de 27,7 % par décongélation.

En ce qui concerne le don d'ovocytes, les résultats ont montré que l'ICSI avec don d'ovocytes a conduit à des taux de grossesses échographiques de 27,6 % par tentative. Les embryons décongelés dans ce contexte ont affiché un taux de grossesse échographique de 25,4 % par décongélation.

Enfin, pour les couples ayant recours à l'accueil d'embryon, le taux de grossesse échographique était de 27,6 %.

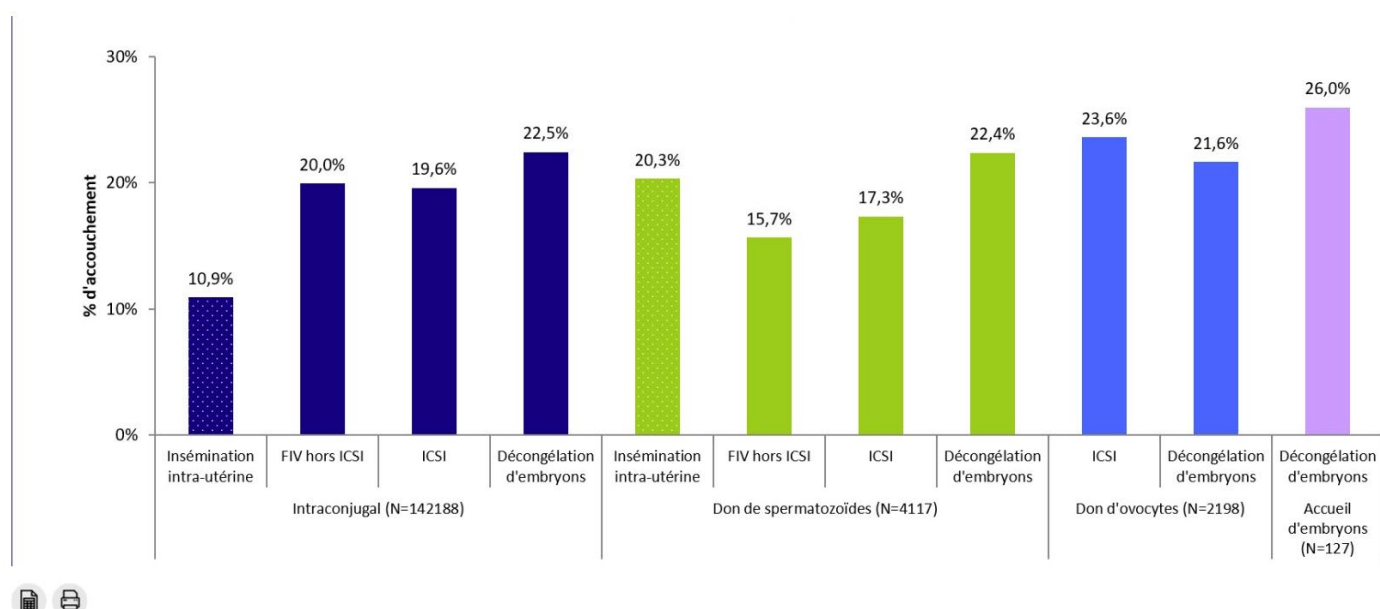


Figure 19 : taux d'accouchements par tentative d'AMP selon le type d'AMP et l'origine des gamètes en 2021

[Source : <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>, consultée le 15/05/2024]

La figure 19 illustre les pourcentages d'accouchements par tentative de Techniques d'Assistance Médicale à la Procréation en France, en fonction du type d'AMP et de l'origine des gamètes pour l'année 2021. Voici les taux de succès obtenus pour chaque méthode :

Pour les couples utilisant leurs propres gamètes (intra-conjugal), les résultats montrent que l'insemination intra-utérine a abouti à des accouchements dans 10,9 % des tentatives. Les taux d'accouchement par ponction ovarienne en FIVc et ICSI étaient de de 20,0 % et 19,6 %

respectivement. Pour les transferts d'embryons congelés, le taux d'accouchement par tentative était de 22,5 % par décongélation.

Pour les couples recourant au don de spermatozoïdes. L'insémination intra-utérine avec don de spermatozoïdes avait un taux d'accouchement de 20,3%. Les taux d'accouchement par ponction ovarienne en FIVc et ICSI étaient de 15,7,3 % et 17,3 % respectivement. Pour les transferts d'embryons congelés, le taux d'accouchement par tentative était de 22,4 % par décongélation.

En ce qui concerne le don d'ovocytes, les résultats ont montré que l'ICSI avec don d'ovocytes avait un taux d'accouchements de 23,6 % par tentative, tandis que les embryons décongelés dans ce contexte ont affiché un taux de 21,6 % par décongélation.

Pour les couples avec accueil d'embryon, le taux d'accouchements était le plus élevé à 26 %.

La fécondation in vitro conventionnelle (FIVc) et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) en intraconjugal montrent des taux de grossesses échographiques autour de 22,7 %, mais les taux d'accouchements sont légèrement inférieurs à 20 %. De même pour les inséminations intra utérines, les taux d'accouchements sont de 10,9% pour des taux de grossesses échographiques de 12.8%. On observe également une baisse toute technique confondue entre les taux de grossesses échographiques et les taux d'accouchements pour le don de sperme et pour le don d'ovocyte. Ces chiffres montrent que les fausses couches restent un défi important.

Pour améliorer ces résultats, des pistes de recherche se concentrent sur le développement de systèmes de culture plus sophistiqués et la création d'environnements optimisés pour la culture embryonnaire. Par exemple, l'optimisation des milieux de culture (44) pour mieux imiter les conditions naturelles des trompes de Fallope et de l'utérus pourrait améliorer les chances de succès.

La recherche sur l'implantation embryonnaire est également cruciale. Identifier les facteurs qui influencent l'implantation, y compris les marqueurs de réceptivité endométriale, peut aider à améliorer les taux de réussite des AMP. De plus, il est essentiel de comprendre et de corriger les causes intrinsèques d'infertilité au sein des couples, ainsi que d'améliorer la qualité des gamètes. Des techniques comme la sélection de spermatozoïdes par tri magnétique (MACS) ont montré des résultats prometteurs en augmentant la qualité des spermatozoïdes, réduisant la fragmentation de l'ADN et améliorant les taux de fécondation et de grossesse (45). D'autres pistes de recherche sont également explorées, notamment celles liées aux infections, afin de mieux comprendre et traiter les causes d'infertilité.

Ces évolutions sont essentielles pour augmenter les taux de succès des AMP, réduire les fausses couches et augmenter le nombre de naissances viables.

III. REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Introduction

L'infertilité, touchant environ 10 à 15 % des couples dans le monde, constitue un problème majeur de santé publique. L'étiologie de l'infertilité est multifactorielle, une des explications concerne les IST. Le Papillomavirus Humain (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus courante dans le monde, avec environ 6,2 millions de nouveaux cas chaque année. Ce virus comprend un groupe diversifié de plus de 200 génotypes, différenciés par leur potentiel oncogénique en catégories à haut risque (HPV-HR) et à faible risque (HPV-LR). Les types HPV-HR, tels que le HPV-16 et le HPV-18, sont bien documentés pour leur rôle dans le développement de divers cancers, notamment les cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus, du pénis et de l'oropharynx. À l'inverse, les types HPV-LR, tels que le HPV-6 et le HPV-11, causent principalement des affections bénignes.

De plus en plus de données suggèrent un impact potentiel du HPV sur la fertilité féminine. Chez les femmes, le HPV est associé à des anomalies cervicales telles que la dysplasie cervicale et les cancers précancéreux, ce qui pourrait influencer négativement la fertilité et les résultats de la grossesse. En revanche, son effet sur la fertilité masculine reste encore peu étudié. Chez les hommes, le HPV a été détecté dans le liquide séminal ainsi que sur divers sites des parties génitales (46). Bien que le portage du HPV soit fréquent chez les hommes, avec un taux de 31% (47), il reste à déterminer si ce virus influence la fertilité du couple uniquement par transmission à la partenaire ou s'il impacte également la spermatogenèse et le tractus génital masculin

Cette revue a pour objectif de synthétiser les connaissances actuelles sur l'impact du HPV sur la fertilité masculine et féminine, en explorant les mécanismes potentiels affectant la santé reproductive. De plus, cette revue discutera de l'impact du HPV sur la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation.

2. Matériel et méthode

Pour cette revue de littérature sur l'impact du Papillomavirus Humain (HPV) sur la fertilité, une approche systématique a été adoptée afin d'assurer une analyse rigoureuse et complète des informations disponibles.

Les études ont été sélectionnées en fonction des critères suivants :

1. Population étudiée : Hommes et femmes en âge de procréer.
2. Type d'infection : Infection par des génotypes HPV-HR et HPV-LR.
3. Paramètres de fertilité : Analyse des paramètres spermatiques, des taux de fécondation, des taux de grossesse et les issues de grossesse, y compris les fausses couches, les ruptures prématurées des membranes, les naissances prématurées et les naissances vivantes
4. Variables étudiées : Impact des infections à HPV sur la fertilité naturelle ou en AMP.
5. Types d'études : Essais cliniques randomisés, études de cohorte, études cas-témoins et méta-analyse.

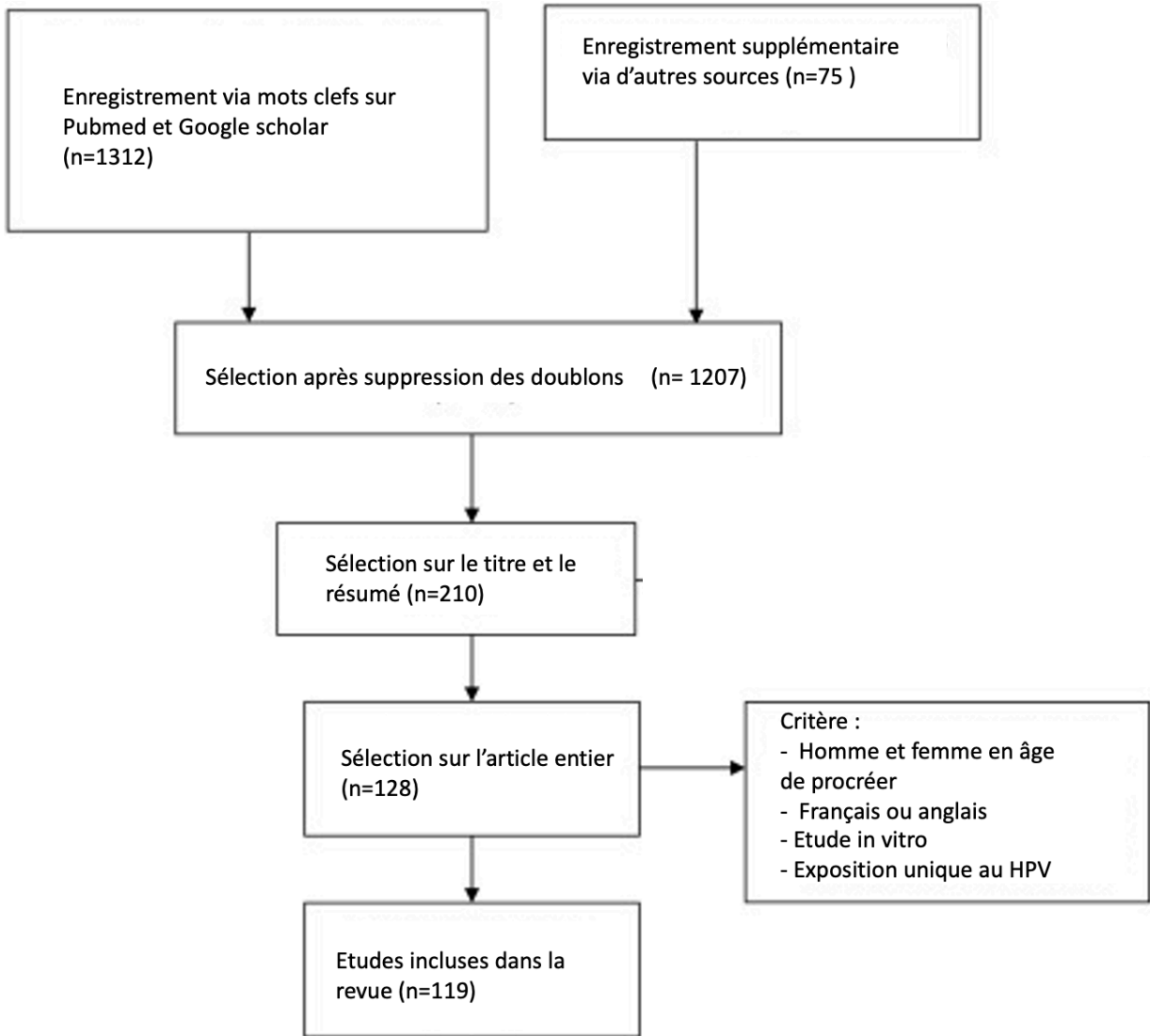
Les recherches ont été effectuées dans les bases de données suivantes pour identifier les articles pertinents :

- PubMed
- Google Scholar

Les mots-clés suivants ont été utilisés pour effectuer les recherches :

- HPV
- Human Papillomavirus
- Male Fertility
- Female Fertility
- Infertility
- Miscarriages
- Sperm Quality
- In Vitro Fertilization (IVF)
- Assisted Reproductive Technology (ART)

Flow chart :



3. Résultats

Auteur	Type étude	Objectif	Lieu	Effectif	Prélèvement	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Résultat
Sikstroöm, 1995 (48)	Rétrospectif	A	Europe	972	Cervical par hybridation	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35.	Patientes de clinique gynécologique	FC plus fréquente chez les femmes HPV+ versus HPV- (12% vs 6%), p = 0.008
Hermomat., 1997 (49)	Prospectif	B	Europe	40	Placenta par PCR	16-6-11	Fausse couches versus interruptions volontaires de grossesse	Prévalence du HPV plus élevée dans les FC (60% vs 20%), p = 0.0091
Srinivas, 2006 (50)	Cas-témoins	B	Amérique nord	120	Placenta par PCR	6,11,16,18	Fausse couches versus grossesses déclenchées pour raisons médicales	Pas de différence significative dans la prévalence du HPV, p = 0.10
Perino, 2011 (51)	Prospective	A	Europe	199	Cervical par Inno Lipa	16,51,52,66	AMP	FC plus fréquente chez les femmes HPV+ versus HPV- (40% vs 13%), p < 0,001
Skoczyński, 2011 (52)	Transversale	B	Europe	129	Placenta par PCR	33 sérotypes	Fausse couches versus naissances vivantes	Pas de différence significative dans la prévalence du HPV, p = 0.366
Conde, 2012 (53)	Cas-témoins	B	Amérique sud	281	Cervical par PCR	16, 18, 58, et 6/11.	Fausse couches versus naissances vivantes	Pas de différence significative dans la prévalence du HPV, p = 0,0538
Comar, 2013 (54)	Prospective	A	Europe	82	Cervical par PCR	27 sérotypes	AMP	Pas de différence significative dans les FC entre HPV+ et HPV-, p = 0.42
Ticconi, 2013 (55)	Cas-témoins	B	Europe	524	Cervical par PCR	16, 18, 45, 73, 42	Fausse couches versus naissances vivantes	Prévalence du HPV moins élevée dans les FC (62% vs 26%), p < 0,001
Lopez, 2016 (56)	Transversale	A	Amérique sud	1604	Cervical par PCR	14 sérotypes	Patientes de clinique obstétrique	Pas de différence significative dans les FC entre HPV+ et HPV-, p>0.05
Oborn, 2016 (57)	Prospective	A	Europe	207	Cervical par PCR	NR	AMP	Pas de différence significative dans les FC entre HPV+ et HPV-, p = 0.722
Ambühl., 2017 (58)	Cas témoins	B	Europe	271	Placenta par PCR	12 sérotypes	Fausse couches versus naissances vivantes	Pas de différence significative dans la prévalence du HPV, p = 0,19
Xiong, 2018 (59)	Méta-analyse	A	Divers	3007	Placenta et cervical par PCR	16 sérotypes	Divers	Pas de différence significative dans les FC entre HPV+ et HPV-, OR = 1,40 (0.56, 3.50)
Bober, 2019 (60)	Rétrospective	B	Europe	143	Placenta par PCR	32 sérotypes	Fausse couches versus naissances vivantes	Prévalence du HPV plus élevée dans les FC (18% vs 7%), p = 0.03
Pandey, 2019 (61)	Prospective	A	Asie	115	Cervical par PCR	16 sérotypes	Fausse couches versus naissances vivantes	Pas de différence significative dans les FC entre HPV+ et HPV-, p = 0,1
Wei, 2022 (4)	Rétrospective	A	Asie	747	Cervical par PCR	27 sérotypes	AMP	Pas de différence significative dans les FC entre HPV+ et HPV-, p = 0.156
Busnelli, 2023 (62)	Cas-témoins multicentrique	B	Europe	201	Sperme par PCR	32 sérotypes	Couples avec fausses couches à répétition versus sans	Prévalence du HPV plus élevée dans les FC (20% vs 4%), p < 0.001

Tableau 1: Association entre le HPV et les fausses couches

FC : taux de fausse couche

A : taux de fausses couches chez les femmes HPV + versus HPV-

B : Taux de HPV chez les femmes ayant eu une fausse couche versus les femmes enceinte n'ayant pas eu de fausse couche

L'analyse des études présentées dans le tableau 1 révèle des résultats variés concernant l'association entre l'infection par le HPV et les fausses couches. Dans deux études (48,51), un risque significativement plus élevé de fausses couches a été observé chez les femmes HPV positives par rapport aux HPV négatives (un taux de fausses couches allant de 12 à 40% pour les HPV+ versus 6 à 13% pour les HPV-). Six autres études (4,54,56,57,59,61) n'ont trouvé aucune différence significative dans les taux de fausses couches entre les groupes HPV+ et HPV-.

Par ailleurs, plusieurs études se concentrent sur le pourcentage de HPV positif dans les échantillons de placenta au sein d'une population de patientes ayant eu une fausse couche par rapport aux femmes n'ayant pas eu de fausses couches (soit les naissances vivantes ou les interruptions de grossesse volontaire ou les interruptions de grossesse médicale). Ces études montrent également des résultats contradictoires. Trois études (49,60,62) rapportent une prévalence plus élevée du HPV dans les échantillons de placenta provenant de fausses couches (avec un ratio moyen de 3), suggérant une possible association entre l'infection par le HPV et les fausses couches. Cependant, quatre autres études (50,52,53,58) n'ont pas trouvé de différence significative dans la prévalence du HPV entre les femmes ayant eu des fausses couches et les femmes n'ayant pas eu de fausses couches. De plus, une étude (55) a montré l'inverse du résultat attendu : un pourcentage de HPV positif moins élevé dans les échantillons provenant de fausses couches.

Auteur	Type étude	Objectif	Lieu	Effectif	Prélèvement	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Résultat
Gomez, 2008 (63)	Cas-témoins	B	Amérique nord	108	Placenta par PCR	16,18,6,11	Naissances prématurées versus naissances vivantes	HPV plus fréquent dans les NP (50% vs 20%), p = 0.03
Banahdy, 2010 (64)	Cas-témoins	A	Europe	38149	/	6,11,42,43,44,54	Femmes enceintes avec et sans antécédent de condylome	NP plus fréquentes chez les femmes HPV+ versus HPV- (28%vs 9%), p <0.01
Mammas, 2010 (65)	Prospective	A	Europe	276	Cervical par PCR	16,18,33,11	Femmes enceintes	NP plus fréquentes chez les femmes HPV+ versus HPV- (13% vs 5%), OR = 2,59 (1.05-6.37)
Zuo, 2011 (66)	Rétrospective	A	Amérique nord	2480	Cervical par Test Hybrid Capture II	13 HR	Femmes ayant accouché	NP plus fréquentes chez les femmes HPV+ versus HPV- (29% vs 10%), p < 0.001
Cho G., 2013 (67)	Transversale	A	Asie	311	Cervical par Test Hybrid Capture II	13 sérotypes	Femmes ayant accouché	Pas de différence significative dans les NP entre HPV+ et HPV-, p = 0.718
Miller, 2015 (68)	Rétrospective	A	Amérique nord	18 528	/	/	Femmes enceintes avec et sans dysplasie cervical	Pas de différence significative dans les NP entre HPV+ et HPV-, OR = 1.02 (0.86-1.22)
Slatter, 2015 (69)	Transversale	A	Océanie	339	Placenta par Test Hybrid Capture II	17 sérotypes	Femmes enceintes non vaccinées	NP plus fréquentes chez les femmes HPV+ versus HPV- (29% vs 16%), p = 0.02
Subramaniam, 2016 (70)	Rétrospective	A	Amérique nord	2207	Cervical par PCR	NR	Femmes suivies pour cancer utérus	Pas de différence significative dans les NP entre HPV+ et HPV-, OR =1.3 (0.9-1.9)
Ambühl., 2017 (58)	Cas témoins	B	Europe	271	Placenta par PCR	12 sérotypes	Naissances prématurées versus naissances vivantes	Pas de différence significative dans la prévalence du HPV, p = 0.98
Mosba, 2017 (71)	Cas témoins	B	Afrique	103	Cervical par PCR	16,18,6,11	Naissances prématurées versus naissances vivantes	HPV plus fréquent dans les NP (83% vs 47%), p = 0.019
Nimrodi, 2018 (72)	Rétrospective	A	Moyen orient	15 357	Anapathologie	/	Femmes ayant accouché	Pas de différence significative dans les NP entre HPV+ et HPV-, p = 0,734
Xiong, 2018 (59)	Méta-analyse	A	divers	3007	Placenta et cervical par PCR	16 sérotypes	Divers	NP plus fréquentes chez les femmes HPV+ versus HPV-, OR = 2,84 (1,95-4,14)
Pandey, 2019 (61)	Prospective	A	Asie	115	Cervical par PCR	16 sérotypes	Femmes enceintes	Pas de différence significative dans les NP entre HPV+ et HPV-, p = 0.324
Aldhous, 2019 (73)	Rétrospective	B	Europe	5598	Cervical par Test Hybrid Capture II	26 sérotypes	Naissances prématurées versus naissances vivantes	Pas de différence significative dans la prévalence du HPV, p >0.05
Niyibizi, 2020 (74)	Méta-analyse	A	Divers	889	Cervical et placenta par PCR	NR	Femmes enceintes	NP plus fréquentes chez les femmes HPV+ versus HPV-, OR = 1,50 (1,19-1,88)
Hooda, 2022 (75)	Cas témoin	B	Asie	100	Placenta par PCR	16,18	Naissances prématurées versus naissances vivantes	Pas de différence dans la prévalence du HPV, p=0.218

Tableau 2 : Association entre le HPV et les naissances prématurées

NP : naissance prématurée

A : taux de naissance prématuré chez les femmes HPV + versus HPV-

B : Taux de HPV chez les femmes avec naissance prématuré versus les femmes avec naissance à terme

Les résultats du tableau 2 indiquent des résultats variés concernant l'association entre l'infection par le HPV les naissances prématurées chez les femmes HPV-positives. Dans six études (59,64–66,69,74), un risque significativement plus élevé de naissance prématurée a été observé chez les femmes HPV positives par rapport aux HPV négatives (avec un ratio moyen de 2,6). Cinq autres études (61,67,68,70,72) n'ont trouvé aucune différence significative dans les taux naissance prématurée entre les groupes HPV+ et HPV-.

Plusieurs études se concentrent sur le taux de HPV dans les naissances prématurées par rapport aux naissances à terme. Ces études montrent également des résultats contradictoires. Deux études (63,71) rapportent une prévalence plus élevée du HPV dans les échantillons provenant de naissance prématurée (de 50 à 83%) comparé aux naissances à terme (de 20 à 47%). Cependant, trois autres études (58,73,75) n'ont pas trouvé de différence significative dans la prévalence du HPV entre les naissances prématurées et les naissances à terme.

Pour autant, les deux méta-analyses (59,74), montrent une association significative, suggérant un risque accru de naissance prématurée chez les femmes infectées par le HPV.

Auteur	Type étude	Objectif	Lieu	Effectif	Prélèvement	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Résultat
Cohen, 2011 (76)	Rétrospective	A	Moyen orient	227 202	Antécédent de condylome	6,11	Femmes ayant accouché	Pas de différence significative dans les PROM entre HPV+ et HPV-, p = 0.577 PPROM non évalué
Cho G, 2013 (67)	Transversale	A	Asie	311	Cervical par Test Hybrid Capture II	13 sérotypes	Femmes ayant accouché	PROM plus fréquente chez les femmes HPV+ avec 27% (HPV+) vs 14% (HPV-), p = 0,029 PPROM non évalué
Nimrodi, 2018 (72)	Rétrospective	A	Moyen orient	15 357	Anapathologie	/	Femmes ayant accouché	Pas de différence significative dans les PROM entre HPV+ et HPV-, p = 0,56 Pas de différence significative dans les PROM entre HPV+ et HPV-, p = 0.66
Niyibizi, 2020 (74)	Méta-analyse	A	Divers	889	Cervical et placentaire par PCR	NR	Femmes enceintes	Risque de PROM plus élevé dans la population HPV+, OR = 1,42 (1,08–1,86) Risque de PPROM plus élevé dans la population HPV+, OR = 1,96 (1,11–3,45)
Caballero, 2019 (77)	Rétrospective	A	Amérique nord	2153	Cervical par PCR	NR	Femmes ayant accouché	Risque de PPROM plus élevé dans la population HPV+, OR = 2.07 (1.03– 4.14) PPROM non évalué
Pandey, 2019 (61)	Prospective	A	Asie	115	Cervical par PCR + séquençage	16 sérotypes	Femmes enceintes	PPROM plus fréquente chez les femmes HPV+, avec 14% (HPV+) vs 3% (HPV-), p = 0.026 PPROM non évalué

Tableau 3 : Association entre le HPV et les PROM/PPROM

A : taux de naissance prématuré chez les femmes HPV + versus HPV-

PROM : rupture prématurée des membranes PPROM : rupture prématurée préterminale des membranes

Les résultats du tableau 3 suggèrent une possible association entre l'infection par le HPV et l'augmentation des cas de PROM (rupture prématurée des membranes) et de PPRM (rupture prématurée préterminale des membranes). En dehors des deux études (72,76) réalisées au Moyen-Orient, les autres études montrent une association significative entre le HPV et les cas de PROM et PPRM. Le taux de PROM/ PPRM se situe entre 14 et 27% pour les HPV+ contre 3 et 14% pour les HPV- et les études trouvent un risque de PROM /PPRM plus élevé dans la population HPV+, avec des OR entre 1.42 et 2.07.

Auteur	Type étude	Lieu	Effectif	Prélèvement	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Volume	Mobilité	concentration	Tératospermie	Fragmentatio n ADN	ASA	autres
Lai, 1997 (78)	Prospective	Asie	24	PCR	16,18	AMP	/	↓	/	/	/	/	/
Connelly, 2001 (79)	Prospectif	Amérique nord	6	PCR	6,11,16,18, 31,33	AMP	/	↓ 16,18;31,33*	/	/	↑ 16,31*	/	/
Lee, 2002 (80)	Expérimental	Amérique nord	40	/	6,11,16,18, 31,33	Donneurs	/	↓	/	/	↑ 16,18*	/	/
Rintaala, 2004 (81)	Prospective	Europe	65	PCR	13 HR	Volontaires fertiles	NS	NS	NS	/	/	/	/
Didelot-Rousseau, 2007 (82)	Transversale	Europe	226	FISH	18 sérotypes	AMP	/	↓	/	/	/	↑	/
Foresta, 2010 (83)	Transversale	Europe	200	PCR + FISH	10 sérotypes	18 ans vierges et non vierge	NS	↓	NS	/	/	/	/
Foresta, 2010 (84)	Transversale	Europe	290	PCR + FISH	12 sérotypes	AMP	NS	↓	NS	NS	/	/	/
Garolla, 2013 (85)	Transversale	Europe	257	Inno lipa	29 sérotypes	AMP	NS	↓	NS	NS	/	↑	↑ Aneuploïdie des spermatozoïdes
Kaspersen, 2013 (86)	Prospective	Europe	76	PCR	35 sérotypes	Donneurs	/	/	/	/	NS	/	/
Schillaci, 2013 (87)	Transversale	Europe	104	Inno lipa	12 sérotypes	AMP	/	↓	NS	NS	/	/	/

Tableau 4 : Association entre le HPV et les paramètres spermatices

↓ : diminution significative pour les HPV+ versus HPV-

↑ : augmentation significative pour les HPV+ versus HPV-

NS : non significatif

* Sérotypes impliqués

Auteur	Type étude	Lieu	Effectif	Prélèvement	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Volume	Mobilité	concentration	Téatospermie	Fragmentation ADN	ASA	autres
Yang, 2013 (88)	Transversale	Asie	1138	microarray sur billes liquides (LBMA).	24 sérotypes	AMP et fertile	NS	↓	NS	↑	/	/	↓ Vitalité
Golob, 2014 (89)	Transversale	Europe	340	génotypage Linear Array	37 sérotypes	AMP	NS	NS	NS	NS	/	/	/
La Vignera, 2015 (90)	Transversale	Europe	120	PCR	29 sérotypes	IGAM	NS	↓	NS	↑	/	/	↓ Vitalité ↑ leucocyte
Nasserî 2015 (91)	transversale	Moyen orient	90	Inno lipa	28 sérotypes	AMP sous-groupe oligospermie / normospermie / azoospermie	/	↓ oligospermie	↓ oligospermie	/	/	/	/
Garolla 2016 (92)	Transversal	Europe	226	PCR	NR	AMP	/	↓	/	/	/	↑	/
Luttmer, 2016 (93)	transversale	Europe	430	PCR+ génotypage	37 sérotypes	AMP	NS	↓	NS	/	/	NS	/
Damke, 2017 (94)	transversale	Amérique sud	229	PCR	39 sérotypes	AMP	↓	NS	NS	NS	/	/	↓ pH ↑ leucocyte
Cortés-Gutiérrez, 2017 (95)	transversale	Europe	38	Inno lipa	28 sérotypes	AMP et fertile	/	/	/	/	NS	/	/
Jeršovienė, 2019 (96)	transversale	Europe	100	PCR	14 sérotypes	AMP	NS	↓	↓	/	/	/	/
Boeri, 2019 (97)	transversale	Europe	729	PCR	39 sérotypes	AMP	NS	↓	/	/	↑	/	/

Tableau 5 (suite) : Association entre le HPV et les paramètres spermatiques
IGAM : infections des glandes annexes masculines

Auteur	Type étude	Lieu	Effectif	Prélèvement	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Volume	Mobilité	concentration	Tératospermie	Fragmentation ADN	ASA	autres
Capra, 2019 (98)	Prospective	Europe	22	Inno lipa	28 sérotypes	Partenaires de femme HPV +	/	↓	/	/	↑	/	/
Moghimi, 2019 (99)	Cas témoin	Moyen orient	140	PCR	12 sérotypes	Fertile et AMP	/	↓	NS	↑	/	/	/
Bossi, 2019 (100)	Transversale	Amérique sud	35	PCR	NR	AMP	/	↑	NS	/	/	/	/
Cao, 2020 (101)	Meta analyse	Divers	2645	PCR	>20 sérotypes	AMP	/	↓	/	/	/	/	/
Weinberg, 2020 (102)	Meta analyse	Divers	4679	PCR	>20 sérotypes	AMP	NS	↓	↓	↑	/	/	/
Moreno, 2021 (103)	Meta analyse	Divers	9471	PCR	>20 sérotypes	Fertile et AMP	NS	↓	↓	↑	↑	/	/
Depuydt, 2021 (104)	Prospective multicentre	Europe	161	PCR	12 sérotypes	AMP	/	↓	/	↑	↑	/	/
Wang, 2021 (105)	Meta analyse	Divers	3885	PCR	>20 sérotypes	Fertile et AMP	NS	↓	↓	↑	/	/	↓ Vitalité
Jaworek, 2021 (106)	Prospective	Europe	425	PCR	18 sérotypes	AMP et don	↓	NS	↓	/	/	/	/
Pérez-Soto, 2021 (107)	Prospective	Amérique sud	84	PCR	NR	AMP	↓	↓	NS	↑	↑	/	/
Kato, 2021 (108)	Transversale	Asie	216	PCR	21 sérotypes	AMP	NS	↓	↓	NS	/	/	/
Cannarella, 2022 (109)	Cas témoin	Europe	40	PCR	22 sérotypes	AMP	NS	NS	NS	NS	/	/	↑ Leucocyte
Capra, 2022 (110)	Rétrospective	Europe	117	PCR	40 sérotypes	Partenaires de femme HPV +	NS	NS	NS	↑	NS	/	/
Anagnostou, 2023 (111)	Prospective	Europe	78	PCR	7 HR	AMP	↓	/	NS	/	/	/	/

Tableau 6 (suite) : Association entre le HPV et les paramètres spermatiques

Le tableau 4 répertorie l'étude de l'impact du HPV sur les différents paramètres telles que mobilité, la morphologie, la concentration des spermatozoïdes, ainsi qu'à une fragmentation accrue de l'ADN des spermatozoïdes.

La mobilité des spermatozoïdes est le paramètre le plus fréquemment étudié, avec seulement trois études ne l'ayant pas abordé. Parmi les 31 études examinées, 23 (78–80,82–85,87,88,90–93,96,97,99,101–105,107,108) ont montré une diminution significative de la mobilité dans les échantillons de sperme positifs au HPV. À l'inverse, une seule étude (100) a observé une augmentation significative de la mobilité associée à la présence de HPV, mais elle se basait sur un échantillon limité de 35 patients.

Concernant la concentration spermatique, sept études (91,96,102,103,105,106,108) ont rapporté une diminution significative, alors que 14 (81,83–85,87–90,93,94,99,100,107,109–111) n'ont pas mis en évidence cette observation. Pour la tératospermie, neuf études (88,90,99,102–105,107,110) ont constaté une augmentation significative, tandis que sept (84,85,87,89,94,108,109) n'ont pas trouvé de lien.

La fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes a été examinée dans plusieurs études : sept (79,80,97,98,103,104,107) ont montré une augmentation significative, contre trois (86,95,110) qui n'ont pas observé d'association. La présence d'anticorps anti-spermatiques (ASA) a été le moins étudiée, mais trois études (82,85,92) ont établi un lien entre le HPV et les ASA, alors qu'une seule (93) n'a rien montré de concluant.

En ce qui concerne la vitalité des spermatozoïdes, trois études (88,90,105) ont signalé une diminution, et trois autres (90,94,109) ont noté la présence accrue de leucocytospermie. Enfin, une seule étude (94) a mentionné une augmentation du pH du sperme. Concernant le volume de sperme, quatre études ont rapporté une diminution significative, tandis que seize n'ont pas trouvé de lien significatif.

Auteur	Type étude	Objectif	Lieu	Effectif	Personne prélevé	Nature des spermatozoïdes testés	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Paramètres évalués pour les résultats de l'IUI	Résultat
Garolla, 2016 (92)	Transversale	Comparaison des résultats de l'IUI entre HPV + et HPV -	Europe	226	Homme	Total	NR	AMP	Grossesse (β-hCG positif)	Taux de grossesses plus bas chez les couples HPV+, 9% (HPV+) vs 20% (HPV-), p <0.05
Depuydt, 2016 (112)	Rétrospective	Comparaison des résultats de l'IUI entre HPV + et HPV -	Europe	142	Femme	/	18 sérotypes	AMP	Grossesse (activité cardiaque)	Taux de grossesses plus bas chez les couples HPV+, 2% (HPV+) vs 11% (HPV-), p = 0.0041
Depuydt, 2019 (113)	Prospective multi centre	Comparaison des résultats de l'IUI entre HPV + et HPV -	Europe	732	Homme	Capacitat	18 sérotypes	Conjoints et donneurs	Grossesse (activité cardiaque)	Taux de grossesses plus bas chez les couples HPV+, 3% (HPV+) vs 11% (HPV-), p = 0.0016
Zhang, 2019 (114)	Rétrospective	Comparaison des résultats de l'IUI entre HPV + et HPV -	Asie	329	Femme	/	10 HR	AMP	Grossesse (échographie à 5 semaines après l'IUI) Fausse couche Naissance vivante	Taux de grossesses plus bas chez les couples HPV+, 9% (HPV+) vs 26% (HPV-), p = 0.008 Pas de différence significative pour les fausses couches entre HPV+ et HPV- p>0.05 Taux de naissance vivante plus bas chez les couples HPV+, 5% (HPV+) vs 23% (HPV-), p =0.008
Depuydt, 2021 (104)	Prospective multicentre	Comparaison des résultats de l'IUI entre HPV + et HPV -	Europe	161	Homme	Capacitat	18 sérotypes	Conjoints et donneurs	Grossesse (activité cardiaque)	Taux de grossesses plus bas chez les couples HPV+, 0% (HPV+) vs 15% (HPV-), p =0.0417

Tableau 7 : Association entre le HPV et les résultats d'insémination intra utérine

NS : non significatif

Nature des spermatozoïdes testés : Total (avant préparation) ou Capacitat (après préparation)

Les résultats du tableau 5 montrent une réduction des taux de grossesse chez les femmes inséminées avec du sperme HPV-positif ou chez les femmes HPV-positives elles-mêmes. La grossesse était définie par une activité cardiaque pour 3 études (104,112,113), par des β -hCG positif pour une étude (92) et par échographie à 5 semaines après l'IIU pour une autre étude (114). Les cinq études (92,104,112–114) ont comparé deux groupes principaux : un groupe HPV-positif (chez l'homme ou la femme) et un groupe HPV-négatif pour les deux partenaires. Elles ont toutes identifié une association entre l'infection par le HPV et une diminution significative des taux de grossesse de 9 à 0% chez les couples où l'un des deux partenaires est HPV positif comparé à un taux de grossesse de 26 à 11% chez les HPV négatives. L'impact du HPV sur les taux de fausse couche après une IIU est moins analysé. Toutefois une étude (114) ne met pas en évidence cette d'association.

Une étude (114) montre une différence significative avec un impact négatif du HPV sur le taux de naissances vivantes en AMP (5% contre 23%).

Auteur	Type étude	Objectif	Lieu	Effectif	Personne prélevé	Nature des spermatozoïdes testés	Sérotype HPV recherché	Population étudiée	Paramètres évalués pour les résultats de FIV/ICSI	Résultat
Spandorfer, 2006 (115)	Prospective	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Amérique nord	106	Femme	/	18 sérotypes	AMP	Grossesse Fausse couche	Taux de grossesse plus bas chez les couples HPV+, 23% (HPV+) vs 57% (HPV-), p = 0,02 Pas de différence significative pour les fausses couches entre HPV+ et HPV-
Perino, 2011 (51)	Prospectif	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Europe	199	Femme + Homme	Capacitat	NR	AMP	Grossesse Fausse couche	Pas de différence significative pour les grossesses entre HPV+ et HPV- Taux de fausse couche plus bas chez les couples HPV+, 67% (HPV+) vs 15% (HPV-), p < 0,001
Yang, 2013 (116)	Rétrospective	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Asie	3880	Femme	/	13 sérotypes	AMP	Grossesse Fausse couche Naissance vivante	Pas de différence significative pour les grossesses, les fausses couches et les naissances vivantes entre HPV+ et HPV-
Garolla, 2016 (92)	Transversale	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Europe	226	Homme	Total	NR	AMP	Grossesse Fausse couche	Taux de grossesse plus bas chez les couples HPV+, 18% (HPV+) vs 41% (HPV-), p < 0,05 Taux de fausse couche plus élevé chez les couples HPV+, 67% (HPV+) vs 17% (HPV-), p < 0,05 Taux de blastulation plus bas chez les HPV+, 27% (HPV+) vs 51% (HPV-), p < 0,05
Jaworek, 2019 (117)	Prospective	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Europe	1152	Femme	/	18 sérotypes	Donneuses et infertiles	Grossesse Fausse couche	Pas de différence significative pour les grossesses et fausses couches entre HPV+ et HPV-
Tangal, 2019 (118)	Prospective	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Europe	117	Homme	Total	24 sérotypes	Antécédent d'échec ICSI	Grossesse Fausse couche Qualité des embryons (nombre d'embryon de haute qualité à J3)	Pas de différence significative pour les grossesses et de fausses couches Moins d'embryons de bonne qualité chez les HPV+, p < 0,05
Wei, 2022 (4)	Rétrospective	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Asie	8117	Femme	/	27 sérotypes	AMP	Grossesse Fausse couche Naissance vivante Qualité des embryons (taux d'embryon de haute qualité à J3)	Pas de différence significative dans les taux de grossesse, de fausses couches et de naissances vivantes. Taux d'embryons de bonne qualité à J3 chez les HPV+, 53% (HPV+) vs 70% (HPV-), p < 0,01
Zullo, 2023 (119)	Prospective	Comparaison des résultats de FIV/ICSI entre HPV + et HPV -	Europe	326	Femme	/	14 sérotypes	AMP	Grossesse Fausse couche Naissance vivante	Pas de différence significative pour les grossesses, fausses couches et naissances vivantes entre HPV+ et HPV-

Tableau 8 : Association entre le HPV et les résultats de FIV/ICSI

NS : non significatif

Nature des spermatozoïdes testés : Total (avant préparation) ou Capacitat (après préparation)

Toutes les études de ce tableau étudiaient des transferts d'embryons frais hormis une (4) qui a étudié les transferts d'embryons frais et congelés.

L'influence de l'infection à HPV sur les résultats de la FIV et de l'ICSI semble varier selon les études du tableau 6. Deux études (51,92) ont montré une association entre l'infection à HPV chez l'homme, et un taux de fausses couches significativement plus élevé (62 et 67% pour les HPV+ contre 15 et 17% respectivement pour les HPV-). Chez les femmes, l'étude (51) n'a pas montré d'association statistiquement significative entre l'infection à HPV chez la femme seule et une augmentation du taux de fausses couches. Deux autres études (92,115) ont identifié une corrélation entre l'infection à HPV chez l'un ou l'autre des partenaires et un taux de grossesse par transfert significativement plus bas (18 et 23% contre 41 et 57% respectivement). Les grossesses ont d'abord été confirmées par des taux de bêta-hCG positifs, puis par la détection d'activité cardiaque fœtale via échographie. Cependant, cinq autres études (4,116–119) n'ont trouvé aucune association significative entre un statut HPV positif et les taux de grossesse ou de fausses couches.

Par ailleurs, trois études (4,92,118) ont rapporté qu'un nombre significativement plus faible de blastocystes de bonne qualité est obtenu chez les hommes HPV positifs. Le taux de blastulation était significativement réduit dans l'étude de Garolla (92) (51% chez les patients non infectés vs. 27% chez les patients infectés ; $p < 0.05$). L'étude de Tangal (118) rapporte un nombre significativement plus faible d'embryons de bonne qualité le jour du transfert (de 0 à 2 contre de 0 à 9 ; $p < 0.03$). L'étude de Wei (4) a montré que le groupe HPV-positif présentait un taux plus faible d'embryons de haute qualité au jour 3 (52,72 % contre 70,04 %, $p < 0,001$).

Les trois études (4,116,119) ayant évalué les naissances vivantes ne montrent pas d'association entre l'infection par le HPV et les taux de naissances vivantes après AMP.

4. Discussion

L'analyse des études révèle des résultats hétérogènes concernant l'association entre l'infection par le HPV et les fausses couches. Certaines études montrent un risque accru de fausses couches chez les femmes HPV positives, tandis que d'autres ne trouvent aucune différence significative ou rapportent des résultats inverses, avec une prévalence de HPV moins élevée dans les fausses couches (tableau 1). L'utilisation des accouchements à terme comme groupe de contrôle pourrait avoir introduit un biais en sous-estimant l'association entre le HPV et les fausses couches. Selon Niyibizi (120), le risque d'infection par le HPV pourrait augmenter avec l'avancée de la grossesse. En effet, la progestérone, dont le niveau croît progressivement pour se stabiliser vers la 32^e semaine, affaiblit l'immunité cellulaire. Cette réduction de l'immunité, bien qu'essentielle pour la continuité de la grossesse, pourrait aussi limiter la capacité à éliminer des infections comme le HPV. Par conséquent, il pourrait y avoir une proportion plus élevée de femmes infectées par le HPV à l'accouchement à terme comparé à celles ayant subi une fausse couche au 1^{er} ou 2^e trimestre. Ainsi, comparer les fausses couches aux accouchements à terme pourrait conduire à sous-estimer l'impact du HPV sur les fausses couches.

De plus, les études transversales ou cas-témoins sont moins adaptées pour détecter les fausses couches précoces, souvent silencieuses sur le plan clinique. Or les recherches *in vitro* (121) suggéreraient que les effets néfastes du HPV sur le développement de la grossesse se manifestent principalement au début de celle-ci. Ces types d'études pourraient sous-estimer l'association entre le HPV et les fausses couches. Par ailleurs, les types de HPV à haut risque sont plus fréquents dans certaines populations, ce qui pourrait expliquer les variations observées entre les études menées en Europe et celles réalisées en Asie ou en Amérique du Sud.

Pour les résultats de l'association entre le HPV et les naissances prématurées (tableau 2), les études qui montrent une association significative entre le HPV et les naissances prématurées présentent des différences méthodologiques, des tailles d'échantillons variées, ainsi que des méthodes de détection du HPV distinctes, ce qui engendre une hétérogénéité rendant difficile une conclusion définitive. Parmi les études ne montrant pas d'association significative, trois ont utilisé le test Hybrid Capture II, qui est moins sensible que la PCR, ce qui pourrait expliquer l'absence d'association observée.

Les participantes des différentes études ont été recrutées dans des contextes variés et présentaient des différences en termes d'âge, de prévalence du HPV et de risque de base d'effets indésirables

sur la grossesse, ce qui a probablement contribué à l'hétérogénéité des résultats. La plupart des études ont ajusté leurs analyses pour l'âge, considéré comme le facteur de confusion le plus important. Il est également intéressant de noter que les prévalences du HPV observées sont extrêmement variables. Cependant, d'autres facteurs de confusion potentiels, tels que les antécédents de grossesse indésirable ou d'autres infections génitales, n'ont été pris en compte que dans un nombre limité d'études. Par conséquent, la présence de facteurs de confusion pourrait avoir influencé les associations observées.

Pour la recherche de liens entre le HPV et les fausses couches ou naissances prématurées, (tableaux 1 et 2) certaines études visaient à identifier directement si le HPV est un facteur de risque pour les fausses couches ou les naissances prématurées (objectif A), tandis que d'autres visaient à savoir s'il existe une association entre la présence du HPV et les fausses couches ou les naissances prématurées (objectif B), sans présumer de la direction de la causalité. L'objectif A est plus orienté vers l'identification d'une relation causale, tandis que l'objectif B est davantage une exploration corrélacionnelle. Une prévalence élevée du HPV dans les fausses couches ou les naissances prématurées (objectif B) n'implique pas nécessairement que le HPV est la cause des fausses couches ou les naissances prématurées, alors qu'un taux de fausses couches ou de naissances prématurées plus élevé chez les HPV+ (objectif A) suggère une causalité plus forte. Les deux objectifs peuvent être complémentaires. L'Objectif A peut fournir des preuves d'une relation de cause à effet, tandis que l'Objectif B peut explorer à quel point cette association est répandue dans la population. Ensemble, ils peuvent fournir une image plus complète de l'impact du HPV sur les issues de la grossesse.

Quant aux résultats de l'association entre le HPV et les PROM/PPROM (tableau 3), il est important de noter que deux études (72,76) n'ont pas utilisé de méthodes de détection du HPV par PCR ou autres techniques similaires. Elles se sont basées sur les résultats d'anapathologie des biopsies cervicales et les antécédents de condylome. Il est à souligner que la présence de HPV peut être détectée chez une femme sans qu'il y ait d'anomalie cytologique, ce qui pourrait avoir conduit à une sous-estimation des résultats. Bien que la présence de HPV puisse potentiellement augmenter le risque de complications liées aux membranes fœtales, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Les résultats de l'association entre le HPV et les résultats d'insémination intra utérine (tableau 5) ont identifié une association entre l'infection par le HPV et une diminution significative des taux

de grossesse. En effet, deux études (112,114) ont montré que le taux de grossesse par tentative d'IIU en présence d'un test HPV positif était trois à six fois plus faible que lorsque le HPV n'était pas détecté. Cependant, seulement cinq études ont été réalisées jusqu'à présent, et il pourrait être intéressant de mener de nouvelles études cliniques pour confirmer et approfondir ces résultats. De plus, une réduction notable des chances de grossesse en IIU a été observée lorsque le ratio de virions HPV par spermatozoïde dépasse un certain seuil, soit un ratio de 0,66 virions HPV par spermatozoïde (113).

Les résultats variés des études de l'association entre le HPV et les résultats de FIV/ICSI (tableau 6) peuvent être attribués à des différences méthodologiques, des tailles d'échantillon limitées et des facteurs confondants non contrôlés. Par exemple, l'utilisation de différentes techniques de PCR pour détecter le HPV peut influencer les taux de prévalence rapportés ainsi que la variabilité de portage étudié (homme ou femme). De plus, les études varient en termes de population étudiée et de paramètres de fertilité évalués : le taux de grossesses, taux de naissance vivante, le taux de fausses couches, ce qui limite la comparabilité des résultats. Le statut de fertilité inconnu de certaines participantes, l'absence de documentation sur les infections HPV antérieures ou ultérieures, et la variabilité des génotypes recherchés peuvent également influencer les résultats.

Dans la discussion sur les avantages et inconvénients de la recherche du HPV dans le sperme avant ou après la préparation des spermatozoïdes pour l'AMP, il est important de considérer plusieurs aspects. Tester le sperme pour le HPV avant la préparation permet une détection et une évaluation de l'impact direct du virus sur les paramètres spermatiques initiaux, tels que la mobilité et la morphologie. Cela permet également de minimiser les biais introduits par les techniques de préparation qui pourraient potentiellement éliminer ou masquer la présence du HPV. Toutefois, cette approche peut présenter des limites en termes de pertinence clinique, car la préparation des spermatozoïdes peut éliminer une partie des cellules infectées, rendant les résultats moins représentatifs de l'échantillon finalement utilisé en AMP. À l'inverse, rechercher le HPV après la préparation des spermatozoïdes donnera une vue plus fidèle de l'échantillon réellement utilisé en AMP. Cela permet également de réduire les biais liés à la qualité des échantillons, car la préparation vise à sélectionner les spermatozoïdes les plus viables. De plus, il devient plus complexe de distinguer les effets spécifiques du HPV des altérations potentiellement causées par les techniques de préparation. Finalement il serait pertinent d'évaluer les deux approches, car bien que l'infection par le HPV puisse avoir un effet, la sélection des spermatozoïdes les plus viables lors de la préparation pourrait suffire à en atténuer les impacts négatifs sur les résultats de l'AMP.

Les discordances entre les études de l'association entre le HPV et les naissances vivantes en AMP peuvent être attribuées à divers facteurs. Les différences caractéristiques dans les populations étudiées comme l'âge, les méthodes de détection du HPV, la présence de cofacteurs (comme d'autres infections ou anomalies cervicales) et le type de prélèvement choisi (avant ou après la préparation des spermatozoïdes) pourraient influencer les résultats. Enfin, la taille de l'échantillon varie d'une étude à l'autre, ce qui peut expliquer certaines différences observées dans les résultats. Certaines études (4,116,119) ont également proposé que l'absence d'effet du HPV sur les naissances vivantes pourrait être liée au fait que le HPV pourrait surtout affecter les toutes premières étapes de la grossesse, notamment lors de la phase d'implantation ou peu après, où l'embryon est le plus vulnérable. Cependant, si l'embryon survit à ces premières étapes critiques, le HPV pourrait ne plus avoir un effet aussi significatif sur la progression de la grossesse, ce qui expliquerait l'absence d'impact observé sur les taux des naissances vivantes dans plusieurs études.

Des études expérimentales ont mis en évidence que le HPV influencerait la fertilité féminine à plusieurs niveaux. Tout d'abord, le HPV pourrait infecter non seulement les cellules épithéliales du col de l'utérus, mais aussi les cellules de l'endomètre et les trophoblastes (123,124). L'exposition des embryons de souris au HPV-16 a réduit leur capacité d'adhésion, entraînant ainsi des implantations anormales. Cela suggère que le HPV pourrait induire une croissance placentaire anormale en perturbant l'adhésion de l'embryon à l'endomètre (125,126). Ensuite, il semblerait que le HPV modifie des processus essentiels pour une implantation réussie, tels que l'apoptose et l'invasion cellulaire (63,127). De plus, Comar et al. (54) ont observé que les niveaux de cytokines de l'environnement cervico-vaginal, tels que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), étaient significativement plus faibles chez les femmes HPV positives par rapport aux femmes HPV négatives. Le GM-CSF joue un rôle clé dans l'implantation embryonnaire et le maintien de la gestation. En outre, ces perturbations provoquées par le HPV pourraient également induire une inflammation chronique et altérer les réponses immunitaires. Enfin, des études indiquent que les patientes atteintes d'endométriose ovarienne présentent une prévalence plus élevée d'infection par le HPV à haut risque par rapport aux femmes sans endométriose (119,129). Ces données suggèrent que l'infection par le HPV pourrait contribuer au développement de l'endométriose, ce qui pourrait en partie expliquer l'infertilité observée chez ces patientes. Ces mécanismes d'infection directe des cellules trophoblastiques, de perturbations immunitaires et inflammatoires, ainsi que de comorbidités comme l'endométriose pourraient expliquer des arrêts de grossesse, des accouchements prématurés et des taux de succès réduits en AMP. De plus, Chisanga et al (128) ont notamment observé une incidence plus élevée du HPV-

16 dans les échantillons placentaires de femmes séropositives pour le VIH comparé à celles séronégatives, suggérant que la co-infection pourrait exacerber les effets néfastes du HPV sur la grossesse.

Chez l'homme, les études montrent que l'infection par le HPV aurait des effets délétères significatifs sur la qualité du sperme, notamment sur la mobilité et l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes. Deux études (97,111) ont observé une diminution significative de la mobilité des spermatozoïdes chez les hommes infectés par le HPV-HR, alors que les paramètres de mobilité chez les hommes infectés par le HPV-LR ne montraient pas de différences significatives par rapport aux hommes non infectés, suggérant un impact moindre des types HPV-LR (109). De plus, la co-infection par HPV et *Chlamydia trachomatis* exacerbe ces effets négatifs sur la mobilité, accentuant davantage la dégradation de la qualité du sperme (130).

L'infection par le HPV est également associée à une augmentation significative de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes, ce qui pourrait entraîner des taux de fécondation réduits et des résultats de fertilité défavorables. Un seuil critique de 26 % de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (IDF) a été identifié, au-delà duquel les taux de grossesse clinique après insémination intra-utérine sont significativement diminués (104). Le mécanisme sous-jacent semble impliquer l'oncoprotéine HPV E6, qui augmenterait le stress oxydatif et les dommages de l'ADN. Cela conduit à une élévation des niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (131). De plus, le HPV inhiberait la fonctionnalité de l'aquaporine-8 (AQP8), une protéine permettant la perméabilité à l'eau des spermatozoïdes, ce qui rendrait ces derniers plus sensibles au stress oxydatif (132). Un autre mécanisme reposerait sur l'intégration de l'ADN viral dans le génome des cellules hôtes, provoquant des cassures double brin et perturbant la stabilité génomique (104,133). L'éradication du HPV améliorerait l'intégrité de l'ADN, soulignant l'importance de réduire l'inflammation induite par le virus pour préserver la qualité du sperme (134). Les types de HPV-HR, en particulier les HPV 16 et 31, augmentent davantage la fragmentation de l'ADN par rapport aux types à faible risque (79,97,98). Toutefois, certaines recherches (86,95) n'ont pas trouvé d'augmentation significative de l'IDF dans les échantillons HPV-positifs, d'autres facteurs seraient donc impliqués.

Des séquences de gènes HPV ont été détectées dans les spermatozoïdes, montrant que le virus peut s'attacher à la surface des cellules germinales, en particulier à la région équatoriale de la tête

des spermatozoïdes (87,135–137). Le HPV pourrait donc se lier directement aux spermatozoïdes, affectant leur fonctionnalité. Cette liaison perturberait la membrane plasmique des spermatozoïdes, affectant leur fluidité et intégrité, et les rendant plus susceptibles aux dommages dans l'environnement du tractus reproducteur féminin (138). Ces perturbations peuvent réduire la capacité des spermatozoïdes à subir la réaction acrosomique ainsi que leur mobilité globale.

L'infection par le HPV est associée à une inflammation locale et à une réponse immunitaire dans le tractus reproducteur masculin, pouvant entraîner une inflammation chronique. Cette inflammation chronique peut endommager l'épithélium des voies génitales et perturber l'environnement nécessaire à la spermatogenèse (107). Les hommes infectés par le HPV présentent souvent des niveaux élevés d'anticorps anti-spermatozoïdes (ASA), qui sont corrélés à une diminution de la mobilité, du nombre, et de la morphologie des spermatozoïdes (85,139). Ces anticorps sont produits lorsque l'infection par le HPV endommage la barrière hémato-testiculaire, exposant les spermatozoïdes au système immunitaire qui les considère comme des cellules étrangères. Ils compromettent la qualité et la fonctionnalité des spermatozoïdes, rendant la conception plus difficile. Les effets à long terme de l'infection par le HPV et des ASA sur la fertilité masculine peuvent être durables, nécessitant un suivi prolongé pour obtenir une élimination significative de l'infection et des anticorps anti-spermatozoïdes (85).

Les effets combinés du HPV sur la mobilité, la fragmentation de l'ADN, l'inflammation et la fonctionnalité des spermatozoïdes pourraient expliquer les résultats défavorables lors des inséminations intra-utérines (104). La réduction voire l'absence (140) de grossesses cliniques observée avec du sperme de donneur positif au HPV souligne l'importance de gérer cette infection pour améliorer les résultats des traitements de fertilité.

En FIV et ICSI, les embryons des femmes positives au HPV montreraient une cinétique de développement altérée. Il a été observé que ces embryons se développent initialement plus rapidement, mais leur progression ralentit au stade du blastocyste, compromettant ainsi leur chance d'implantation (119). En particulier, les génotypes HPV-16 et HPV-18 inhiberaient le développement embryonnaire, réduisant la formation de blastocystes ce qui peut diminuer les taux de réussite des FIV (126). L'infection par le HPV serait également associée à une fragmentation accrue de l'ADN des blastocystes, induisant l'apoptose dans les cellules embryonnaires. En particulier, l'ADN du HPV de type 16 serait lié à une fragmentation significative de l'ADN

embryonnaire (127), suggérant que le HPV peut induire l'apoptose des cellules embryonnaires, ce qui compromet leur viabilité.

A ce stade, le HPV semble fortement associé à une altération de la qualité du sperme et à une diminution des taux de grossesses en Insémination Intra-Utérine (IIU), tandis que son impact sur les résultats en Fécondation In Vitro (FIV) et Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïdes (ICSI) est plus discuté. Concernant les risques obstétricaux, comme les fausses couches et les naissances prématurées, les études sont également controversées. Cependant, l'impact du HPV sur les ruptures prématurées des membranes (PROM/PPROM) semble moins controversé, suggérant un lien plus marqué. De plus, bien que peu d'études aient exploré cette question, certaines suggèrent que l'infection par le HPV pourrait affecter négativement les premiers stades du développement embryonnaire, notamment dans le cadre de la FIV, avec une diminution des taux de formation de blastocystes. Ces résultats restent à confirmer par des recherches supplémentaires.

Recommandation clinique :

En pratique clinique, il pourrait être utile d'adopter des stratégies spécifiques de dépistage et de gestion pour les couples infectés par le HPV. Garolla et al. recommandent un dépistage de l'ADN du HPV et un génotypage à partir du liquide séminal chez le partenaire masculin dans des situations d'infertilité inexplicée, d'antécédents de positivité au HPV, de symptômes associés, de présence d'anticorps anti-spermatozoïdes (ASA) ou d'asthénozoospermie (141). De plus, un dépistage du HPV pourrait être envisagé pour les hommes en parcours d'AMP et les donneurs de sperme (144), car l'infection peut persister même après cryoconservation, ce qui pourrait affecter les taux de réussite du don de sperme (142,143).

Quant aux méthodes pour éliminer le HPV, des techniques spécifiques, comme le traitement du sperme avec de l'héparinase III ou de l'hyaluronidase, pourraient réduire le risque d'infection lors des techniques de procréation assistée, augmentant ainsi les chances de succès (138). Foresta et al. (145) ont proposé un algorithme de gestion dans ce contexte (figure 20). En cas de détection de HPV, une analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) est réalisée pour vérifier la présence de l'ADN du HPV sur la surface des spermatozoïdes, tandis qu'un examen colposcopique est recommandé pour exclure des lésions génitales subcliniques. Si l'infection est confirmée, la stratégie dépend de l'âge des couples. Pour les couples plus âgés, lorsqu'il n'est pas possible de retarder le traitement de fertilité, il est conseillé d'utiliser les techniques d'AMP après traitement du sperme. Pour les couples plus jeunes, il est recommandé d'envisager une vaccination et de

suivre certaines recommandations, comme éviter les pratiques sexuelles orales et anales. Ils conseillent de surveiller l'évolution de l'infection avec des tests HPV tous les six mois et d'évaluer la clairance virale avec la méthode FISH. Les couples qui suivent ces directives voient leur infection disparaître plus rapidement (141). Si l'infection persiste, un suivi régulier ou une adoption des mêmes stratégies que pour les couples plus âgés est préconisée.

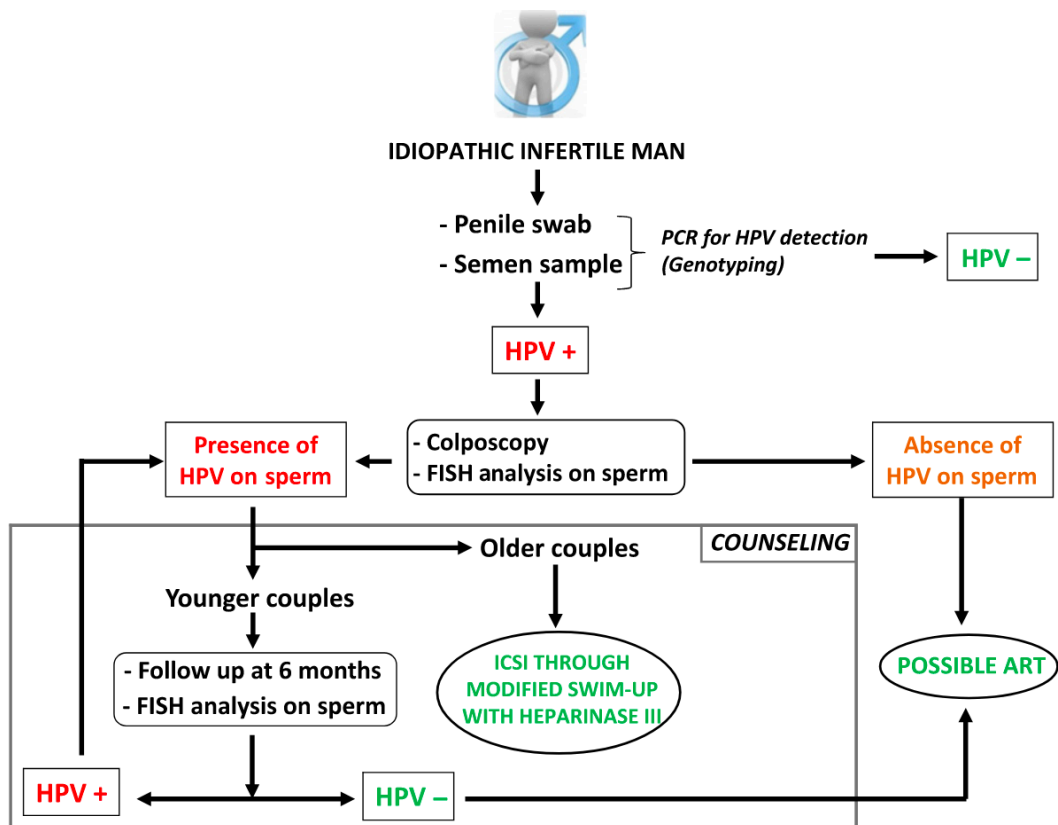


Figure 20 : Stratégie de prise en charge du HPV des patients en AMP

Foresta, C., et al. « HPV - DNA Sperm Infection and Infertility: From a Systematic Literature Review to a Possible Clinical Management Proposal ». *Andrology*, vol. 3, no2, mars 2015

Il peut sembler étonnant de proposer la vaccination en curatif, lorsque le HPV est présent et les dommages sur la fertilité déjà constatés. Cependant Garolla et al. (141) ont montré que la vaccination des hommes infectés par le HPV a conduit à une réduction significative de l'infection virale dans le sperme, passant de 100 % au début de l'étude à seulement 10,1 % après 12 mois, comparativement à 70,8 % dans le groupe non vacciné ($p < 0,05$). De plus, les couples où le partenaire masculin avait été vacciné ont enregistré un taux de grossesse de 38,9 % contre 15,3 %

dans le groupe non vacciné ($p < 0,01$), avec 29 naissances vivantes dans le groupe vacciné contre seulement 4 dans le groupe non vacciné ($p < 0,05$). La vaccination a également amélioré la mobilité des spermatozoïdes ($p < 0,05$) et réduit la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes ($p < 0,05$), deux facteurs clés pour la fertilité. Par conséquent, la mise en œuvre de programmes de vaccination pour les filles et les garçons pourrait non seulement réduire la transmission du HPV de l'homme à la femme (141,146), mais aussi contribuer à la réduction des problèmes de reproduction liés au HPV (141). Trois vaccins sont actuellement disponibles : le bivalent (Cervarix), le quadrivalent (Gardasil) et le nonavalent (Gardasil9), couvrant divers types d'HPV, dont certains sont associés à l'infertilité.

5. Ouverture

Nous proposons une nouvelle étude visant à explorer l'impact de l'infection par le papillomavirus humain (HPV) sur la fertilité dans la prise en charge de patients suivant un parcours de FIV ou ICSI. Cette recherche est motivée par des preuves croissantes indiquant que l'HPV peut affecter négativement les paramètres spermatiques et la qualité embryonnaire, ce qui pourrait influencer les résultats des traitements de procréation assistée.

Pour cette étude, nous prévoyons de collecter les reliquats de sperme des patients se présentant pour une FIV ou une ICSI sur une période d'un an. Ces échantillons seront testés pour détecter la présence de HPV sur le sperme préparé pour la FIV. Cela permet de mieux représenter les spermatozoïdes réellement utilisés lors de la procédure. Les taux cumulés de naissance vivante seront comparés entre les patients HPV positif et HPV négatif. Les études actuelles donnent des résultats de naissance vivante par cycle or le taux cumulé de naissances vivantes en AMP permet de prendre en compte les résultats sur plusieurs cycles en intégrant l'intégralité des transferts d'embryons suite à une ponction, ce qui offre une estimation plus précise des chances de réussite globale. En deuxième objectif, nous évaluerons les paramètres spermatiques, le développement embryonnaire et les taux de fausses couches en fonction du portage HPV.

La recherche d'HPV sera réalisée par le séquençage de nouvelle génération (NGS), une méthode innovante qui n'a jamais été utilisée dans ce type d'étude. Le NGS de plus en plus utilisé, a l'avantage de pouvoir potentiellement détecter un large panel d'HPV. Cette étude va permettre de compléter les données sur le HPV en FIV et sera un préalable à l'amélioration des stratégies de prise en charge et les protocoles cliniques pour les patients infertiles. L'objectif final étant

d'améliorer les taux de réussite des techniques de procréation assistée et offrir des options de traitement plus efficaces pour les couples infertiles.

6. Conclusion

La revue de la littérature sur l'impact du papillomavirus humain (HPV) sur la fertilité révèle des résultats souvent discordants qui nécessitent une interprétation prudente.

Concernant la fertilité féminine, bien que les conclusions des études ne s'accordent pas toutes, elles suggèrent que l'infection par le HPV aurait un impact sur la fertilité. On retrouve notamment une augmentation des naissances prématurées ou des ruptures prématurées des membranes. Le lien avec une augmentation des fausses couches semble lui beaucoup plus discuté.

Du côté de la fertilité masculine, le HPV semble avoir un impact sur la qualité du sperme, avec des associations trouvées entre l'infection et des anomalies spermatiques telles qu'une diminution de la mobilité, une augmentation de la fragmentation de l'ADN et des anticorps anti-spermatozoïdes. Toutefois, le lien direct entre l'infection au HPV chez l'homme et la diminution des chances de grossesse spontanée reste à démontrer. De plus, les mécanismes par lesquels le HPV pourrait altérer la spermatogenèse ou les fonctions des spermatozoïdes reste à confirmer.

En ce qui concerne les résultats en AMP, la littérature suggère que le HPV pourrait être associé à une diminution des taux de succès des IUI et FIV/ICSI, notamment en ce qui concerne les taux de grossesse. Cependant, ces associations ne sont pas unanimement observées et la variabilité des résultats pourrait être liée à des différences dans les populations étudiées et les méthodes de détection du HPV.

Ces observations soulignent la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux comprendre l'impact du HPV sur la fertilité. Une proposition minimale consisterait à intégrer le dépistage du HPV dans le bilan fertilité afin de compléter les données actuellement disponibles et potentiellement offrir une étiologie pour une part des infertilités idiopathiques. La prise en charge du HPV, si son impact est confirmé, pourrait d'autant plus être une piste intéressante car des solutions thérapeutiques existent telles que la vaccination et le traitement de la préparation du sperme. Ceci pourrait donc potentiellement améliorer les résultats en AMP.

En conclusion, le HPV semble avoir un impact sur la fertilité mais il faut rester prudent car les preuves actuelles restent insuffisantes pour formuler des recommandations cliniques solides et des études supplémentaires sont indispensables.

THÈSE SOUTENUE PAR : Marie ROCCON

TITRE :

ÉTUDE DE L'IMPACT DU PAPILOMAVIRUS HUMAIN SUR LA FERTILITÉ DANS LA PRISE EN CHARGE EN AIDE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

CONCLUSION :

La revue de la littérature sur l'impact du papillomavirus humain (HPV) sur la fertilité révèle des résultats souvent discordants qui nécessitent une interprétation prudente.

Concernant la fertilité féminine, bien que les conclusions des études ne s'accordent pas toutes, elles suggèrent que l'infection par le HPV aurait un impact sur la fertilité. On retrouve notamment une augmentation des naissances prématurées ou des ruptures prématurées des membranes. Le lien avec une augmentation des fausses couches semble lui beaucoup plus discuté.

Du côté de la fertilité masculine, le HPV semble avoir un impact sur la qualité du sperme, avec des associations trouvées entre l'infection et des anomalies spermatiques telles qu'une diminution de la mobilité, une augmentation de la fragmentation de l'ADN et des anticorps anti-spermatozoïdes. Toutefois, le lien direct entre l'infection au HPV chez l'homme et la diminution des chances de grossesse spontanée reste à démontrer. De plus, les mécanismes par lesquels le HPV pourrait altérer la spermatogenèse ou les fonctions des spermatozoïdes ne sont pas encore bien compris.

En ce qui concerne les résultats en AMP, la littérature suggère que le HPV pourrait être associé à une diminution des taux de succès des IUI et FIV/ICSI, notamment en ce qui concerne les taux de grossesse. Cependant, ces associations ne sont pas unanimement observées et la variabilité des résultats pourrait être liée à des différences dans les populations étudiées et les méthodes de détection du HPV.

Ces observations soulignent la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux comprendre l'impact du HPV sur la fertilité. Une proposition minimale consisterait à intégrer le dépistage du HPV dans le bilan fertilité afin de compléter les données actuellement disponibles et potentiellement offrir une piste pour une part des infertilités idiopathiques. La prise en charge du HPV, si son impact est confirmé, pourrait d'autant plus être une piste intéressante car des solutions thérapeutiques existent telles que la vaccination et le traitement de la préparation du sperme. Ceci pourrait donc potentiellement améliorer les résultats en AMP.

En conclusion, le HPV semble avoir un impact sur la fertilité mais il faut rester prudent car les preuves actuelles restent insuffisantes pour formuler des recommandations cliniques solides et des études supplémentaires sont indispensables.

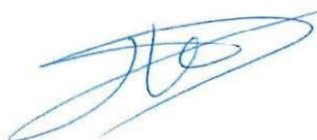
VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

Pr Michel SÈVE

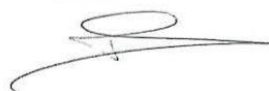
Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



Dr Julien BESSONNAT

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE



Dr Aurélie TRUFFOT

BIBLIOGRAPHIE

1. Selon l'OMS, dans le monde, une personne sur six est touchée par l'infertilité [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
2. HAMAMAH S. rapport sur les causes d'infertilité, Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. févr 2022;
3. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 14 sept 2012;30(42):6016-9.
4. Wei S, Wang K, Cheng F, Chang Z, Ren X, Liu Z, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in the Female Partner of Infertile Couples Undergoing IVF/ICSI-ET and Subsequent Reproductive Outcomes. *J Clin Med*. 2 déc 2022;11(23):7185.
5. Pebdeni PH, Saffari F, Mollaei HR, Mirshekari TR, Sadat RH, Habibzadeh V, et al. Increased Risk of Infertility in Women Infected with Human Papillomavirus. *J Reprod Infertil*. 2023;24(3):188-97.
6. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol*. janv 1993;67(1):315-22.
7. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. juin 2014;26:13-21.
8. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 25 mai 2010;401(1):70-9.
9. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. oct 2013;445(1-2):2-10.
10. Guardado-Estrada M, Juárez-Torres E, Román-Bassaure E, Medina-Martinez I, Alfaro A, Benuto RE, et al. The distribution of high-risk human papillomaviruses is different in young and old patients with cervical cancer. *PloS One*. 2014;9(10):e109406.

11. Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatol Basel Switz.* 2003;207(3):251-4.
12. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* févr 2001;75(3):1565-70.
13. Bousarghin L, Touzé A, Sizaret PY, Coursaget P. Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J Virol.* mars 2003;77(6):3846-50.
14. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathog.* févr 2009;5(2):e1000318.
15. Funk JO, Waga S, Harry JB, Espling E, Stillman B, Galloway DA. Inhibition of CDK activity and PCNA-dependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV-16 E7 oncoprotein. *Genes Dev.* 15 août 1997;11(16):2090-100.
16. Li B, Dou QP. Bax degradation by the ubiquitin/proteasome-dependent pathway: involvement in tumor survival and progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 avr 2000;97(8):3850-5.
17. Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol.* oct 2003;77(19):10186-201.
18. Florin L, Sapp C, Streeck RE, Sapp M. Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J Virol.* oct 2002;76(19):10009-14.
19. Wang Q, Griffin H, Southern S, Jackson D, Martin A, McIntosh P, et al. Functional analysis of the human papillomavirus type 16 E1=E4 protein provides a mechanism for in vivo and in vitro keratin filament reorganization. *J Virol.* janv 2004;78(2):821-33.
20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infection-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-le-depistage
21. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses.* 20 févr 2021;13(2):321.

22. Arias-Pulido H, Peyton CL, Joste NE, Vargas H, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 integration in cervical carcinoma in situ and in invasive cervical cancer. *J Clin Microbiol.* mai 2006;44(5):1755-62.
23. Bernard BA, Bailly C, Lenoir MC, Darmon M, Thierry F, Yaniv M. The human papillomavirus type 18 (HPV18) E2 gene product is a repressor of the HPV18 regulatory region in human keratinocytes. *J Virol.* oct 1989;63(10):4317-24.
24. Pett MR, Alazawi WOF, Roberts I, Dowen S, Smith DI, Stanley MA, et al. Acquisition of high-level chromosomal instability is associated with integration of human papillomavirus type 16 in cervical keratinocytes. *Cancer Res.* 15 févr 2004;64(4):1359-68.
25. Münger K, Basile JR, Duensing S, Eichten A, Gonzalez SL, Grace M, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene.* 26 nov 2001;20(54):7888-98.
26. Infections à papillomavirus humain (HPV) | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-papillomavirus-humain-HPV>
27. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 12 août 2024]. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>
28. Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>
29. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
30. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Anus [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-anus>

31. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 15 janv 2008;122(2):428-32.
32. Centre international de Recherche sur le Cance. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. 2018;
33. HAS. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. 2019;
34. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. janv 2007;7(1):11-22.
35. Gravitt PE, Lacey JV, Brinton LA, Barnes WA, Kornegay JR, Greenberg MD, et al. Evaluation of self-collected cervicovaginal cell samples for human papillomavirus testing by polymerase chain reaction. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2001;10(2):95-100.
36. Flesch FM, Gadella BM. Dynamics of the mammalian sperm plasma membrane in the process of fertilization. *Biochim Biophys Acta*. 10 nov 2000;1469(3):197-235.
37. De Blas GA, Darszon A, Ocampo AY, Serrano CJ, Castellano LE, Hernández-González EO, et al. TRPM8, a versatile channel in human sperm. *PLoS One*. 30 juin 2009;4(6):e6095.
38. Infertilité · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
39. ENP2021_Rapport_MAJ_Juin2023.pdf [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2023/09/ENP2021_Rapport_MAJ_Juin2023.pdf
40. La fertilité des couples en France. Numéro thématique. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/la-fertilite-des-couples-en-france>
41. Docteur Pietro Santulli , Charles Chapron. Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de l'infertilité. 2023.

42. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. déc 2020;114(6):1151-7.
43. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
44. Sciorio R, Rinaudo P. Culture conditions in the IVF laboratory: state of the ART and possible new directions. *J Assist Reprod Genet*. nov 2023;40(11):2591-607.
45. Zhang X, Chao S, Ye N, Ouyang D. Emerging trends in sperm selection: enhancing success rates in assisted reproduction. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 14 juin 2024;22(1):67.
46. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis*. 15 oct 2007;196(8):1146-52.
47. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. sept 2023;11(9):e1345-62.
48. Sikström B, Hellberg D, Nilsson S, Brihmer C, Mårdh PA. Contraceptive use and reproductive history in women with cervical human papillomavirus infection. *Adv Contracept Off J Soc Adv Contracept*. déc 1995;11(4):273-84.
49. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes*. 1997;14(1):13-7.
50. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, Chou D, McGrath C, Parry S, et al. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. sept 2006;195(3):797-802.
51. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril*. avr 2011;95(5):1845-8.

52. M S, A GJ, A K. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. déc 2011 [cité 22 janv 2024];90(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21585342/>
53. Conde-Ferrá ez. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico - PubMed. 2012 [cité 15 janv 2024]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910697/>
54. M C, L M, N Z, L VB, G R, G Z. Human papillomavirus infection is associated with decreased levels of GM-CSF in cervico-vaginal fluid of infected women. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* [Internet]. oct 2013 [cité 22 janv 2024];58(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23920355/>
55. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. nov 2013;70(5):343-6.
56. López-Hernández D, Beltrán-Lagunes L, Brito-Aranda L, López-Hernández M de la L. [Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study]. *Med Clin (Barc)*. 5 août 2016;147(3):101-8.
57. oborn et al. Does presence of human papillomavirus (HPV) infection influence the results of in vitro fertilization (IVF) treatment? 2016;
58. Ambühl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jørgensen A, Blaakaer J, Dybkaer K, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. oct 2017;96(10):1188-96.
59. Xiong YQ, Mo Y, Luo QM, Huo ST, He WQ, Chen Q. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83(5):417-27.
60. Bober L, Guzowski G, Moczulska H, Sieroszewski P. Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekol Pol*. 2019;90(2):72-5.
61. Pandey D, Solleti V, Jain G, Das A, Shama Prasada K, Acharya S, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2019;2019:4376902.

62. Busnelli A, Garolla A, Tersigni C, Parodi V, Inversetti A, Levi-Setti PE, et al. Sperm human papillomavirus infection and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss: insights from a multicenter case-control study. *Fertil Steril*. mars 2023;119(3):410-8.
63. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2008;23(3):709-15.
64. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Birth outcomes among pregnant women with genital warts. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. févr 2010;108(2):153-4.
65. Mammias IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Maternal human papillomavirus (HPV) infection and its possible relationship with neonatal prematurity. *Br J Biomed Sci*. 2010;67(4):222-4.
66. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol*. août 2011;136(2):260-5.
67. Cho G, Min KJ, Hong HR, Kim S, Hong JH, Lee JK, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 6 sept 2013;13:173.
68. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2015;213(4):543.e1-4.
69. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. oct 2015;28(10):1369-82.
70. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, Tang Y, Khan MJ, Edwards RK. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstet Gynecol*. févr 2016;127(2):233-40.
71. Mosbah A, Barakat R, Nabil Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mars 2018;31(6):720-5.

72. Nimrodi M, Kleitman V, Wainstock T, Gemer O, Meirovitz M, Maymon E, et al. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2018;225:160-5.
73. Aldhous MC, Bhatia R, Pollock R, Vragkos D, Cuschieri K, Cubie HA, et al. HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data. *Wellcome Open Res.* 2019;4:48.
74. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 11 juin 2020;221(12):1925-37.
75. Hooda R, Baghla N, Malik N, Kaushik S. To evaluate the role of placental human papilloma virus (HPV) infection as a risk factor for spontaneous preterm birth: a prospective case control study. *J Perinat Med.* 25 mai 2022;50(4):427-32.
76. Cohen E, Levy A, Holcberg G, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Perinatal outcomes in condyloma acuminata pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* juin 2011;283(6):1269-73.
77. Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Pettit K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *J Womens Health 2002.* mai 2019;28(5):606-11.
78. Lai YM, Lee JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP, Pao CC. The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. *Fertil Steril.* juin 1997;67(6):1152-5.
79. Connelly DA, Chan PJ, Patton WC, King A. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2001;184(6):1068-70.
80. Lee CA, Huang CTF, King A, Chan PJ. Differential effects of human papillomavirus DNA types on p53 tumor-suppressor gene apoptosis in sperm. *Gynecol Oncol.* juin 2002;85(3):511-6.
81. Rintala M a. M, Grénman SE, Pöllänen PP, Suominen JJO, Syrjänen SM. Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen. *Int J STD AIDS.* nov 2004;15(11):740-3.

82. Didelot-Rousseau MN, Diafouka F, Yayo E, Kouadio LP, Monnet D, Segondy M. HPV seminal shedding among men seeking fertility evaluation in Abidjan, Ivory Coast. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juin 2007;39(2):153-5.
83. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril.* févr 2010;93(3):802-6.
84. Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril.* oct 2010;94(5):1723-7.
85. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Barzon L, Foresta C. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil Steril.* janv 2013;99(1):125-131.e2.
86. Kaspersen MD, Bungum M, Fedder J, Bonde J, Larsen PB, J Ingerslev H, et al. No increased sperm DNA fragmentation index in semen containing human papillomavirus or herpesvirus. *Andrology.* mai 2013;1(3):361-4.
87. Schillaci R, Capra G, Bellavia C, Ruvolo G, Scazzone C, Venezia R, et al. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertil Steril.* nov 2013;100(5):1236-40.
88. Yang Y, Jia CW, Ma YM, Zhou LY, Wang SY. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian J Androl.* juill 2013;15(4):529-32.
89. Golob B, Poljak M, Verdenik I, Kolbezen Simoniti M, Vrtačnik Bokal E, Zorn B. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *BioMed Res Int.* 2014;2014:956901.
90. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, Franchina C, Scalia G, Morgia G, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection. *Reprod Biomed Online.* avr 2015;30(4):385-91.
91. Nasseri S, Monavari SH, Keyvani H, Nikkhoo B, Vahabpour Roudsari R, Khazeni M. The prevalence of Human Papilloma Virus (HPV) infection in the oligospermic and azospermic men. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:272.

92. Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril.* janv 2016;105(1):65-72.e1.
93. Luttmmer R, Dijkstra MG, Snijders PJF, Hompes PGA, Pronk DTM, Hubeek I, et al. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2016;31(2):280-6.
94. Damke E, Kurscheidt FA, Balani VA, Takeda KI, Irie MMT, Gimenes F, et al. Male Partners of Infertile Couples with Seminal Infections of Human Papillomavirus Have Impaired Fertility Parameters. *BioMed Res Int.* 2017;2017:4684629.
95. Cortés-Gutiérrez EI, Dávila-Rodríguez MI, Fernández JL, de la O-Pérez LO, Garza-Flores ME, Eguren-Garza R, et al. The presence of human papillomavirus in semen does not affect the integrity of sperm DNA. *Andrologia.* déc 2017;49(10).
96. Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human Papillomavirus and Infertility. *Med Kaunas Lith.* 15 juill 2019;55(7):377.
97. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Pederzoli F, Cazzaniga W, Chierigo F, 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 Oxf Engl.* 1 févr 2019;34(2):209-17.
98. Capra G, Schillaci R, Bosco L, Roccheri MC, Perino A, Ragusa MA. HPV infection in semen: results from a new molecular approach. *Epidemiol Infect.* janv 2019;147:e177.
99. 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.* janv 2019;12(4):306-9.
100. Bossi R de L, Valadares JBF, Puerto HLD, Rocha MGL, Braga LC, Sampaio MAC, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in the semen of patients submitted to assisted reproductive technology treatment in a private clinic in Brazil. *JBRA Assist Reprod.* 22 août 2019;23(3):205-9.
101. Cao X, Wei R, Zhang X, Zhou J, Lou J, Cui Y. Impact of human papillomavirus infection in semen on sperm progressive motility in infertile men: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 7 mai 2020;18(1):38.

102. 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*. mai 2020;113(5):955-969.e4.
103. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. mars 2021;9(2):478-502.
104. Depuydt C, Donders G, Verstraete L, Beert J, Salembier G, Bosmans E, 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*. 11 févr 2021;10(4):717.
105. Wang S, Liu L, Zhang A, Song Y, Kang J, Liu X. Association between human papillomavirus infection and sperm quality: A systematic review and a meta-analysis. *Andrologia*. juin 2021;53(5):e14034.
106. Jaworek H, Koudelakova V, Oborna I, Zborilova B, Brezinova J, Ruzickova D, et al. Impact of human papillomavirus infection on semen parameters and reproductive outcomes. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 9 oct 2021;19(1):156.
107. Pérez-Soto E, Fernández-Martínez E, Oros-Pantoja R, Medel-Flores O, Miranda-Covarrubias JC, Sánchez-Monroy V. Proinflammatory and Oxidative Stress States Induced by Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis Coinfection Affect Sperm Quality in Asymptomatic Infertile Men. *Med Kaunas Lith*. 24 août 2021;57(9):862.
108. Kato Y, Shigehara K, Nakagawa T, Nakata H, Iijima M, Nakashima K, et al. Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. nov 2021;112:294-9.
109. Cannarella R, Aversa A, Condorelli RA, De Cristofaro S, Greco E, Grillo A, et al. Impact of seminal low-risk human papillomavirus infection on sperm parameters of adult men. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. déc 2022;25(1):17-22.
110. Capra G, Notari T, Buttà M, Serra N, Rizzo G, Bosco L. Human Papillomavirus (HPV) Infection and Its Impact on Male Infertility. *Life Basel Switz*. 18 nov 2022;12(11):1919.
111. Anagnostou M, Samara M, Thodou E, Messini CI, Dafopoulos K, Chatzimeletiou K, et al. The impact of cryopreservation on both sperm HPV-negative and positive subtypes. *Syst Biol Reprod Med*. août 2023;69(4):288-95.

112. Depuydt CE, Verstraete L, Berth M, Beert J, Bogers JP, Salembier G, et al. Human Papillomavirus Positivity in Women Undergoing Intrauterine Insemination Has a Negative Effect on Pregnancy Rates. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(1):41-6.
113. Depuydt CE, Donders GGG, Verstraete L, Vanden Broeck D, Beert JFA, Salembier G, et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril.* juin 2019;111(6):1135-44.
114. Zhang. Human papillomaviruse infection in women undergoing artificial insemination by donor: a retrospective analysis. 2019;
115. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. *Fertil Steril.* sept 2006;86(3):765-7.
116. Yang R, Wang Y, Qiao J, Liu P, Geng L, Guo Y li. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? *Chin Med J (Engl).* févr 2013;126(4):683-7.
117. Jaworek H, Zborilova B, Koudelakova V, Brezinova J, Vrbkova J, Oborna I, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in oocyte donors and women treated for infertility: An observational laboratory-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* oct 2019;4:100068.
118. Tangal, Y T, Eg P, Gs Ç, Ah H, K Y. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. *Turk J Urol [Internet].* 21 mai 2018 [cité 22 janv 2024];45(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29975635/>
119. Zullo F, Fiano V, Gillio-Tos A, Leoncini S, Nesi G, Macrì L, et al. Human papillomavirus infection in women undergoing in-vitro fertilization: effects on embryo development kinetics and live birth rate. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 24 avr 2023;21(1):39.
120. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 11 mars 2017;6(1):53.
121. Noventa M, Andrisani A, Gizzo S, Nardelli GB, Ambrosini G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 31 mai 2014;12:48.

122. Hsu LC, Tsui KH, Wei JCC, Yip HT, Hung YM, Chang R. Female Human Papillomavirus Infection Associated with Increased Risk of Infertility: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 7 sept 2020;17(18):6505.
123. Liu Y, You H, Chiriva-Internati M, Korourian S, Lowery CL, Carey MJ, et al. Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts. *Virology*. 10 nov 2001;290(1):99-105.
124. You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Edwards JL, Osborne AF, et al. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts. *Placenta*. janv 2008;29(1):30-8.
125. Hong LJ, Oshiro BT, Chan PJ. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Arch Gynecol Obstet*. juin 2013;287(6):1093-7.
126. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J Assist Reprod Genet*. juin 2006;23(6):255-9.
127. Calinisan JH, Chan SR, King A, Chan PJ. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *J Assist Reprod Genet*. mars 2002;19(3):132-6.
128. Chisanga C, Eggert D, Mitchell CD, Wood C, Angeletti PC. Evidence for Placental HPV Infection in Both HIV Positive and Negative Women. *J Cancer Ther*. déc 2015;6(15):1276-89.
129. Heidarpour M, Derakhshan M, Derakhshan-Horeh M, Kheirollahi M, Dashti S. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women with ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. janv 2017;43(1):135-9.
130. Cai T, Wagenlehner FME, Mondaini N, D'Elia C, Meacci F, Migno S, et al. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. *BJU Int*. févr 2014;113(2):281-7.
131. Williams VM, Filippova M, Filippov V, Payne KJ, Duerksen-Hughes P. Human papillomavirus type 16 E6* induces oxidative stress and DNA damage. *J Virol*. juin 2014;88(12):6751-61.
132. Pellavio G, Todaro F, Alberizzi P, Scotti C, Gastaldi G, Lolicato M, et al. HPV Infection Affects Human Sperm Functionality by Inhibition of Aquaporin-8. *Cells*. 17 mai 2020;9(5):1241.

133. Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, François Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril.* janv 2007;87(1):93-100.
134. De Toni L, Cosci I, Carosso A, Barzon L, Engl B, Foresta C, et al. Hyaluronidase-based swim-up for semen selection in patients with human papillomavirus semen infection. *Biol Reprod.* 4 janv 2021;104(1):211-22.
135. Chan PJ, Su BC, Kalugdan T, Seraj IM, Tredway DR, King A. Human papillomavirus gene sequences in washed human sperm deoxyribonucleic acid. *Fertil Steril.* mai 1994;61(5):982-5.
136. Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PloS One.* 7 mars 2011;6(3):e15036.
137. Pérez-Andino J, Buck CB, Ribbeck K. Adsorption of human papillomavirus 16 to live human sperm. *PloS One.* 9 juin 2009;4(6):e5847.
138. Garolla A, Lenzi A, Palù G, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2012;27(4):967-73.
139. Piroozmand A, Mousavi Nasab SD, Erami M, Hashemi SMA, Khodabakhsh E, Ahmadi N, et al. Distribution of Human Papillomavirus and Antisperm Antibody in Semen and Its Association with Semen Parameters Among Infertile Men. *J Reprod Infertil.* 2020;21(3):183-8.
140. Depuydt CE, Donders G, Verstraete L, Vanden Broeck D, Beert J, Salembier G, et al. Time has come to include Human Papillomavirus (HPV) testing in sperm donor banks. *Facts Views Vis ObGyn.* déc 2018;10(4):201-5.
141. Garolla A, De Toni L, Bottacin A, Valente U, De Rocco Ponce M, Di Nisio A, et al. Human Papillomavirus Prophylactic Vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study. *Sci Rep.* 17 janv 2018;8(1):912.
142. Foresta C, Ferlin A, Bertoldo A, Patassini C, Zuccarello D, Garolla A. Human papilloma virus in the sperm cryobank: an emerging problem? *Int J Androl.* juin 2011;34(3):242-6.

143. Gizzo S, Ferrari B, Noventa M, Ferrari E, Patrelli TS, Gangemi M, et al. Male and couple fertility impairment due to HPV-DNA sperm infection: update on molecular mechanism and clinical impact--systematic review. *BioMed Res Int.* 2014;2014:230263.
144. Sucato A, Buttà M, Bosco L, Di Gregorio L, Perino A, Capra G. Human Papillomavirus and Male Infertility: What Do We Know? *Int J Mol Sci.* 16 déc 2023;24(24):17562.
145. 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.* mars 2015;3(2):163-73.
146. Foresta C, Garolla A, Parisi S, Ghezzi M, Bertoldo A, Di Nisio A, et al. HPV prophylactic vaccination in males improves the clearance of semen infection. *EBioMedicine.* oct 2015;2(10):1487-93.

ANNEXES

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy).

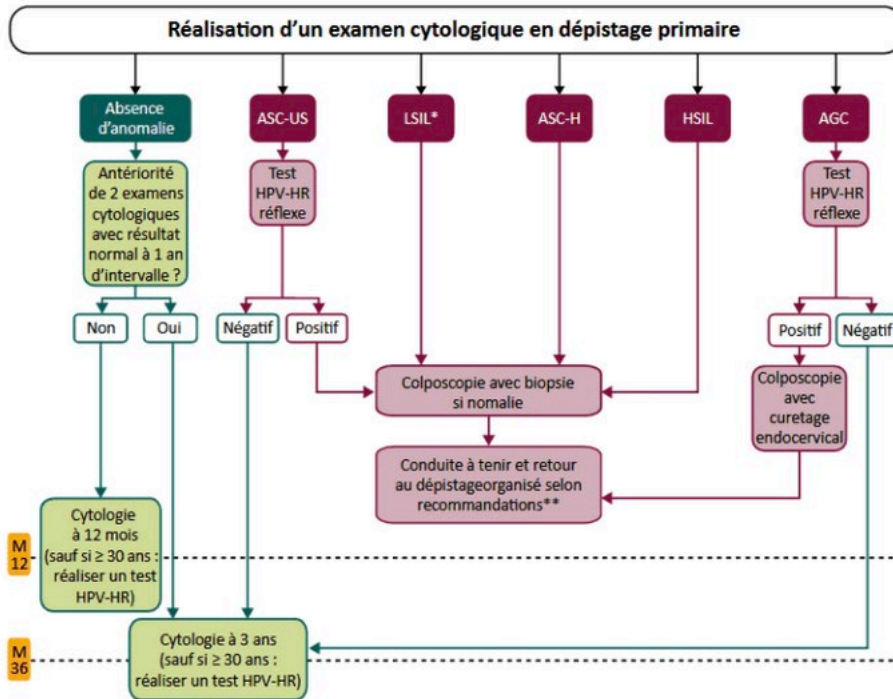
S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : Trichomonas vaginalis ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex;
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.
- **Anomalies des cellules malpighiennes :**
 - atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H);
 - lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN1;
 - lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN2 et CIN3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision);
 - carcinome malpighien.
- **Anomalies des cellules glandulaires :**
 - atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (Not Other Specified);
 - atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (Not Other Specified);
 - adénocarcinome endocervical in situ (AIS);
 - adénocarcinome.
- **Autres (liste non limitative) :**
 - cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

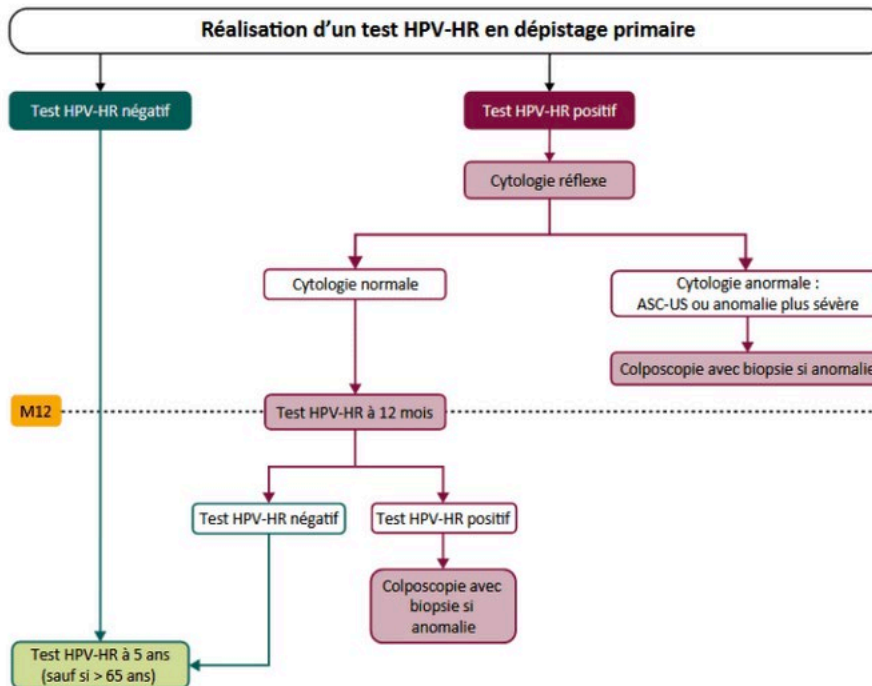
Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

FEMMES DE 25 À 29 ANS



FEMMES DE 30 À 65 ANS



Annexe 2

[Source : 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, consultée le 04/03/2024]

SERMENT DE GALIEN

*Université Grenoble Alpes
UFR de Pharmacie de Grenoble*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Mme Marie ROCCON

ÉTUDE DE L'IMPACT DU PAPILLOMAVIRUS HUMAIN SUR LA FERTILITÉ DANS LA PRISE EN CHARGE EN AIDE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

RÉSUMÉ : L'infertilité est un problème de santé publique majeur touchant environ une personne sur six à l'échelle mondiale. Le papillomavirus humain (HPV), principal agent des infections sexuellement transmissibles, affecte près de 80 % de la population au cours de la vie, hommes et femmes confondus. Si les liens entre l'HPV et les cancers, notamment du col de l'utérus, sont bien établis, l'impact potentiel de ce virus sur la fertilité reste controversé et largement inexploré. Cette thèse vise à évaluer l'effet de l'infection à HPV sur la fertilité masculine et féminine, ainsi que sur les résultats des techniques d'aide médicale à la procréation (AMP), à travers une revue systématique de la littérature scientifique disponible.

Une recherche bibliographique exhaustive a été conduite, sélectionnant des études portant sur l'impact de l'HPV sur les risques obstétricaux, les paramètres spermatiques, et les résultats des techniques d'Aide Médicale à la Procréation. Les résultats révèlent des données hétérogènes, mais la plupart des études montrent un lien entre l'infection à HPV et une altération des paramètres spermatiques. Concernant les fausses couches, les naissances prématurées ou les ruptures prématurées des membranes, les études sont controversées. Plusieurs études semblent montrer un impact négatif du HPV sur les résultats des tentatives d'AMP, que ce soit pour l'insémination intra-utérine (IIU) ou la fécondation in vitro (FIV), bien que des divergences subsistent entre les conclusions.

L'hétérogénéité des résultats observée dans la littérature peut être attribuée à des méthodologies et des populations étudiées différentes. Des études supplémentaires seraient donc nécessaires pour confirmer ou infirmer l'impact réel du HPV sur la fertilité. Si cet effet est confirmé, il serait alors essentiel d'explorer les options thérapeutiques ciblant le HPV, telles que la préparation des spermatozoïdes ou la vaccination, afin d'évaluer leur bénéfice potentiel.

MOTS CLÉS : HPV, Fertilité, AMP, FIV, Paramètre spermatique

SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE MÉDICALE : BIOLOGIE GÉNÉRALE