

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Madame Frédérique Crand-Reculeau

Présentée et soutenue publiquement le 16 JUIN 2003

HYPOFERTILITES
MASCULINES ET PRISES EN
CHARGES

Président : Madame Anne Alliot, Maître de Conférences de Parasitologie

Membres du Jury : Madame Nicole Grimaud, Maître de Conférences de Pharmacologie
Madame Laurence Breton, Docteur en Pharmacie



SOMMAIRE

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
<u>1ère PARTIE</u> : HYPOFERTILITE MASCULINE	12
I- RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GÉNITAL MASCULIN	13
I₁ - <u>Anatomie</u>	
A) LES TESTICULES	
B) LES ENVELOPPES	16
C) VOIES SPERMATIQUES EXTRA-TESTICULAIRES	17
D) LES GLANDES ANNEXES	19
I₂ - <u>Physiologie</u>	20
A) LE TESTICULE EXOCRINE : LA SPERMATOGENESE	
B) LE TESTICULE ENDOCRINE	22

II - EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECONDITE	24
--	-----------

III - FACTEURS INFLUANCANT LA FERTILITÉ CHEZ L'HOMME

III₁. <u>La température</u>	26
---	-----------

III₂. <u>Produits chimiques</u>	28
---	-----------

III₃. <u>Les Radiations</u>	31
---	-----------

III₄. <u>Les métaux lourds</u>	31
--	-----------

III₅. <u>Tabac - Fumée de cigarette</u>	32
---	-----------

III₆. <u>Médicaments - cas des traitements antidépresseurs</u>	
--	--

III₇. <u>Le stress</u>	34
--	-----------

III₈. <u>L'alcool</u>	
---	--

2ème PARTIE : CAUSES D'INFERTILITE CHEZ L'HOMME

I - AZOOSPERMIES	36
-------------------------	-----------

I₁. <u>Azoospermies sécrétoires</u>	
---	--

I₂. <u>Azoospermies excrétoires</u>	43
---	-----------

II - OLIGOASTHÉNOTÉRATOSPERMIES (OATS) 45

III - TROUBLES DE L'EJACULATION 48

IV - INFERTILITÉ AVEC SPERMOGRAMME NORMAL 50

3ème PARTIE : DIAGNOSTIC DE L'INFERTILITE

I - BILAN CLINIQUE 52

II - BILAN BIOLOGIQUE 55

III - EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES 60

4ème PARTIE : TRAITEMENT MEDICAL DE LA STERILITE MASCULINE

I - TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX 68

II - TRAITEMENTS CHIRURGICAUX 73

III – TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE	74
IV- CONCLUSION	90
TABLE DES MATIERES	92
ANNEXE	100
BIBLIOGRAPHIE	101

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations

Significations

ABP	Androgen Binding Protein
Ac	Anticorps
Ag	Antigène
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Régulator
DBCP	DiBromoChloroPropane
DES	DiEthylStilbestrol
EDB	EthylèneDiBromide
ER	Ejaculation Rétrograde
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GIFT	Gamete Intra Fallopian Transfer
Gy	Gray
hCG	human Chorionic Gonadotrophin
hMG	human Menopausal Gonadotrophin
IAD	Insémination Artificielle avec sperme de Donneur
ICSI	IntraCytoplasmic Sperm Injection
Ig	Immunoglobine
IUI	Insémination Intra Utérine
LH	Luteinizing Hormone
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LSD	Lysergic Acid Diethylamide
OATS	OligoAsthéroTératospermie
OMS	Organisation mondiale pour la Santé

PMA

Procréation Médicalement
Assistée

TET

Tubal Embryon Transfer

TPC

Test Post Coïtal

VIH

Virus d'Immunodéficience
Humaine

ZIFT

Zygote IntraFallopian Transfer

INTRODUCTION

Nous ne sommes pas tous égaux devant les lois de la nature.

Certains couples redoutent d'avoir des enfants trop nombreux et s'emploient à en limiter le nombre par la contraception, tandis que d'autres connaissent mois après mois la déception et repoussent l'espoir d'une grossesse pourtant très désirée.

En France, environ un couple sur dix connaît des difficultés à concevoir un enfant. Autrefois on parlait de couples stériles et surtout de femmes stériles. Aujourd'hui, on parle plutôt de couples inféconds et l'on sait que les causes de cette infécondité concernent de façon à peu près égale les deux sexes.

Depuis la naissance d'Amandine, le premier "bébé-éprouvette" en 1982, la médecine n'a pas cessé de faire des progrès dans ce domaine.

Un ensemble de techniques nouvelles mises au point dans les 20 ou 30 dernières années, a permis de passer de la stérilité (absolue) à l'infécondité (relative). Ces pratiques sont regroupées sur le terme "D'assistance Médicale à la Procréation" et font appel à de nombreuses techniques comme l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro* avec sa dernière variante, l'injection intra-ovocytaire d'un spermatozoïde : l'ICSI.

En France, 2 % des enfants naissent grâce à une assistance médicale à la procréation. Un pourcentage qui ne cesse de croître. Car, avec le temps, les techniques s'affinent et les grossesses espérées deviennent plus fréquentes. Toutefois, les taux de réussite par PMA, quel que soit la méthode choisie, ne dépassent pas 30 %.

L'exploration féminine ne sera pas décrite ici, car nous nous placerons délibérément du côté masculin.

Après quelques rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital masculin et certaines définitions en terme d'infécondité, nous décrirons les facteurs influençant la fertilité chez l'homme.

Nous présenterons ensuite les différentes causes d'infertilité masculine.

Dans un autre temps, le diagnostic de l'infertilité sera exposé puis pour finir, nous parlerons du traitement médical de la stérilité masculine, traitements d'ordre médicamenteux, chirurgicaux ainsi que les différentes techniques de procréation médicalement assistées.

1 ère PARTIE



HYPOFERTILITE MASCULINE

I - RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

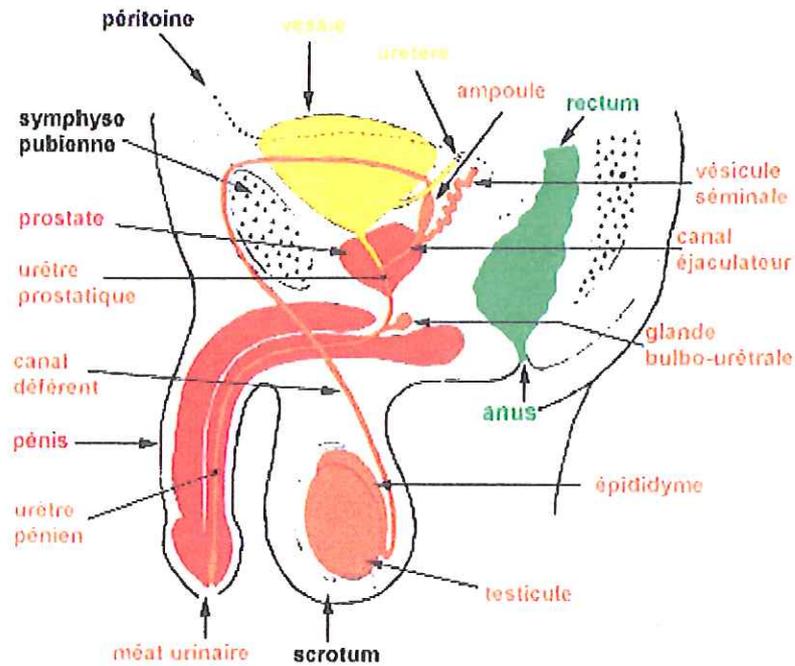


Figure n°1 : Appareil Génital masculin (1)

I₁ - Anatomie

A) LES TESTICULES

Ce sont deux glandes ovoïdes situées à la racine des cuisses, les testicules sont localisés dans les bourses, situés en avant du périnée et sous la verge.

1) morphologie (2)

Chez l'homme, le testicule mesure 5 cm de long, 3 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur. Il pèse environ 20 grammes.

Sa surface est lisse et nacré, sa consistance est ferme et régulière.

Le testicule est coiffé par l'épididyme qui s'étend tout au long de son bord dorso-cranial.

La queue de l'épididyme est au contact du testicule, alors que le corps est séparé par un sillon, le sillon épидидymo-testiculaire.

2) structure

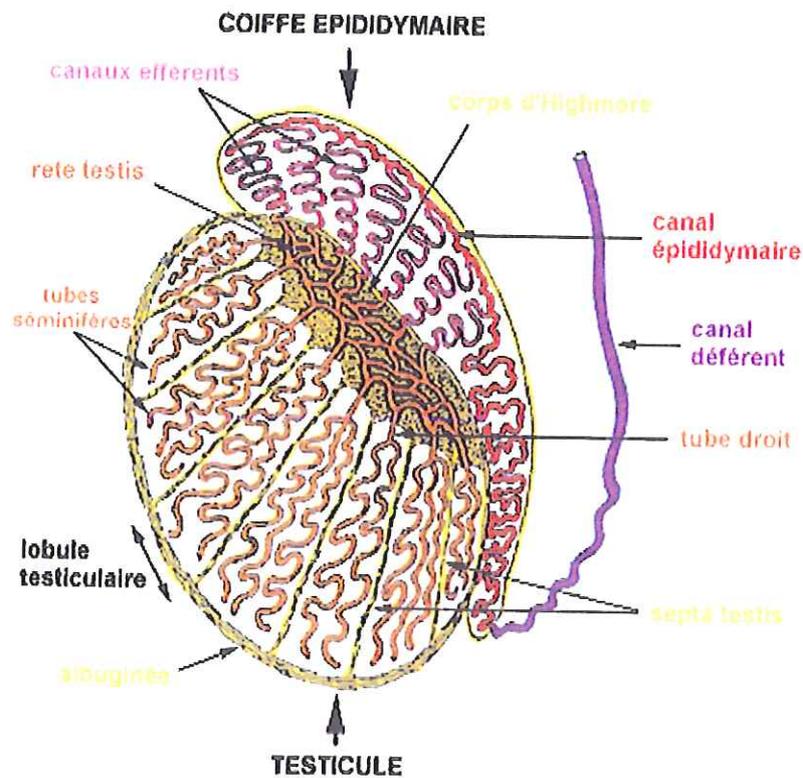


Figure n° 2 : Structure du testicule (1)

Chaque testicule est revêtu par l'albuginée, constitué chez l'homme de fibres de collagène et de fibres musculaires lisses douées d'activité contractile.

Ces contractions se font de manière rythmée (toutes les 14 minutes) et contribuent à propulser les spermatozoïdes et le liquide testiculaire hors du testicule.

Près du bord supérieur du testicule, l'albuginée s'enfonce dans la profondeur du testicule pour constituer le **corps de Highmore** perforé par des vaisseaux et le **resté testis**, réseau anastomosique constitué par la confluence des tubes droits, issus des tubes séminifères, contenus dans les lobules spermatiques. Entre l'albuginée et le corps de Highmore sont tendues des cloisons parfois incomplètes qui délimitent les **lobules testiculaires**.

Il y a 300 à 500 lobules dans un testicule. Les lobules sont séparés les uns des autres par des cloisons de même structure que l'enveloppe qui entoure : l'albuginée.

Dans chaque lobule se trouvent 2 ou 3 tubes séminifères qui contiennent :

- **des cellules germinales** qui aboutissent à la formation des spermatozoïdes par méiose.
- **des cellules de Sertoli** qui produisent des substances nécessaires à la spermatogénèse
- **des cellules de Leydig** qui possèdent la fonction endocrinienne sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire (fabrication de la testostérone qui est aussi indispensable à la spermatogénèse)

Dans chaque lobule se trouvent également des canaux intratesticulaires permettant le rassemblement et l'évacuation des spermatozoïdes vers les cônes efférents en direction de l'épididyme.

3) embryologie (3)

Chez l'embryon, les testicules sont dans la région lombaire, au voisinage des reins. Quand le fœtus se développe les testicules descendent, sortent de l'abdomen par un orifice : le canal inguinal. La migration se fait entre le 3ème mois de gestation et la naissance, période pendant laquelle le testicule migre de la région lombaire jusque dans les bourses. Il entraîne dans cette migration ses vaisseaux, un diverticule du péritoine, et la tunique vaginale appelée plus couramment la vaginale: on distingue une séreuse vaginale pariétale et une séreuse vaginale viscérale ou albuginée ; entre les deux séreuses, un espace mince la cavité vaginale contient un liquide lubrifiant permettant une certaine mobilité du testicule à l'intérieur du scrotum.

Les anomalies de migration des testicules sont à l'origine des situations anormales : les ectopies testiculaires.

B) LES ENVELOPPES

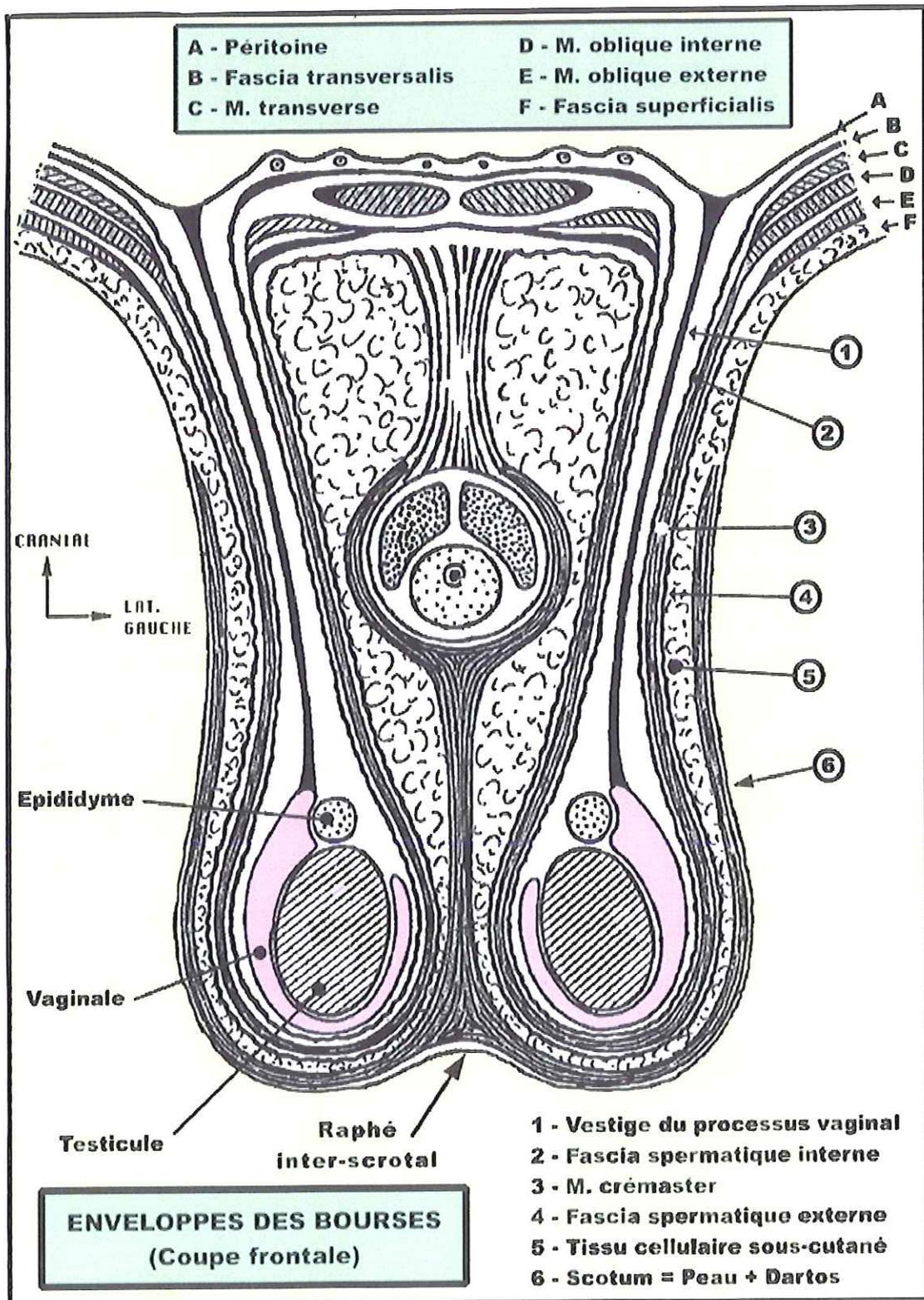


Figure n° 3 : Enveloppes des bourses (1)

Elles forment, en avant du périnée et sous la verge, un sac appelé "bourses". Celles-ci sont divisées en deux moitiés par une cloison médiane.

De la superficie vers la profondeur on distingue :

- . **la peau ou scrotum**, fine, extensible, pigmentée, plissée qui est tapissée de poils et de glandes sébacées.

- . **le dartos**, constitué de fibres musculo-conjonctives qui, en se divisant, participe à la formation de la cloison médiane qui sépare les bourses en 2 jusqu'à la face inférieure de la verge.

- . **le tissu cellulaire sous-cutané** extension du fascia superficialis, qui assure la mobilité et le glissement des plans sous-jacents par rapport aux éléments précédents.

- . **La tunique fibreuse superficielle**, le fascia spermatique externe, mince expansion du muscle oblique externe.

- . **Le crémaster** (tunique musculaire) qui est une formation musculaire striée émanant des muscles petit oblique et transverse de l'abdomen.

- . **La tunique fibreuse profonde** (le fascia spermatique interne) ; elle fait suite au fascia transversalis au niveau de l'orifice profond du canal inguinal (4) Elle revêt le cordon puis descend dans la bourse pour envelopper le testicule et l'épididyme. En bas, elle se fixe au ligament scrotal.

- . **La vaginale** : elle représente la séreuse du testicule, émanation du péritoine abdominal.

Le feuillet viscéral tapisse presque entièrement le testicule et une partie de l'épididyme ainsi qu'une portion basse du cordon.

C) VOIES SPERMATIQUES EXTRA-TESTICULAIRES

1) Épididyme

↳ structure

Il recouvre le bord postérieur du testicule et est composé de trois parties :

- la tête ou globulus major : partie antérieure renflée, unie au testicule par du tissu cellulo-graisseux, les canaux efférents et la vaginale .

- le corps prismatique, séparé du testicule par le sillon inter-épididymo-testiculaire

- la queue de l'épididyme : plaquée sur la face externe du testicule et fixée au scrotum par le ligament scrotal.

Le canal déférent fait suite à la queue de l'épididyme en décrivant l'anse épидидymo déférentielle.

↳ rôle

L'épididyme va permettre la maturation des gamètes. Cette maturation va se faire graduellement le long du trajet épидидymaire avec condensation de la chromatine, acquisition de la mobilité et de la capacité à se lier à la zone pellucide de l'ovocyte.

Les spermatozoïdes sont stockés pour 80 % dans la queue de l'épididyme.

Le transit épидидymaire est pour le spermatozoïde d'environ 15 jours.

2) Le canal déférent

Il s'étend depuis la queue de l'épididyme jusqu'à la base de la prostate. Il chemine sur la face médiane du testicule puis traverse successivement la racine des bourses, la région inguinale, la fosse iliaque et la cavité pelvienne. Sa longueur est de 35 à 45 cm. Ce canal reste sous péritonéal et se termine par une dilatation qu'on appelle l'ampoule déférentielle. Cette ampoule sert de réservoir aux spermatozoïdes dans l'intervalle des éjaculations. La paroi du canal très épaisse lui confère une résistance particulière qui permet de le palper facilement car "il roule" sous les doigts.

3) Les canaux éjaculateurs

Deux canaux très courts (2,5 cm). Ils sont inclus en entier dans l'épaisseur de la prostate.

Ils démarrent à la réunion de l'ampoule déférentielle et de la vésicule séminale pour se jeter dans l'urètre prostatique au niveau d'une saillie : le veru montanum cette réunion des voies spermatiques et urinaires est située au dessous de sphincter lisse de l'urètre. Lors de l'éjaculation, le sphincter empêche le reflux du sperme vers la vessie.

4) l'urètre

L'urètre véhicule l'urine et le liquide spermatique. On distingue l'urètre prostatique puis urètre membraneux et enfin urètre pénien qui se termine dans la verge au niveau du méat par la fossette naviculaire.

D) LES GLANDES ANNEXES

Elles sécrètent les différents constituants du liquide séminal

1) les vésicules séminales

Ce sont deux petits organes glandulaires, annexés au canal déférent au niveau de sa portion terminale.

Elles élaborent un liquide alcalin clair et visqueux qui participe à la constitution du sperme.

2) la prostate (5)

C'est une glande fibro-musculo-glandulaire composée de 5 lobes entourant la portion initiale de l'urètre dans la vessie.

Elle est située en dessous de la vessie et elle est traversée par l'urètre et les canaux éjaculateurs.

Elle est composée de 2 parties : la prostate caudale et la prostate craniale. Ces 2 parties sont séparées par la prostate intermédiaire constituée de l'ensemble des glandes prostatiques dont les canaux s'ouvrent dans l'urètre au niveau des versants latéraux du veru montanum.

La prostate est un organe polyvalent.

- Elle a un rôle anatomique en maintenant la fixité de la vessie et de l'urètre.
- Elle a un rôle physiologique dans la miction et l'éjaculation.
- Elle participe à la formation du liquide séminal de part les glandes prostatiques qui élaborent le liquide prostatique.

3) Les glandes de Cowper

Ce sont de petites glandes situées à la jonction de l'urètre membraneux et le l'urètre pénien.

La totalité de ces glandes sécrètent une substance alcaline qui protège les spermatozoïdes en neutralisant le milieu acide de l'urètre. Ces sécrétions ont un rôle nutritif.

I₂ - Physiologie

Les testicules assurent deux rôles essentiels : la formation des gamètes masculins ou spermatozoïdes , fonction assimilée à une **fonction exocrine**, et la sécrétion d'hormones stéroïdes (androgènes, essentiellement testostérone), fonction assimilée à une **fonction endocrine**.

A) LE TESTICULE EXOCRINE : LA SPERMATOGENESE

1) Configuration des spermatozoïdes

Le spermatozoïde est long de 60 micromètres et comprend 3 parties :

- . **la tête** où se trouve le noyau. Cette tête contient toute l'information génétique portée par l'ADN. Elle est coiffée d'une capsule (l'acrosome) qui possède un capital enzymatique intervenant dans l'interaction avec les structures ovocytaires .

- . **le corps**

- . **la queue ou flagelle** contenant l'appareil locomoteur qui permet le déplacement du spermatozoïde.

Les spermatozoïdes produits par le testicule sont immobiles et inaptes à ce stade à féconder l'ovocyte. C'est au cours de leur transit dans l'épididyme qu'ils vont acquérir leurs propriétés de mobilité et de capacité à féconder l'ovocyte.

2) La spermatogenèse

La spermatogenèse est l'ensemble des phénomènes qui, à partir des spermatogonies, cellules souches diploïdes (2n chromosomes) aboutissent aux spermatozoïdes, gamètes masculins haploïdes (n chromosomes). Ce phénomène long et complexe débute à la puberté.

La spermatogenèse se déroule dans les tubes séminifères testiculaires qui contiennent dans leur paroi des cellules germinales (spermatogonies) et des cellules non germinales de Sertoli.

Les spermatozoïdes passent par les canaux efférents et arrivent dans l'épididyme, rejoignent le canal défèrent jusque dans la prostate.

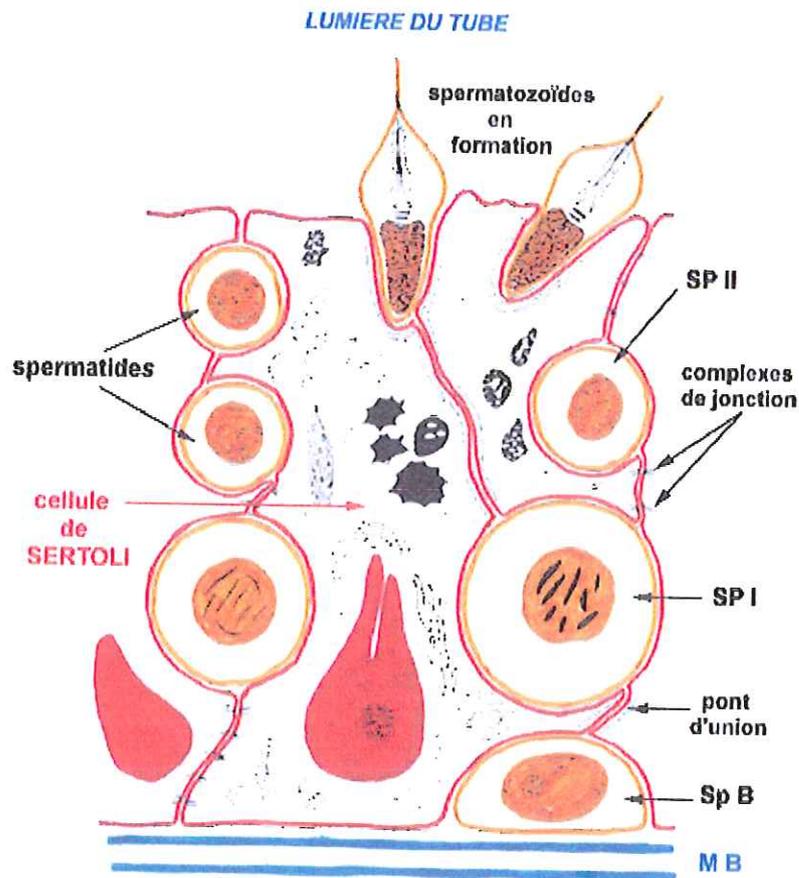


Figure n° 4 : Une spermatogénèse centipète dans la paroi d'un tube séminifère (1)

La spermatogénèse peut être divisée en plusieurs phases distinctes :

- **Pendant la première phase**, les spermatogonies se multiplient par des mitoses somatiques normales. Ces divisions permettent le renouvellement des spermatogonies mais aussi la différenciation de ces cellules en spermatocytes I.

- **La seconde phase** correspond à la méiose, elle permet la transformation des spermatocytes I (cellules diploïdes) en passant par 2 divisions successives, en spermatides (cellules haploïdes).

Cette méiose comprend deux étapes : une mitose réductionnelle qui correspond à la réduction du matériel génétique de moitié donnant les spermatocytes II, puis une mitose équationnelle.

- **La troisième phase** est constituée par la spermiogénèse. La spermatide subit une série de transformations morphologiques profondes pour donner naissance, au spermatozoïde.

La durée complète de la spermatogenèse humaine appelée cycle spermatogénique est de 74 jours. Au terme de la spermatogenèse, le gamète possède toutes ses structures morphologiques indispensables à la fécondation. Cependant, il reste immobile et non fécondant. C'est le rôle de l'épididyme qui coiffe et entoure le testicule d'assurer le transport des gamètes mais surtout d'assurer leur maturation.

B - LE TESTICULE ENDOCRINE (6)

1) Cellule de Sertoli

C'est une cellule importante dans la régulation physiologique. Elle synthétise de nombreux facteurs ; elle élabore l'**inhibine** assurant le rétrocontrôle de sécrétion de **FSH**. Elle synthétise l'**ABP** transportant la testostérone dans le testicule et l'épididyme où elle est nécessaire à la spermatogenèse et à l'acquisition de la mobilité spermatique.

2) Barrière hémato-testiculaire

Elle est constituée par l'endothélium des vaisseaux, des cellules méiotiques périvitubulaires et la barrière sertolienne.

Son rôle est multiple :

- . maintenir un environnement favorable à la spermatogenèse par la sécrétion d'un fluide tubulaire de composition spécifique.

- . protection des cellules germinales contre les agents toxiques et mutagènes.

3) Cellule de Leydig

Elle élabore la testostérone qui assure la différenciation du sinus génital en voie génitale masculine (prostate, verge, scrotum). Un défaut de concentration en cette hormone d'origine endo ou exogène est à l'origine d'hermaphrodisme ou de malformations génitales suivies d'infertilité.

La testostérone assure, de plus, la descente testiculaire au 7ème mois de la vie embryonnaire. La puberté liée à la sécrétion de testostérone est marquée par le développement des caractères sexuels I (verge, scrotum, prostate, testicule) et des caractères sexuels II (pilosité, mue de la voix), par la poussée de la croissance et enfin par l'accomplissement de la spermatogenèse aux alentours de 18 ans.

4) Système de régulation hypothalamo-hypophyso-gonadique

Le testicule secrète la principale hormone mâle : la testostérone.

Le développement et le fonctionnement du testicule sont sous le contrôle d'hormones hypophysaires appelées gonadostimulines et on distingue la F.S.H. et la L.H.

Ces hormones hypophysaires sont elles-mêmes contrôlées par l'hormone hypothalamique la L.H.R.H.

. **La F.S.H.** stimule la croissance des tubes séminifères et la spermatogenèse par fixation sur les récepteurs des cellules de Sertoli.

. **La L.H.** stimule la sécrétion de la testostérone en agissant directement sur les récepteurs des cellules de Leydig.

Les hormones hypophysaires et hypothalamiques se maintiennent à un taux constant. Pour cela, il existe un rétrocontrôle exercé sur ces hormones. Le rétrocontrôle est réalisé de deux façons :

- lorsque le taux de testostérone sanguin parvient à un seuil suffisant :

La testostérone exerce un effet inhibiteur sur la synthèse des hormones hypophysaires (L.H.)

- le testicule secrète une deuxième hormone spécifique au rétro contrôle de la FSH, c'est l'inhibine qui est sécrétée par les cellules de Sertoli et qui inhibe de façon sélective la sécrétion de FSH sans attendre la sécrétion de L.H.

II - ÉPIDEMIOLOGIE DE L'INFECONDITE

1) Différence entre fécondité et fertilité (7)

. La fécondité est un état ; c'est le fait d'avoir déjà eu un enfant, d'avoir déjà procréé. L'infécondité traduit donc l'absence d'enfant au sein d'un couple à un moment donné.

On dira qu'un couple est fécond si la femme a déjà conçu et que ce couple est infécond si la femme n'a pas encore conçu.

. La fertilité est une potentialité ; il s'agit de la capacité pour un couple à concevoir un enfant.

On dira d'un couple qu'il est fertile s'il est apte à concevoir et qu'il est infertile s'il ne peut pas concevoir.

La stérilité correspond uniquement à une situation définitive et irréversible, à l'absence totale de possibilité de procréation.

2) Infécondité primaire et secondaire

L'infécondité peut être soit primaire, le couple n'ayant jamais démarré de grossesse, soit secondaire, après une naissance.

Des femmes ayant eu des antécédents de grossesses extra utérine, fausses couches spontanées, avortement, seront considérées comme présentant une infécondité primo- secondaire.

3) Fécondabilité et délai nécessaire à concevoir

- Soit **P** : la fécondabilité ou probabilité mensuelle de conception
- et **DNC** : le délai nécessaire à concevoir.

Le DNC est exprimé en nombre de cycles menstruels avec la formule $DNC = 1/P$

La fécondabilité est la probabilité d'un couple à concevoir au cours d'un cycle menstruel avec $P = P(f) \times P(h) \times P(c)$ avec $P(f)$ et $P(h)$ les probabilités propres de la

femme et de l'homme et P (c) celle des deux individus ensembles. La fécondabilité maximale est égale à 1 c'est-à-dire que chaque élément de l'équation doit être égal à 1.

Cette formule montre bien que l'infertilité concerne l'association des deux membres du couple. Elle rend compte de réalités cliniques, telles les causes d'infertilité strictement féminines comme les occlusions tubaires bilatérales ou spécifiquement masculines comme les azoospermies ou bien des causes dites "mixtes".

La fécondabilité est généralement constante chez un même couple pour une période donnée mais diffère d'un couple à l'autre.

On peut estimer à 0,25 la fécondabilité moyenne dans la population générale des pays industrialisés, c'est-à-dire que les couples ont en moyenne 25 % de chances de procréer par cycle.

Ce qui signifie aussi que les couples ont en moyenne un délai normal à concevoir égal à $1/0,25$ soit quatre cycles menstruels.

4) Prévalence de l'infécondité masculine

En France, on peut estimer à 14 % (entre 1 couple sur 6 et 1 couple sur 10) le nombre de couples qui consulteront pour une infécondité primaire ou secondaire de plus d'une année.

Dans 30 % des cas, l'homme et la femme présentent chacun des troubles de leur fonction de reproduction, la responsabilité seule de la femme apparaît dans 30 à 40 % des cas et celle de l'homme dans 20 à 25 % des cas.

Les infécondités dites inexplicées (7,4 %) sont en diminution par rapport aux données des années antérieures, ce, grâce à de meilleures explorations complémentaires.

La fécondabilité fait intervenir un facteur temps essentiel à prendre en compte.

Les couples les plus fertiles obtiendront rapidement une grossesse, au fur et à mesure des années, la proportion de couples infertiles deviendra de plus en plus importante avec une fécondabilité moyenne des couples diminuée.

Au temps 0 de désir de grossesse, la moyenne de fécondabilité des couples est estimée à 25 %, il est estimé qu'après 1 an d'infécondabilité, la fécondabilité moyenne passe à 12 %. Après 2 ans, elle n'est plus que de 7,9 % et après 5 ans, de 4 %.

III - FACTEURS INFLUANCANT LA FERTILITE CHEZ L'HOMME

Il est important de déterminer les facteurs de risque qui permettront d'orienter l'interrogatoire et d'organiser les examens complémentaires.

III₁ - La température

1) Système de thermorégulation

Tout d'abord, il faut faire le point sur le système de thermorégulation du scrotum. Il existe un gradient thermique entre le corps et le testis. La valeur de ce gradient est influencée par la posture, l'habillement et la température ambiante. **La valeur moyenne de la température testiculaire chez l'homme se situe entre 33 et 34°C, celle du scrotum entre 32,6 et 33,4°C.**

La température testiculaire est maintenue en permanence inférieure de 3 à 4°C à la température centrale.

Cette différence thermique physiologique est la résultante de deux systèmes thermorégulateurs.

Le testicule est très proche du milieu extérieur dont il n'est séparé que par une mince couche cutanée : le scrotum.

Au niveau du testicule, les apports de chaleur vont provenir du sang artériel qui est à 37°C.

↳ le premier système de thermorégulation (8) est constitué par le scrotum caractérisé par une mince couche cutanée, une absence de graisse sous cutanée et une riche vascularisation. Tout cela va permettre une perte de chaleur vers l'extérieur un transfert thermique du testicule vers l'extérieur. Cette perte calorique se fait par l'intermédiaire de l'évaporation, de la sudation scrotale.

↳ le deuxième système de thermorégulation est constitué par le système vasculaire localisé dans le cordon spermatique, réalisant des transports de chaleur à contre courant entre l'artère et les veines.

L'artère testiculaire est une artère unique qui est entourée de plusieurs veines anastomosées entre elles. A ce niveau vont se produire des transferts de chaleur du courant artériel vers celui veineux. Cela va aboutir à un pré-refroidissement du sang artériel arrivant au testicule. Cependant ce système ne peut fonctionner que si le sang veineux revenant du testicule est à une température inférieure à celle du sang artériel et donc que si le premier système thermorégulateur est fonctionnel.

D'une façon générale, à température ambiante neutre, la masse testiculaire perd de la chaleur vers le milieu extérieur à travers le scrotum, dont la température est plus basse que celle du testicule.

Le sang veineux repartant du testicule est plus froid, favorisant ainsi le pré-refroidissement du sang artériel.

2) Facteurs influençant le gradient thermique (9)

* la posture

Des études ont été faites, rapportant la température scrotale mesurée chez l'homme dans quatre positions différentes : allongé, assis jambes croisées, assis jambe écartées et debout.

La température scrotale la plus basse est observée en position debout et est en moyenne 0,3 à 0,6 °C inférieure à la température scrotale en position allongée. La température la plus élevée est observée en position assise jambes croisées. Ceci s'explique facilement par le fait que debout la surface

d'échange thermique est plus grande alors qu'assis jambes croisées, les déperditions caloriques sont moins importantes.

* les vêtements

L'habillement a une influence sur la température scrotale. Le port d'un slip en position assise augmente en moyenne la température scrotale de 0,5 à 1°C par rapport à l'état nu. Vêtu d'un slip et de pantalon, la température scrotale est augmentée de 1,5 à 1,8°C

De plus, le port de sous-vêtements serrés entraîne une diminution du nombre de spermatozoïdes ainsi qu'une atteinte de leur mobilité comparé au port de sous-vêtements lâches.

Les effets délétères de l'hyperthermie sur la spermatogenèse sont actuellement parfaitement admis.

Une étude, celle de Thonneau et Al (10) montre une augmentation du délai nécessaire pour concevoir si l'homme est exposé professionnellement à la chaleur.

En effet, chez les soudeurs, céramistes, cuisiniers, pompiers, on retrouve une augmentation du nombre de spermatozoïdes morphologiquement anormaux (cependant l'effet dose n'est pas encore quantifié).

L'hyperthermie induite sur le testicule ou le scrotum se traduit par une diminution de la quantité et la qualité des spermatozoïdes retrouvés dans un éjaculat : diminution de la concentration, du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux.

Elle entraîne également des altérations de la forme des spermatozoïdes (touchant la tête et le flagelle), des modifications de l'acrosome et du noyau.

A ces conséquences, s'en ajoutent d'autres, à savoir une élévation des taux de gonadotrophines sériques (FSH et LH). Cette élévation pourrait refléter un effet de la température soit direct sur les cellules de Sertoli et de Leydig, soit indirect et consécutif à la déplétion des cellules germinales.

De plus, il ressort qu'une hyperthermie scrotale est présente chez 35 à 40 % des hommes inféconds.

III₂ - Produits chimiques

Beaucoup de produits chimiques sont des perturbateurs endocriniens, ce sont des agents exogènes qui interfèrent avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, l'élimination des hormones naturelles responsables de l'homéostasie et de la régulation des mécanismes du développement.

De très nombreuses substances utilisées dans l'agriculture, l'industrie ou dans la vie quotidienne semblent être perturbateurs endocriniens.

1) Les pesticides

Ils sont parmi les premières substances à être mises en cause du fait de leur large utilisation, notamment en agriculture. Ils sont présents dans l'air mais surtout dans les eaux de ruissellement. Trois produits couramment utilisés sont reconnus comme ayant des effets délétères sur la spermatogenèse : Triazine, Trifluraline, Permethrine.

Toujours en agriculture le DBCP utilisé comme nématocide dans les cultures d'agrumes, génère des azoospermies souvent irréversibles. Son utilisation non contrôlée au Costa Rica a rendu définitivement stériles plus de 4 000 ouvriers.

Chez des ouvriers utilisant l'EDB en fumigation sur les plantations de papaye, il a été rapporté un effet négatif sur la quantité et la qualité de la production du sperme.

Une oligospermie et une asthénozoospermie ont été rapportées chez des hommes chroniquement exposés au Chlordécone.

Les études concernant l'influence des pesticides chez l'homme se heurte au fait qu'il s'agit le plus souvent d'une exposition à un nombre important de principes actifs avec une difficulté à mesurer parfois les concentrations absorbées, liés aux modes de travail et de protection.

Lors d'une étude non exposés / exposés aux pesticides organochlorés/organophosphorés en Inde, il a été rapporté une réduction de la proportion d'hommes féconds ainsi qu'un délai nécessaire pour concevoir allongé

De nombreux autres pesticides possèdent des effets nocifs sur la production de gamètes mâles. L'utilisation de la plupart d'entre eux n'est pas réglementée.

PESTICIDE	EFFET
LINDANE	Destruction des spermatozoïdes
VINCLOZOLINE (fongicide)	Anti-androgène
PROCYMIDONE (fongicide)	Anti-androgène, malformation du pénis
DELTHAMÉTRINE (Insecticide)	Destruction des cellules germinales
PENCONAZOLE (fongicide)	Malformation de la prostate et du testicule
PROPICONAZOLE (fongicide)	Affecte le métabolisme des stéroïdes
ATRAZINE (herbicide)	Affecte la prostate
LINURON (herbicide)	Malformations testiculaires

TABLEAU n° 1 : Pesticides et effets sur la fertilité masculine (11)

2) les solvants organiques

Ils sont très largement utilisés dans l'industrie mais également dans la vie quotidienne (du lave vitres aux médicaments).

Le carbon disulfure employé dans l'industrie chimique a été responsable d'oligo-asthénospermie chez des hommes exposés.

L'exposition aux éthers de glycol est à risque pour la reproduction de l'homme. La toxicité d'autres produits comme les hydrocarbures dont le styrène n'est pas démontrée ou est en cours de discussion.

A Hongkong, il a été prouvé que les hommes infertiles avaient approximativement un taux de mercure dans les cheveux de 40 % plus important que les hommes fertiles du même âge.

III₅ - Tabac - Fumée de cigarette (14)

Le tabagisme est associé à une diminution du nombre de spermatozoïdes (les fumeurs ont une concentration en spermatozoïdes 13 à 17 % plus basse que les non-fumeurs) une altération de leur mobilité et une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux.

Des expériences ont mis en évidence que la nicotine altérait les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il a été montré que les fumeurs de cigarettes avaient un taux inférieur de LH et FSH, ce qui a des répercussions sur la spermatogenèse.

III₆ - Médicaments - cas des traitements antidépresseurs

Il existe de nombreux médicaments qui perturbent la spermatogenèse.

En cas de prise prolongée, **la colchicine** provoque une atteinte initialement réversible de la lignée germinale, **les spironolactones** altèrent la fonction leydigienne.

Nous allons parler plus particulièrement d'une étude faite sur les antidépresseurs.

En modulant l'activité des neurotransmetteurs centraux, certains **médicaments psychotropes** pourraient affecter la fonction de reproduction chez l'homme. Une étude a démontré que 3 semaines de traitement avec le desmethyl imipramine (200 mg/jour) était associé à une réduction significative des spermatozoïdes viables et ce chez cinq patients dépressifs qui avaient toutes les caractéristiques d'un sperme normal avant la prise d'antidépresseur (16).

Une altération de la spermatogenèse a été rapportée chez les patients utilisant la Trimipramine à la dose de 75 à 300 mg pendant 8 semaines.

L'Imipramine, la Nortriptyline, la Clomipramine également entraînent des effets délétères sur le sperme.

Familles de médicaments	Noms commerciaux
<p><i>Chimiothérapie :</i> alkylants +++ anti-métabolites agents du fuseau inhibiteurs des topoisomérases</p>	<p><i>Chloraminophène, Endoxan+++</i> <i>Méthotrexate, Fluorouracile</i> <i>Vincristine, Vinblastine, Colchicine</i> <i>Adriblastine</i></p>
<p><i>Anti-hypertenseurs</i> action centrale bêtabloquants</p>	<p><i>Catapressan, Aldomet++</i> <i>Soprol, Sectaral, Seloken</i></p>
<p><i>Glaucome</i> guanéthidine</p>	<p><i>Isméline</i></p>
<p><i>Hypolipémiantes</i> fibrates inhibiteurs de l'HMG COA reductase</p>	<p><i>Lipanthyl, Lipur++</i> <i>Vasten, Zocor ?</i></p>
<p><i>Anti-infectieux</i> sulfamides nitrafurantoïne</p>	<p><i>Eusaprim++</i> <i>Bactrim++</i> <i>Furadantine++</i></p>
<p><i>Diurétiques</i> antialdostérone</p>	<p><i>Aldactone++, Spironolactone</i></p>
<p><i>Anti-ulcéreux</i> anti-histaminiques H2</p>	<p><i>Tagamet, Cimétidine</i></p>
<p><i>Gastro-entérologie</i> dérivés de l'acide 5 amino salicylique</p>	<p><i>Salazopyrine, Rowasa, Pentasa</i></p>
<p><i>Système nerveux</i> ant-dépresseurs normothymiques</p>	<p><i>IMAO</i> <i>Sels de lithium</i></p>
<p><i>Hormones</i> agents cytostatiques agents anti-hormonaux</p>	<p>progestatifs (<i>Farlutal++</i>), oestrogènes <i>Androcur</i></p>
<p><i>Toxiques</i> traitement exogène professionnels : imprimerie, agriculture ++, sidérurgie, céramique</p>	<p>radiothérapie alcool, tabac, drogue arsenic, benzène, plomb, cadmium, mercure, pesticides et herbicides (dibromochloropropane) solvants (sulfure de carbone) produits chimiques, chaleur intense</p>

Tableau n° 2 : Médicaments et toxiques altérant la spermatogénèse (15)

III₇ - Le stress (17)

Les relations entre stress et spermatogénèse ou fertilité masculine sont de nos jours peu connues bien que des études ont pu montrer des différences entre catégories professionnelles.

Une étude chez 164 hommes avec pour 157 deux examens de sperme n'a pas mis en évidence de lien entre la qualité du travail ("stressant ou non") le divorce ou la séparation et les caractéristiques du sperme.

Par contre des hommes ayant eu un stress important (décès d'un proche) dans les trois mois précédents présentaient une altération de la mobilité et de la forme des spermatozoïdes.

III₈ - L'alcool

La consommation chronique importante d'alcool entraînant des perturbations hépatiques va modifier le profil hormonal des patients avec altérations éventuelles de la fonction de reproduction.

2^{ème} PARTIE



CAUSES D'INFERTILITE CHEZ L'HOMME

Les causes d'infertilité chez l'homme peuvent s'expliquer par des anomalies portant sur les spermatozoïdes.

En cas d'anomalies portant sur le nombre et correspondant à une absence de spermatozoïdes, on parlera d'azoospermie.

En cas d'anomalies portant à la fois sur le nombre, la mobilité et la morphologie, on parlera d'oligoasthénotéatospermie.

I – AZOOSPERMIES (18)

L'azoospermie se définit comme l'absence de spermatozoïdes lors de la réalisation d'au moins 2 spermogrammes pratiqués à 3 mois d'intervalle dans des conditions optimales.

Elles représentent environ 10 % des causes d'infertilité masculine. Il faudra rechercher l'origine sécrétoire ou excrétoire de cette azoospermie par un examen clinique appuyé d'un bilan biologique (marqueurs séminaux dans l'éjaculat et FSH plasmatique).

Il faudra être prudent dans le diagnostic définitif d'une azoospermie car un phénomène infectieux sévère peut entraîner une azoospermie réversible.

I₁ Azoospermies sécrétoires

Les azoospermies sécrétoires représentent 6 % des anomalies du sperme chez les hommes consultant pour infécondité. L'azoospermie s'accompagne souvent d'un tableau clinique perturbé : testicules anormaux (petite taille, consistance molle) épидидymes flasques, pilosité rare, micro pénis.

Le dosage de FSH permet de différencier :

- les azoospermies sécrétoires hypergonadotrophes (FSH haute)
- les azoospermies sécrétoires hypogonadotrophes (FSH basse)
- les azoospermies sécrétoires normagonodotrophes (FSH normale)

A) AZOOSPERMIES HYPERGONADOTROPHES

Elles sont le plus souvent incurables par atteinte irréversible des testicules.

1) Syndrome de Klinefelter (19)

Il touche 1 homme sur 500 dans la population.

L'étude du caryotype permet de mettre en évidence l'anomalie 47XXY, soit de manière associée à une azoospermie sécrétoire totale (bien que l'on puisse dans de très rares cas, isoler des spermatozoïdes), soit en mosaïque 47XXY/46XY, avec moins exceptionnellement dans ce cas quelques spermatozoïdes retrouvés à la biopsie voir dans d'éjaculat.

Ce syndrome est caractérisé par :

- de petits testicules
- une gynécomastie
- des caractères sexuels II peu développés.

L'atrophie des testicules est le seul signe clinique constant. Le volume des testicules est en moyenne de 2 mL . Ils mesurent moins de 3 cm et sont très fermes. Cette consistance est en partie expliquée par une hyalinisation et fibrose des tubes séminifères.

Le profil hormonal est assez constant : élévation du couple FSH/LH

2) Azoospermies liées à d'autres anomalies chromosomiques et/ou génétiques.

↳ **Les délétions du bras long du chromosome Y** (20). Elles sont présentes chez approximativement 15 % des sujets azoospermiques. Elles apparaissent sur une région du chromosome Y (partie distale) initialement surnommée AZF (azoospermie factor).

La plupart des hommes infertiles présentant des micro délétions du chromosome Y ont des défauts sévères de la spermatogenèse de type azoospermie, ce qui conduit à dire que des facteurs contrôlant la spermatogenèse doivent être localisés sur la partie distale du bras long du chromosome Y (21).

La région AZF a été subdivisée en 3 sous-régions définies AZFa, AZFb, AZFc. Les chances de retrouver des spermatozoïdes dans les biopsies testiculaires de tels patients peuvent varier en fonction de la région concernée et de l'étendue de la micro délétion. L'analyse des micro délétions portées par le chromosome Y semble présenter une importance

clinique non pour définir de l'atteinte de la spermatogenèse mais en terme de valeur pronostique pour l'issue de la biopsie testiculaire.

↳ **Les anomalies affectant les autosomes** (translocations chromosomiques, inversions, insertions)

↳ **Les translocations Y autosomes** (22)

↳ **Les syndromes d'inversion de sexe** : homme 46 XX , généralement peu grands, avec des testicules de petite taille. Leur taux de FSH et LH sont élevés (23).

L'oestradiol sérique peut être élevé et la testostéronémie basse comparativement aux hommes adultes normaux.

↳ **Les hommes XX/XY et XO/XY** qui expliquent sans doute le syndrome de Turner mâles qui associent une atrophie testiculaire et les malformations congénitales classiques de Turner.

3) Cryptorchidies (24)

C'est l'une des causes d'azoospermie sécrétoire les plus fréquentes. Elle correspond à l'arrêt de migration du testicule dans sa descente.

↳ **Processus de migration** : Deux formations anatomiques jouent un rôle dans la migration testiculaire.

. Le Gubernalum testis ou ligament scrotal qui est responsable de l'axe de la migration.

. Le canal péritonéo-vaginal, expansion péritonéale, entoure le testicule lors de la migration, formant ensuite la vaginale. Après la migration au travers du canal inguinal, ce canal s'oblitère et la vaginale n'a plus de connexion péritonéale. En cas de persistance de ce canal, une hernie inguino-scrotale est possible, ce qui se rencontre assez fréquemment dans les cryptorchidies. La migration se fait selon un mécanisme passif (la croissance lombaire du fœtus se faisant plus vite que celle du petit bassin), par des facteurs mécaniques (diminution progressive du ligament scrotal qui attire les testis vers la bourse) mais surtout grâce à des facteurs hormonaux liés à la sécrétion d'hCG par le placenta, puis hypophysaire LH-FSH du fœtus lui-même.

La pathogénie de l'affection est encore débattue, il est possible qu'elle soit secondaire à une carence en gonadotrophine endogène mais l'hypothèse d'une anomalie primitive malformative du testicule foetal, responsable de l'absence de migration, ne peut être éliminée.

↳ **histologie** : sur les biopsies, les lésions sont les suivantes :

- . diminution du diamètre des tubes séminifères
- . raréfaction de la lignée germinale (elle-même absente dans 30 % des cas)
- . fibrose interstitielle
- . taux de FSH à 16 UI/L (normal entre 3 à 10 UI/L)

↳ **traitement** : le traitement doit être précoce, dès l'âge de 1 an par des gonadotrophines à forte dose. Si à 2 - 3 ans, le testicule n'est pas descendu, il faut le fixer selon les règles de chirurgie infantile rigoureuse.

4) Infections (25)

Les infections à chlamydia représentent les maladies sexuellement transmissibles les plus répandues et peuvent être une cause de stérilité en induisant une azoospermie chez l'homme.

L'orchite ourlienne de l'adulte (complication rare des oreillons après la puberté) est génératrice de lésions testiculaires pouvant aller jusqu'à l'azoospermie.

5) Autres causes d'azoospermies

↳ **Les radiations** (26)

Elles peuvent être source d'azoospermie définitive ou temporaire selon l'intensité et les modalités d'irradiation.

Les cellules germinales sont particulièrement sensibles aux radiations ionisantes tandis que le reste du tissu testiculaire résiste mieux. Parmi les cellules germinales, les spermatogonies B semblent les plus sensibles mais à forte dose toute la lignée germinale est atteinte.

Le testicule est un organe très radio sensible. Malgré les mesures de radio protection il peut être atteint par les rayonnements diffusés et secondaires, qui sont d'autant plus importants que la dose délivrée est forte et que la limite du champs est proche du testicule.

Il existe une azoospermie pour des doses supérieures à 50 cGy. Elle est réversible si la dose reste < à 200 cGy. Au delà la récupération est de moins en moins bonne. L'azoospermie devient définitive si la dose est supérieure à 8 Gy.

L'installation de l'azoospermie est différée de quelques mois, mais d'autant plus rapide que la dose reçue est importante. La période de récupération débute plus d'1 an après la fin du traitement. Elle sera complète pour des doses < à 50 cGy mais parfois incomplète pour des doses allant jusqu'à 200 cGy.

↳ La chimiothérapie (27)

La chimiothérapie interrompt des mécanismes cellulaires obligatoires très présents dans les cellules en division rapide d'où la grande sensibilité des cellules germinales.

Le risque d'azoospermie est lié à 3 éléments : la drogue utilisée, la dose et la durée du traitement, et l'âge du patient.

Les drogues les plus toxiques sont les agents alkylants (Cisplatine Endoxan*).

Les cellules les plus touchées sont celles ayant une activité mitotique et méiotique importante (spermatogonies Ap et B).

Les cellules de Leydig, si elles restent morphologiquement intactes, peuvent présenter des anomalies fonctionnelles pouvant expliquer certaines des anomalies endocrines associées (diminution de la testostérone libre de 50 %, augmentation de la FSH).

↳ Tumeurs testiculaires

En cas de tumeur du testicule, il existe souvent avant traitement une oligoasthénotérospermie, voire une azoospermie dans 13 % des cas.

Le traitement consiste en l'ablation du testicule tumoral, des cures de chimio/radiothérapie et par un curage ganglionnaire rétro péritonéal pouvant entraîner une anéjaculation.

Après traitement, il persiste une OATS avec récupération progressive (parfois jusqu'à 2 ans) voire une azoospermie avec dans ce cas des chances de récupération de la spermatogenèse beaucoup plus aléatoires.

↳ Azoospermies iatrogènes et toxiques

- La salazopyrine, anti-inflammatoire connu pour donner fréquemment des azoospermies complètes mais réversibles en quelques mois.

- D'autres médicaments tels que les nitrofurantoïnes (antibactériens urinaires) et la colchicine (antigoutteux) peuvent provoquer des azoospermies réversibles.

- Le dibromochloropropane utilisé comme nématocide dans les cultures d'agrumes est l'un des pesticides les mieux connus pour provoquer des azoospermies.

- Le plomb et l'arsenic sont également en cause, ainsi que la benzine, certains solvants comme le sulfure de carbone.

- L'exposition chronique à une chaleur intense.

La question essentielle est évidemment de prédire la réversibilité de l'azoospermie. Ni les doses reçues, ni l'état de la biopsie testiculaire, ni le taux de FSH ne permettent de porter un pronostic de reprise ultérieure de la spermatogenèse.

B) AZOOSPERMIES NORMOGONADOTROPES

Ce sont les cas qui posent les problèmes diagnostiques les plus délicats.

Il peut s'agir d'azoospermies sécrétoires avec absence totale de spermatogenèse ou d'azoospermie curable par biopsie testiculaire.

Dans la plupart des cas, la clinique procure des informations utiles et constitue un argument supplémentaire à côté de l'exploration endocrinienne et de l'étude de caryotype.

Lorsque l'on se retrouve soit devant une minime réduction du volume des testicules ou soit devant un volume parfaitement normal avec une FSH normale, les deux grands cadres diagnostiques évoqués sont :

- **le syndrome de l'aplasie ou de l'hypoplasie germinale** (syndrome de Del Castillo avec présence dans les tubes séminifères des seuls cellules de sertoli sans aucune cellule germinale).

- **l'arrêt de la spermatogenèse à un stade précis**. La plupart des arrêts ont lieu au stade des spermatoocytes I et sont probablement d'origine génétique (28).

C) AZOOSPERMIES HYPOGONADOTROPHES (29)

Ce sont les cas les plus rares et sont dûs à une insuffisance hypothalamo hypophysaire. Cette insuffisance peut être primaire (ou constitutionnelle) ou secondaire (acquise) par maladie ou traumatisme du couple hypothalamo-hypophysaire.

Le diagnostic clinique est évident sur les signes d'hypoandrisme nets, associés à une réduction considérable du volume testiculaire (moins de 4 ml et à de minuscules épидидymes.

Le diagnostic biologique révèle un effondrement de la testostérone au dessous d'1 ng/mL et des taux faibles de FSH et LH.

1) Hypogonadisme hypogonadotrope primaire (30)

→ d'origine hypothalamique. Il est dû à un déficit en GnRH.

Il peut s'accompagner d'une anosmie (syndrome de Du Morsier-Kalman par hypoplasie des lobes olfactifs et déficit en GnRH). Il est facilement reconnu par l'association de la morphologie eunuchoïde, de l'infantilisme génitale et des taux effondrés de FSH, de LH et de testostérone.

Le déficit en GnRH peut être congénital : c'est le cas pour le syndrome de Kalman par exemple mais ce déficit peut être acquis comme par exemple en cas d'anorexie mentale, de maladie cœliaque, de malnutrition.

→ d'origine hypophysaire

C'est le cas des tumeurs hypophysaires, des prolactinômes (compression chiasmatique) adénome corticotrope (maladie de Cushing).

2) Hypogonadisme hypogonadotrope secondaire (31)

Il peut être d'origine infectieuse, vasculaire, inflammatoire, nutritionnelle, traumatique et endocrinienne.

Le diabète ainsi que les hypothyroïdies et les hypo ou hypercorticismes peuvent être responsables d'hypogonadisme.

I₂. Azoospermies excrétoires (32)

Elles sont la conséquence d'une obstruction des voies spermatiques soit bilatérale ou unilatérale acquise ou congénitale. Ces azoospermies de cause obstructive représentent 3 à 12 % des stérilités masculines et 35 à 55 % des azoospermies.

A) OBSTRUCTION ACQUISE DES VOIES EXCRÉTRICES

Longtemps considérés comme les plus fréquentes, on assiste à une régression nette de ces lésions depuis l'utilisation courante des traitements anti-infectieux. Les causes d'obstruction acquise sont de deux ordres :

Le plus souvent une infection est en cause : un nodule dans la queue de l'épididyme et la présence de nombreux polynucléaires dans le sperme évoque une infection à pyogènes, en particulier gonococcique. On insiste actuellement sur la fréquence des épидидymites compliquant les urétrites à chlamydia et sur l'association gonocoque - chlamydia. Un nodule de la tête ou une atteinte bipolaire de l'épididyme oriente vers une tuberculose.

En dehors de l'épididyme, l'infection peut aussi toucher la prostate, les vésicules séminales et le défèrent.

Le traitement est l'antibiothérapie prolongée, éventuellement associée aux anti-inflammatoires.

Le choix de l'antibiothérapie peut parfois être dirigé par les résultats de la culture du sperme et des urines : céphalosporines de 3ème génération en dose unique de 2 g dans les gonococcies ou pristinamycine durant 5 jours efficace sur *Chlamydia trachomatis*.

Si malgré le traitement médical, une obstruction épидидymaire séquellaire se produit, une anastomose épидидymodéférentielle visant à court circuiter l'obstacle peut être proposée.

Les résultats actuels de l'ICSI vont totalement bouleverser la prise en charge de ces patients et offrent une solution thérapeutique nouvelle.

La 2ème cause d'obstruction peut être post-traumatique ; il peut s'agir d'une vasectomie, d'une sténose différentielle compliquant une cure chirurgicale de hernie inguinale, d'une cure de cryptorchidies chez l'enfant, traumatisme des bourses.

B) OBSTRUCTION CONGÉNITALE DES VOIES EXCRÉTRICES

Les voies spermatiques ont des origines embryologiques variées, ce qui explique la variété des lésions congénitales observées. Les lésions sont à l'origine de près de 60 % des azoospermies excrétoires

Elles peuvent être associées au gène de la mucoviscidose.

Elles sont de 3 types principaux :

1) Agénésie bilatérale des déférents et syndrome de Young (33, 34, 35)

- **Une absence bilatérale congénitale des canaux déférents** est retrouvée chez environ 1 % des hommes infertiles . On peut mettre en évidence un ou plus rarement deux mutations du gène CFTR chez 50 à 80 % de ces patients. Trois mutations différentes sont délétères : la mutation DF 508, R 117 H, et W 1282 X (le gène CFTR situé sur le bras long du chromosome 7, code pour une protéine membranaire, un canal impliqué dans le transport du chlore et est responsable lorsque 2 allèles sont mutées de la mucoviscidose) .

L'agénésie est aisément reconnue devant l'absence de déférent palpable, l'hypospermie, l'azoospermie et l'absence de fructose dans le plasma séminal (témoignant de l'agénésie des vésicules séminales).

Dans une proportion non négligeable de cas, l'absence bilatérale congénitale des canaux déférents peut être associée à des malformations rénales. Il s'agit alors d'un désordre autosomique dominant, combinant un défaut de développement des bourgeons urétéraux et du canal mésonéphrotique ce qui peut résulter en une absence de canaux déférents, de vésicules séminales et en une hypoplasie d'un rein.

Chez tous les hommes souffrant d'une agénésie bilatérale déférentielle, sont réalisées, avant d'entreprendre toute technique de reproduction assistée, une échographie des reins ainsi qu'une recherche de mutation du gène CFTR puisque cette anomalie augmente le risque de mucoviscidose dans la future descendance obtenue par procréation assistée.

- **Syndrome de Young.**

Ce syndrome associe une azoospermie obstructive avec des infections sino-pulmonaires chroniques. L'azoospermie est due à une obstruction épидидymaire par d'épaisses sécrétions. Il diffère de la mucoviscidose par un test à la sueur normal, bien que certains pensent que ce syndrome pourrait être lié également à des mutations dans le gène CFTR.

2) le défaut de jonction entre la tête et le corps de l'épididyme (36) est la variété la plus fréquente, on peut en rapprocher les aplasies épидидymaires partielles.

3) le défaut de jonction entre le testicule et l'épididyme est exceptionnel

II - OLIGOASTHENOTERATOSPERMIES (O.A.T.S.)

Elles sont la combinaison :

- **d'une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat $< 80.10^6 /$ éjaculat**

- **d'une chute de mobilité des spermatozoïdes $< 40 - 50 \%$**

- **d'un fort pourcentage d'anomalies morphologiques de spermatozoïdes $> 50 \%$**

Elle représentent les anomalies les plus fréquentes du sperme (21 %) chez l'homme consultant pour infécondité. Rarement le diagnostic est évident.

1) OATS pures d'origine génétique

Une anomalie structurale est présente sur tous les spermatozoïdes (anomalie de l'acrosome, flagelle court). Il s'agit de stérilité incurable par anomalie génétique en rapport avec un remaniement des autosomes, notamment une translocation

- soit réciproque équilibrée (échange entre 2 paires de chromosomes, non acrocentriques)
- soit robertsonienne (fusion par les centromères de deux chromosomes acrocentriques hétérologues)

2) OATS par infection du tractus génital (37)

L'infection doit être recherchée systématiquement par spermoculture et examen cytobactériologique des urines, avec évaluation du type et de la concentration des germes: germes banals, gonocoque, mycoplasmes ou chlamydia. L'hypofertilité peut être en rapport avec des altérations tissulaires (prostatite, vésiculite chronique), la réduction de la mobilité des spermatozoïdes et/ou avec immunisation anti-spermatozoïdes.

Sur 33 % des spermocultures positives, les germes les plus fréquemment observés sont *Ureplasma urealyticum* et *Staphylococcus epidermis*

La mobilité des spermatozoïdes est partiellement réduite à partir de 1000 germes/mL.

3) OATS d'origine immunologique (38)

L'auto-immunisation anti-spermatozoïde est la présence d'anti-corps dirigés contre les antigènes propres du spermatozoïde, dans le sang, le liquide séminal ou sur les spermatozoïdes eux-mêmes.

Leur apparition succède à la faillite des mécanismes de protection isolant les spermatozoïdes, cellules hautement antigéniques et les éléments circulant du système

immunitaire. Toute agression physique (vasectomie), chimique, tout processus traumatique ou infectieux des organes génitaux pourra donc être responsable d'une auto-immunisation.

Mais souvent dans plus de 50 % des cas, il n'y a pas d'antécédents pathologiques ni d'anomalies génitales et seule l'agglutination spontanée des spermatozoïdes dans l'éjaculat évoque cette auto immunisation.

La fréquence des Ac dans les populations infertiles est de 3 à 15 % selon les études. Ces Ac peuvent être présents à la fois dans le sang périphérique et / ou dans le tractus génital. Ils sont dûs à des Ig de classe G, M et A. Chez l'homme, dans le plasma séminal les Ac peuvent exister soit à l'état libre, soit à l'état lié aux Ag de surface de la membrane des spermatozoïdes.

Les signes biologiques d'appel au niveau du spermogramme seront l'auto-agglutination quelquefois associée à des altérations de la mobilité et de la vitalité.

La présence d'Ac entraîne souvent une asthénozoospermie associée quelquefois à une nécrozoospermie (Ac cytotoxiques) mais le principal rôle pathogène des Ac est de perturber la migration transcervicale des spermatozoïdes et l'interaction spermatozoïde-ovocyte.

Le taux d'Ac, leur classe et leur localisation sur la membrane sont autant de facteurs capables d'influer sur le niveau et le degré de l'empêchement et ainsi d'agir au niveau du pronostic de la fertilité en provoquant un allongement du temps moyen d'obtention de la grossesse.

4) OATS d'origine vasculaire : varicocèle (39-40)

La varicocèle est caractérisée par des dilatations des veines du plexus pampiniforme du scrotum, plus fréquent à gauche pour des raisons anatomiques, dûes en règle générale à une incompetence valvulaire des veines spermatiques, beaucoup plus rarement à une cause locale (compression par une tumeur rénale).

Les théories pathogéniques sont nombreuses : défaut de thermorégulation testiculaire, reflux dans la veine spermatique de substance d'origine endocrinienne et / ou métabolique provenant de la veine surrénalienne et / ou rénale, anoxie tissulaire due à la stase veineuse. Le diagnostic repose sur la constatation de dilatations veineuses au niveau de la bourse et sur l'existence d'une OATS.

5) Syndrome des cils immobiles (41)

Touchant 1 homme sur 80 000, il associe typiquement un syndrome de Kartagener (situs inversus, sinusite chronique, bronchectasie) et une anomalie de structure variable des cils respiratoires et de l'axonème des spermatozoïdes avec absence complète de mobilité et infertilité constante.

Sa transmission est de type autosomique récessive et son origine encore mal connue.

6) Autres causes d'OATS (42)

- Les obturations partielles ou unilatérales des voies séminales qui se traduisent par un volume normal de sperme mais une concentration souvent réduite, par la présence d'agglutinats spermatiques et / ou d'Ac anti-spermatozoïdes et par des antécédents épидидymodéferentiels généralement infectieux.

- origine endocrinienne avec un taux abaissé de LH et FSH et insuffisance de la stimulation gonadotrope (43).

III - TROUBLES DE L'EJACULATION

1) Définition

L'éjaculation consiste en l'expulsion du sperme par l'urètre (conduit amenant l'urine de la vessie vers l'extérieur) au moment de l'orgasme après contraction des vésicules séminales.

Le sperme est tout d'abord évacué par l'urètre situé dans la prostate puis est ensuite projeté à l'extérieur à la suite d'une contraction des muscles du périnée. Pour permettre cette issue de sperme vers l'extérieur, le col de la vessie qui est situé à la sortie de la vessie doit être fermé. Ce mécanisme empêche à la fois l'éjaculat de revenir vers la vessie et l'urine de se mêler au sperme.

2) Éjaculation rétrograde (E.R.) (44)

Elle se définit par un reflux du sperme vers la vessie au lieu d'être projeté à l'extérieur par l'urètre. Les causes sont multiples.

- origine neurologique : le diabète évolué est une cause fréquente d'éjaculation rétrograde dans la vessie par neuropathie périphérique.

- origine chirurgicale : la chirurgie de résection du col vésical, de la prostate, du rectum et la chirurgie rétro péritonéale (sympathectomie, curage lomboaortique) sont fréquemment suivis d'une éjaculation rétrograde dans la vessie.

- traumatismes : des fractures du bassin, des lésions médullaires ou des lésions urétrales.

Dans tous les cas où peut exister une E.R., mieux vaut chez les sujets jeunes auto conserver le sperme préalablement.

3) Anéjaculation

Elle se définit par l'absence de sperme lors de l'éjaculation.

- origine neurologique : les lésions neurologiques post traumatiques (paraplégie, tétraplégie) avec section médullaire complète ou incomplète peuvent entraîner une anéjaculation.

- myélopathies non traumatiques : la sclérose en plaque, la sclérose latérale amyotrophique, la spina bifida peuvent s'accompagner d'anéjaculation.

- origine psychologique : ici il n'existe aucune anomalie anatomo physiologique génitale. Il s'agit de sujets timides, introvertis, où les traitements à visée psychologique sont souvent des échecs.

- origine médicamenteuse : beaucoup de familles de médicaments peuvent perturber les mécanismes de l'éjaculation voire même de les supprimer : citons par exemple les

antidépresseurs (amytryptiline, clomipramine, imipramine), les alpha bloquants (phentolamine, phenoxybenzamine), antihypertenseurs (clonidine, méthyl-dopa, réserpine), les neuroleptiques (halopéridol, chlorpromazine), les tranquillisants (diazépam).

. **les drogues** : cocaïne, héroïne, LSD.

IV - INFERTILITÉ AVEC SPERMOGRAMME NORMAL (45)

Si le spermogramme n'a pas permis d'identifier un facteur d'infécondité, la démarche diagnostique dans ce cas peut se concevoir dans une démarche de diagnostic d'infécondité du couple.

Il existe une certaine proportion, 5 à 10% d'infertilité du couple, où tout est apparemment normal chez l'homme et la femme. On parle alors d'infertilité idiopathique.

Chez ces patients, les explorations actuelles ne permettent pas de mettre en évidence d'anomalies et leur prise en charge se fera progressivement par différentes techniques d'AMP, bien que ces couples ne fassent pas partie des indications princeps de ces prises en charge.

3^{ème} PARTIE



DIAGNOSTIC DE L'INFERTLITE

I- BILAN CLINIQUE

I₁- L'Interrogatoire (46)

Il est essentiel.

Au cours de la consultation, le médecin devra préciser la motivation du couple. Il est très important de se faire une idée sur ces motivations, sur la qualité du couple dès le départ car seuls les couples qui ont des motivations solides auront la constance de se soumettre aux examens et aux traitements.

L'interrogatoire de l'homme est orienté dans plusieurs directions et doit faire préciser :

1) l'âge du patient : l'âge et les conditions de la puberté (y a t'il eu des problèmes pour la descente des testicules), l'ancienneté de l'infertilité, la notion d'une paternité antérieure .

2) les conditions et la qualité de la sexualité

- libido et fréquence des rapports sexuels
- dysérection ou anérection
- troubles de l'éjaculation
- utilisation de lubrifiants (certains sont toxiques pour les spermatozoïdes)

3) antécédents familiaux

- infertilité, malformation ou anomalies chromosomiques ou génétiques dans la fratrie.
- prise de médicaments par la mère durant la grossesse (D.E.S.).

4) antécédents chirurgicaux

- . cure de hernie inguinale pouvant être responsable de lésions iatrogènes du pédicule spermatique
- . abaissement testiculaire pour cryptorchidie

- . résection du col vésical qui entraîne habituellement une éjaculation rétrograde
- . chirurgie pelvienne et en particulier rectale
- . traumatismes testiculaires opérés ou non opérés
- . torsion testiculaire source possible d'une atteinte sécrétoire
- . cancer du testicule

5) antécédents médicaux

- . diabète, insuffisance rénale chronique, malnutrition, syndromes neurologiques ou lésions médullaires
- . cancers (radiothérapie, chimiothérapie)
- . pathologies bronchiques chroniques pouvant faire évoquer un syndrome des cils immobiles
- . anosmie

6) antécédents infectieux

- . orchi-épididymites, prostatites, infection sexuellement transmissibles
- . tuberculose uro-génitale : responsable d'une atteinte obstructive
- . oreillons

7) la prise médicamenteuse

- . la testostérone elle même, si elle peut voir un effet positif sur la sexualité, a en revanche un effet délétère sur la fertilité, car elle inhibe la spermatogenèse
- . tous les traitements hormonaux utilisés chez l'homme dans le cancer de la prostate.

8) le mode de vie

- . l'exposition à des toxiques professionnels (métaux lourds, pesticides)
- . tabac alcool, drogues addictives
- . l'hyperthermie testiculaire prolongée

I₂- Examen clinique (47)

L'examen clinique doit être fait dans le calme chez un patient décontracté, en position allongée puis debout. Il doit comprendre successivement les éléments suivants :

1) Recherche de signes cliniques d'hypoandrogénie : silhouette générale, répartition des graisses, caractères de la pilosité, existence d'une gynécomastie.

2) Recherche des cicatrices d'interventions antérieures et notamment d'abaissement testiculaire ou de cure de hernie inguinale.

3) Examen de la verge afin d'éliminer une anomalie importante compromettant les rapports sexuels et de vérifier aussi l'absence de phimosis, balanite, hypospadias.

4) Examen des testicules

. l'anorchidie uni ou bilatérale se définit par l'absence de testicule au terme d'un bilan complet .

. un testicule "ascenseur" n'est pas situé en permanence dans la bourse mais peut s'y trouver en position de relaxation musculaire .

. un testicule cryptorchide est situé en permanence en dehors de la bourse.

Le testicule normal a une consistance classiquement ferme et rénitente, et il est normalement douloureux à la palpation profonde. Une sensation de dureté ou au contraire de mollesse, ainsi que son insensibilité sont des signes péjoratifs.

Le volume testiculaire est considéré comme normal au-dessus de 15 mL pour chaque testicule, soit 30 mL pour les deux : hypo trophique entre 6 et 15 mL et atrophique au dessous de 6 mL. Une asymétrie physiologique est fréquente entre les deux testicules mais elle ne doit pas excéder 30 %.

Le volume testiculaire est un élément simple mais extrêmement important dans l'infertilité masculine car il est corrélé à la spermatogenèse : l'atrophie bilatérale est associée à une azoospermie dans 90 % des cas et les azoospermies sécrétoires ont un volume normal dans seulement 10 % des cas, tandis que dans les azoospermies excrétoires, les testicules ont pratiquement toujours un volume normal.

5) Examen des épидidymes

L'épididyme normal est séparé du testicule par un sillon, il est de consistance légèrement compressible ou molle, jamais douloureux. Il doit être palpé dans sa totalité, de la tête à la queue. Les anomalies possibles sont :

- . un kyste liquidien en échographie
- . un nodule, témoin habituel d'une infection ancienne
- . une dilatation épидidymaire témoin d'une obstruction en aval.

6) Palpation des déférents

7) Recherche d'une varicocèle

La varicocèle siège presque toujours à gauche pour des raisons anatomiques mais peut être bilatérale

8) Toucher rectal

Il a surtout pour but de détecter une prostatite.

II - BILAN BIOLOGIQUE

II₁- Rappels (48)

Le sperme est un liquide complexe qui se constitue de manière extemporanée au cours de l'éjaculation.

Il est constitué d'une phase cellulaire : les spermatozoïdes et d'une phase liquide le plasma séminal (ce dernier étant constitué majoritairement des sécrétions des glandes annexes : prostate et vésicules séminales.

Le volume du sperme traduit essentiellement les capacités sécrétoires des glandes annexes. Cependant un certain nombre d'éléments peuvent les influencer : degré d'excitation sexuelle, délai d'abstinence. C'est pour cela que l'intervalle de normalité est relativement large (2 à 6 mL).

L'absence de sperme s'appelle l'aspermie due à une éjaculation rétrograde ou anéjaculation. Au dessous des valeurs 2 - 6 mL, on parle d'hypospermie, au dessus on parle d'hyperspermie.

II₂- Spermogramme

C'est l'examen le plus souvent demandé en premier dans l'exploration de l'infertilité du couple car il ne présente aucun caractère invasif et qu'il informe d'emblée sur la présence d'une anomalie. Le recueil du sperme est obtenu par masturbation dans un récipient adapté et stérile après toilette locale au savon et après miction pour éliminer les germes urétraux. Trois à cinq jours d'abstinence préalable sont recommandés : un délai plus court diminue le volume de l'éjaculat et le nombre de spermatozoïdes alors qu'après une semaine d'abstinence c'est la mobilité qui est altérée.

Le recueil doit être effectué au laboratoire.

L'analyse du sperme est commencée 30 à 60 mn après l'éjaculation. Après homogénéisation du prélèvement, un échantillon est prélevé pour réaliser un spermogramme et un spermocytogramme.

A) PARAMETRES MESURES DANS LE SPERMOGRAMME

a) **le volume** : il doit être mesuré de façon précise avec une pipette calibrée. Il est normalement compris entre 2 et 6 mL.

b) **le pH** : il est normalement légèrement alcalin compris entre 7,4 et 7,8. Il est abaissé dans les absences de sécrétions vésiculaires et augmenté dans les infections spermatiques. On le mesure sur papier pH dans l'heure qui suit le prélèvement.

c) **la mobilité** : elle s'apprécie en milieu de lamelle sous microscope à l'objectif 40. Elle est exprimée en pourcentage selon le type de déplacement observé. Quatre classes sont retenues : mobilité normale, diminuée, mouvement sur place, immobilité.

d) la vitalité (% de spermatozoïdes vivants) : la vitalité diffère de la mobilité car en plus des spermatozoïdes mobiles, elle comporte des spermatozoïdes vivants. La vitalité est normalement > à 75 %. Elle est habituellement corrélée à la mobilité dans le sperme éjaculé. (La vitalité est appréciée par coloration vitale à l'éosine)

e) la numération des spermatozoïdes : Elle est appréciée par comptage après immobilisation des spermatozoïdes. Leur nombre total se situe entre 20 à 200 millions/mL.

volume (mL)	pH	mobilité totale		vitalité		numération % (million/mL)
		1 h	4 h	1 h	4 h	
2 à 6,5	7,4 à 7,8	> 50	> 30	> 75	> 65	20 à 200

Tableau n° 3 : Normes du Spermogramme (37)

f) l'analyse morphologique des spermatozoïdes "spermocytogramme" en vue de dénombrer les formes anormales. Deux méthodes d'évaluation sont couramment utilisées :

. la classification de David et Coll retient un grand nombre d'anomalies concernant la tête et le flagelle. Le % de formes sans anomalies dans un sperme normal varie de 25 à 40 % selon les laboratoires.

. les critères stricts de Kruger ne considèrent que les anomalies de la tête. Le seuil de normalité est fixé à 15 %.

L'interprétation du spermogramme est délicate. Tout d'abord, il existe une extrême variabilité intra-individuelle. Les caractéristiques du sperme sont soumises à d'importantes fluctuations, ainsi une affection même bénigne comme un épisode grippal est susceptible d'avoir des répercussions négatives sur les caractéristiques du sperme étudié 2 à 3 mois plus tard.

De plus, concernant les conditions de recueil du sperme, on peut dire qu'on est loin des conditions naturelles et que le degré d'excitation sexuelle peut influencer la qualité du sperme. Le délai d'abstinence également est responsable d'une part notable de la variabilité intra-individuelle. Pour des délais variant de 1 à 5 jours, le volume, la numération et le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat augmentent de manière linéaire.

B) INTERPRETATION DU SPERMOGRAMME

1) anomalies du nombre de spermatozoïdes (49)

* Azoospermie

Elle correspond à l'absence de spermatozoïdes lors de la réalisation d'au moins 3 spermogrammes. Le diagnostic ne peut être affirmé qu'en examinant le culot de centrifugation avant et après coloration pour infirmer la présence de spermatozoïdes.

* P oligospermie`

Elle se définit par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat $< 50.10^6$ /éjaculat. C'est le cas le plus fréquent de l'infertilité masculine.

Elle est rarement isolée et souvent associée à une asthénospermie et/ou tératozoospermie.

Cette oligospermie peut avoir plusieurs étiologies :

- . origine testiculaire sécrétoire ou excrétoire
- . un problème d'éjaculation (incomplète ou rétrograde)
- . la présence d'auto.Ac dans le plasma séminal

Elle n'est pas un obstacle majeur à l'expression du pouvoir fécondant du sperme, il a été montré qu'au-delà de 5 millions de spermatozoïdes/mL la concentration n'intervenait plus sur le délai de la grossesse.

2) troubles de la mobilité : asthénospermie

L'asthénospermie se caractérise par une chute de la mobilité des spermatozoïdes.

Une mobilité est considérée comme normale au delà de 40 %.

Elle est primaire si la chute de mobilité intervient dès la 1ère heure en secondaire si c'est 4 h après l'émission du sperme.

On peut évoquer plusieurs étiologies :

- . un phénomène infectieux
- . l'auto-immunisation par Ac
- . une anomalie des structures flagellaires
- . une hyperviscosité du plasma séminal

3) anomalies morphologiques des spermatozoïdes : tératozoospermie.

Elles sont détectées à l'aide du spermocytogramme qui établit le pourcentage de formes atypiques et décèle les anomalies des différentes parties du spermatozoïde : tête, pièce intermédiaire et flagelle.

Pour établir le profil tératozoospermique d'un patient, il est nécessaire de réaliser 3 à 4 spermocytogrammes à 3 mois d'intervalle.

Un sperme est considéré comme "normal" s'il possède 30 % de spermatozoïdes de morphologie normale.

4) l'infection : leucospermie et/ou bactériospermie

On parle de leucospermie à partir de 10^6 leucocytes/mL. Les leucocytes ont surtout une valeur indicative. Leur présence doit faire soupçonner une infection mais aussi un processus inflammatoire (lithiase prostatique, séquelle d'infection, abstinence trop longue). Il faut envisager alors une spermoculture et un examen cytbactériologique urinaire (ECBU) du premier jet d'urine à la recherche de germes.

Les infections sont elles réellement responsables d'infertilité ?

Il semble que les hommes infertiles possèdent un pourcentage plus élevé de leucocytes dans le sperme. Il a été prouvé que la présence de leucocytes dans le sperme était délétère à la fois pour le mouvement des gamètes et la pénétration des ovocytes. Il a aussi été décrit quelques variations du spermogramme : volume augmenté, pH > 8, numération basse, des flagelles

enroulés. Toute infection diagnostiquée au spermogramme doit être traitée et il faudra effectuer un spermogramme de contrôle après traitement.

II₃ – Spermoculture (50)

La présence de bactéries dans le sperme est relativement banale et la présence de plusieurs souches traduit en principe une contamination lors du prélèvement par des germes de la peau ou des voies urinaires.

L'examen bactériologique des urines pratiqué simultanément permet de trancher. L'existence dans le sperme d'un seul type de germes à des concentrations élevées doit être considéré comme pathologique surtout s'il s'agit d'enterobactéries (*Escherichia coli*), de *Pseudomonas*, d'enterocoques.

La spermoculture est fréquemment négative même si des germes ont été observés à l'examen direct au microscope, en raison du pouvoir bactériostatique du sperme.

II₄- Test de capacitation

Pour l'acquisition finale de la fécondance, les spermatozoïdes doivent, après éjaculation subir un processus de "maturation" dans le tractus féminin, dénommé "capacitation". Malgré de nombreuses études sur la capacitation, la nature précise de celle-ci n'a pas été complètement élucidée. Cependant, on sait que la capacitation peut être définie comme le relargage de protéines de revêtement et /ou la transformation des lipides membranaires aboutissant à :

- . une transformation des caractéristiques du mouvement des spermatozoïdes, en une forme de mouvement caractérisée par une forte amplitude qu'on appelle "hyperactivation".
- . la capacité à se fixer et à pénétrer la zone pellucide de l'ovocyte,
- . la réalisation de la réaction acrosomique.

III - EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

A) BIOCHIMIE SEMINALE

Les résultats des dosages effectués sur le plasma séminal doivent toujours être exprimés en valeur totale dans l'éjaculat. **Les substances dosées sont des marqueurs de la voie séminale et des glandes annexes.** Leur étude est obligatoire en cas de suspicion d'une pathologie excrétoire proximale ou distale uni ou bilatérale.

. La carnitine provient de l'épididyme et son taux est effondré en cas d'obstruction sous-épididymaire

. L'alpha-glucosidase est également un marqueur épидidymaire. Sa concentration est très basse en cas d'obstruction.

. Le fructose traduit la sécrétion des vésicules séminales. Sa diminution est souvent concomitante d'un volume réduit de l'éjaculat.

Les marqueurs prostatiques phosphatase acide, le zinc et citrates traduisent le bon fonctionnement de la prostate.

B) ÉTUDE ULTRA STRUCTURALE DES SPERMATOZOÏDES

Seule la microscopie électronique permet d'examiner l'ultrastructure de la cellule spermatique. La microscopie électronique a permis d'éclaircir de nombreux cas d'asthénozoospermie en mettant en évidence des défauts ultra structuraux des flagelles.

De nombreuses anomalies ont déjà été décrites et répertoriées notamment au niveau du flagelle. L'indication de celle-ci peut être, soit à visée explicative face à des échecs répétés de fécondation *in vitro* avec des spermés apparemment normaux et/ou prédictive face à une asthénozoospermie, mise en évidence d'une anomalie des paramètres du mouvement : la recherche d'une pathologie nucléaire du spermatozoïde.

Ce examen est un puissant moyen d'exploration qui peut nous apporter certaines informations dans l'évaluation de l'infertilité d'un couple qui reste encore réservée à certains centres spécialisés.

C) TESTS DE FONCTIONNELS DU SPERME

1) Test post-coïtal (TPC) ou test de Hühner

Le TPC consiste à étudier la qualité du mucus cervical prélevé après un rapport sexuel afin d'évaluer :

- . la pénétration des spermatozoïdes dans le mucus cervical
- . la survie des spermatozoïdes dans la glaire
- . la possibilité de problèmes de rapports (problème de puissance sexuelle ou d'éjaculation)

Le TPC doit être pratiqué pendant la période pré ovulatoire avec une abstinence de 3 jours avant le rapport étudié. (le test est considéré comme positif si 6 à 10 spermatozoïdes par champ (au grossissement 400), présentent une mobilité progressive.

Si le test est positif, il fournit un pronostic favorable et s'il se révèle négatif ou de mauvaise qualité, il doit être répété et ne pas être considéré comme un test d'infertilité mais comme un examen d'orientation.

2) Test d'interaction sperme-mucus *in vitro*

Il comprend :

- un test en tube où une extrémité d'un capillaire rempli de mucus cervical est placé au contact d'un sperme liquéfié. Ce test nécessitera la réalisation d'un spermogramme et un prélèvement de glaire cervicale en période pré ovulatoire. **Le test est positif s'il y a une bonne pénétration, une bonne mobilité à 1 heure et une bonne survie à 4 heures des spermatozoïdes.**

Un test croisé est réalisé en parallèle avec des spermatozoïdes et des mucus témoins pour déterminer la part relative de chaque partenaire dans l'infertilité.

Si le test est négatif, il peut s'agir soit d'une anomalie spermatique, soit d'une anomalie du mucus et c'est là que l'interaction sperme-mucus témoin prend toute son importance. Un test négatif incitera à des examens complémentaires et notamment à une recherche d'Ac anti-spermatozoïdes dans le sperme et /ou le mucus cervical, la présence des Ac influence non seulement la pénétration dans le mucus mais également la survie et la migration des spermatozoïdes dans le mucus.

3) Analyse du mouvement des spermatozoïdes

Elle permet d'étudier la vitesse de déplacement des spermatozoïdes, la forme de leur trajectoire, l'amplitude de battement latéral de leur tête, etc. Certains troubles sont caractéristiques d'anomalies de structure.

4) Test de la reconnaissance, de l'attachement et de la fixation sur la zone pellucide.

Lors de la première étape de la fécondation, la reconnaissance et la fixation de spermatozoïdes sur la zone pellucide sont indispensables pour la réalisation de la suite du processus de fécondation.

Comme la fixation des spermatozoïdes sur la zone pellucide est un processus "spécifique" non réversible il est donc nécessaire pour réaliser ce test, de disposer de zones pellucides humains (récupérés à partir des ovocytes immatures provenant d'ovaires au cours d'une intervention ou après échec de FIV).

Un faible taux de fixation pourrait évoquer la présence d'Ac à la surface de la membrane plasmique du spermatozoïde.

5) Test de la réaction acrosomique

La réaction acrosomique est la fusion des membranes plasmiques et acrosomiques externe et la libération concomitante du contenu enzymatique de l'acrosome résultant de la formation de vésicules entourant la tête du spermatozoïde. Cette réaction se caractérise par un influx de Calcium et un efflux de protons à travers la membrane plasmique péri-acrosomique.

Plusieurs méthodes directes et indirectes sont utilisées pour visualiser à la fois la présence et l'absence de l'acrosome et la réaction acrosomique. La réaction acrosomique peut être mise en évidence aussi bien en microscopie électronique qu'en microscopie à contraste de phase à l'aide de colorants cytologiques.

6) Test de fusion membranaire (spermatozoïde/ovocyte) : Hamster Test

Après avoir traversé la zone pellucide, le spermatozoïde se trouve au contact de la membrane plasmique de l'ovocyte avec laquelle il doit se lier et fusionner.

En pratique le hamster test permet d'évaluer :

- . le nombre de spermatozoïdes fixés sur la membrane de l'ovocyte traduisant la fonction fusiogénique du spermatozoïde
- . le pourcentage d'ovocyte ayant au moins une tête spermatique décondensée,
- . le nombre moyen de têtes décondensées par ovocyte.

7) Test de qualité du matériel nucléaire

Au cours de l'éjaculation, la stabilité de la chromatine est assurée par le plasma séminal et surtout la sécrétion prostatique riche en zinc protégeant le noyau du spermatozoïde d'une décondensation prématurée.

Celle-ci peut être précisée par un examen direct à l'aide d'un colorant fluorescent.

La stabilité de la chromatine "test de décondensation provoqué" est évaluée in vitro par des méthodes biochimiques et cytochimiques. Ces techniques permettent de mettre en évidence des modifications du contenu nucléaire en rapport avec l'expression du pouvoir fécondant des spermatozoïdes humains.

D) EXPLORATION CHIRURGICALE EN CAS D'AZOOSPERMIE

L'exploration chirurgicale est de deux types : diagnostique et thérapeutique.

Une biopsie diagnostique peut être réalisée dans les interventions pour infertilité à propos de varicocélectomies ou des réparations canalaires.

Elle est parfois indiquée dans les azoospermies à FSH normale pour différencier une cause excrétoire d'une cause sécrétoire.

La biopsie doit toujours être bilatérale du fait de différences histologiques pouvant exister entre les 2 testicules. Elle est à réaliser avec prudence car elle présente un risque non négligeable de lésions intratesticulaires pouvant altérer la spermatogenèse.

Le jour de l'exploration, il faut prévoir une cryopréservation de spermatozoïdes afin d'éviter au patient une réintervention le jour de la procréation médicalement assistée.

E) EXAMENS RADIOLOGIQUES

1) Échographie prostatovésiculaire et gonadique.

Cet examen est devenu courant et prolonge l'examen clinique. L'échographie peut révéler une tumeur testiculaire non palpable. Elle peut orienter vers une cause inflammatoire, soupçonnée à l'examen biologique, devant des calcifications prostatiques, une atrophie des vésicules séminales, une sténose des canaux éjaculateurs.

2) Phlébographie rétrograde des veines spermatiques et doppler.

Elle permet de visualiser très exactement les courants veineux et d'en établir les mensurations. A compter de 3 mm de diamètre, on peut considérer la veine spermatique comme variqueuse.

Le spermogramme reste, à l'heure actuelle, la pierre angulaire de l'évaluation de l'infertilité masculine. Les examens spermiologiques de base (spermogramme, spermocytogramme, et tests de pénétration dans la glaire cervicale) doivent être envisagés en premier lieu dans un pronostic d'hypofertilité masculine. La valeur de ces examens est absolue en cas d'azoospermie mais elle est "relative" en cas d'OATS.

Les spermogrammes anormaux ne donnent qu'une appréciation relative de l'hypofertilité, car tous les résultats s'interprètent en fonction des données des données féminines et de la durée de l'infertilité. La limite des anomalies permettant de parler de sperme infécond est impossible à établir, d'autant plus qu'une excellente fertilité féminine peut compenser un trouble spermiologique et que le facteur temps est non négligeable.

F) BILAN GENETIQUE

C'est une étape importante dans la prise en charge de l'homme infertile à la recherche des causes génétiques ou chromosomiques de l'infertilité masculine.

C'est le rôle du clinicien prenant en charge le couple que d'orienter le bilan génétique à réaliser en fonction des anomalies observées chez l'homme. Il demandera un caryotype dès qu'un recours à l'ICSI sera envisagé.

L'incidence des anomalies chromosomiques dans l'infertilité masculine est estimée à 5,9%. Les anomalies des gonosomes sont retrouvées dans 4,4% des cas d'infertilité masculine et entraînent fréquemment une azoospermie ; alors que les anomalies des autosomes sont retrouvées dans 15% des cas et associées en général à une oligospermie.

Les anomalies le plus souvent rencontrées sont : des anomalies de nombre, de structure (surtout Y), des anomalies autosomiques, des mosaïques, des translocations.

Ces anomalies suffisent à expliquer la stérilité masculine. Le fait que l'ICSI soit de plus en plus souvent envisagée dans les OATS sévères implique la pratique systématique d'un caryotype dans ces formes. Un caryotype anormal n'empêche pas nécessairement la pratique de l'ICSI mais suppose l'information des couples et une consultation avec un généticien à titre systématique pour évaluer les risques pour la descendance.

4^{ème} PARTIE



TRAITEMENT MEDICAL DE LA STERILITE MASCULINE

Le traitement de l'infertilité masculine comprend les traitements médicamenteux, chirurgicaux et les techniques d'assistance médicale à la procréation.

I - TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

A) TRAITEMENTS HORMONAUX

Moins de 5 % des hommes infertiles présentent des troubles hormonaux pouvant être traités par thérapie hormonale.

Les déséquilibres hormonaux résultant d'un dysfonctionnement du mécanisme d'interaction entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les testicules affectent directement le développement des spermatozoïdes (spermatogenèse).

Dans ce type d'infertilité, le traitement à l'aide de gonadotrophines conduit à un taux de succès élevé.

Dans certains cas, les gonadotrophines sont également choisies pour traiter des infertilités masculines inexplicées telles que l'oligospermie ou les asthénozoospermies.

1) Les androgènes (51 , 52)

Dans les conditions physiologiques, la testostérone est nécessaire au déroulement normal de la spermatogénèse.

L'utilisation des androgènes dans l'OATS repose sur l'hypothèse que le taux de testostérone intra testiculaire est insuffisant.

L'administration de testostérone injectable a été généralement abandonnée tandis que celle d'Undécanoate de testostérone à la dose de 120 mg/jour est prônée par certains (OMS) (amélioration de la morphologie et de la concentration sans modification de la mobilité après 100 jours de traitements par l'undécanoate de testostérone) tandis que d'autres publications mettent en doute ces effets favorables.

2) Les gonadotrophines

Les gonadotrophines ont été utilisées à partir de l'hypothèse qu'une élévation des taux de gonadotrophines pouvait stimuler la spermatogénèse. Mais la plupart des travaux concernant l'administration de gonadotrophines ont été plutôt décevants.

Cas médical : Traitement des azoospermies sécrétoires avec déficit hormonal

Le schéma classique comporte une injection intra musculaire quotidienne de 75 U de h MG (ou 3 fois/semaine : 150 U) et 5 000 à 6 500 U de HCG par semaine.

L'apparition des spermatozoïdes est parfois étonnamment rapide : 11 semaines dans certains cas. Le plus souvent le traitement exige 1 à 2 ans.

Les grossesses surviennent parfois alors que la concentration spermatique est très basse, inférieure à 5 millions/mL.

3) Les anti-oestrogènes

Les oestrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines. Ce rétrocontrôle négatif peut être réduit par l'utilisation d'anti œstrogènes qui bloquent de façon compétitive les récepteurs, induisant ainsi une élévation des taux de testostérone testiculaire et de gonadotrophines circulantes.

Le traitement par tamoxifène Nolvadex* (20 mg/j) ou clomifène Clomid* à la dose de 25 mg/j 1 jour sur 2 pendant au moins trois mois, s'est révélé le traitement le plus efficace, et n'est justifié que devant une FSH, et LH faible ou normale alors qu'il existe une oligospermie ce qui témoigne d'une carence du mécanisme de feed-back hypothalamo hypophysaire.

4) LH - RH et analogues

Le traitement par GnRH repose sur l'hypothèse que l'OAT de patients avec FSH élevée pourrait être la conséquence d'un rareté des pulses de GnRH.

Cependant les études menées n'ont pas démontrée d'intérêt ni sur les paramètres du sperme, ni sur le taux de grossesse dans le cadre d'un essai avec groupe témoin.



5) FSH purifiée

Un traitement par FSH purifiée (3 x 150 UI/sem ; 3 mois) a été rapporté être sans effet sur les paramètres du sperme mais augmenter significativement le taux de grossesse lors de la fécondation in vitro.

Une explication possible de cet effet aurait été rapportée par le traitement de patients tératozoospermiques (75 UI/j ; 30 jours) : l'étude ultra structurale des spermatozoïdes après traitement montre une diminution significative des pourcentages d'acrosomes absents et de têtes irrégulières, malformations qui sont responsables d'échecs de fécondation en FIV;

Il faut cependant ajouter que ce traitement induit aussi une détérioration significative de l'intégrité de l'axonème, structure essentielle du flagelle du spermatozoïde dont la mobilité est un paramètre fondamental à la fécondation in vitro.

5) Hormone de croissance (GH)

Certaines équipes ont réalisé des traitements in vitro par GH chez les hommes ayant une OAT idiopathique. Les résultats sont limités, rapportant une amélioration de la concentration des spermatozoïdes chez 5 des 10 patients traités

B - LES ANTIBIOTIQUES

Aucun lien de causalité n'a été établi de manière irréfutable entre la présence de micro-organismes dans le liquide séminal et l'infertilité ; toutefois 3 raisons principales conduisent à traiter les infections génitales masculines :

- une infection aiguë nécessite un traitement
- une infection chronique retentit à la longue sur l'appareil génital et la fertilité
- une infection latente peut contaminer les milieux de culture en PMA.

Les prostatites, les épидidymites, les infections des voies génitales qui se traduisent par la présence de nombreux leucocytes altérés et par la positivité de la spermoculture sont traités par la prise d'antibiotiques diffusant bien dans les voies génitales.

Les antibiotiques utilisés seront adaptés au germe retrouvé à la culture.

On utilise surtout :

- azithromycine
- doxycycline
- érythromycine
- ampicilline ou amoxicilline
- triméthoprim - sulfaméthoxazole

On n'omettra pas de soigner la partenaire après l'avoir examinée.

C - LES STERILITES IMMUNOLOGIQUES (53)

Le traitement par les corticoïdes en tant qu'immunosuppresseurs a été largement utilisé. Deux protocoles ont été couramment proposés :

↳ administration séquentielle de méthylprednisolone à haute dose (96 mg/j pendant des périodes de 7 jours rythmés sur le cycle de la femme, administration prolongée et continue de Prédnisolone ou Dexaméthasone à plus faible dose (0,5 à 15 mg/j pendant 3 - 6 mois).

Cependant les effets secondaires parfois graves engendrés par les corticoïdes (nécrose des têtes fémorales) font que ces traitements sont de moins en moins utilisés (surtout si le taux d'Ac est franchement élevé) et laissent place aux techniques de procréation médicalement assistée afin de faciliter la rencontre des spermatozoïdes avec l'ovocyte

↳ L'insémination artificielle avec sperme du conjoint après élimination des agglutinats par lavage ou l'ICSI en cas d'échec.

D - TRAITEMENTS NON HORMONAUX

De nombreuses tentatives ont été faites d'appliquer des médications capables soit d'activer la circulation intra testiculaire soit de mobiliser la musculature péri tubulaire. Ces médicaments ne sont pas tous à la disposition des médecins français et leur activité n'est pas formellement démontrée.

Nous nous contenterons de les citer :

1) les alpha-bloquants (54)

La Bunazosine seule à la dose de 3 ou 4 mg/j pendant 6 mois aurait donné des résultats intéressants (en induisant une dilatation des canaux épидидymaires) avec augmentation de la concentration des gamètes, et un taux de grossesse de 25 % dans le groupe traité versus de 7 % pour le placebo.

2) la Kallicréine

Le système Kallicréine Kinine est présent dans le tractus génital mâle et la Kallicréine semble être impliquée dans la régulation de la mobilité, de la migration et du métabolisme des spermatozoïdes.

La Kallicréine, protéinase qui libère la Kinine a été utilisée avec succès pour traiter les oligoasthénospermies idiopathiques.

3) les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les Kallicréines paraissant avoir un effet favorable sur la spermatogenèse ou au moins sur la qualité des éjaculats, l'équipe de Schill (54) a pensé que le Captopril (susceptible d'inhiber la dégradation de la Kinine et donc d'augmenter sa concentration dans le tractus génital mâle) pourrait être une alternative à l'administration de Kallicréine. L'étude avec le captopril s'est montrée favorable et a provoqué une amélioration de la concentration spermatique.

4) les bloqueurs de mastocytes (55)

Une équipe a montré une augmentation de la concentration spermatique, de la mobilité et du nombre total des spermatozoïdes mobiles chez des hommes souffrant d'oligospermie, après administration de Tranilast (Rizaben*).

5) les antioxydants

Certains auteurs ont montré la présence de nombreux radicaux oxydants dans les spermatozoïdes des hommes inféconds. Ces radicaux étant toxiques pour les cellules dans le

traitement de l'infécondité masculine : le glutathion a entraîné une amélioration de la mobilité des spermatozoïdes, la vitamine E n'ayant rien modifié.

D) TECHNIQUES UTILISEES EN CAS DE LESION MEDULLAIRE (56)

Plusieurs procédés ont été développés pour induire une éjaculation et procurer du sperme chez les hommes avec une lésion médullaire afin de l'utiliser pour des techniques de PMA. La stimulation vibratoire externe et l'électroéjaculation sont les plus fréquemment utilisées.

II- TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Le traitement chirurgical de l'infertilité masculine vise à éliminer les obstacles anatomiques empêchant la production et la maturation des spermatozoïdes (dans les testicules ou l'épididyme) ou l'éjaculation.

Encore décevante dans ses résultats, la chirurgie pratiquée en équipe avec les biologistes de la reproduction est indiquée :

- en cas d'obstruction bilatérale des voies excrétrices, rarement la voie séminale profonde, obstruction des canaux éjaculateurs ou kyste de l'utricule prostatique, le plus souvent obstacle déférentiel (agénésie bilatérale de traitement difficile), ou blessure accidentelle ou volontaire (vasectomie), obstacle épидидymaire séquellaire d'une infection (pronostic un peu plus favorable en cas d'atteinte gonococcique par rapport à celle liée au Chlamydia trachomatis ; globalement 18,6 % de grossesse après réperméation liée à une anastomose épидидymo déférentielle fonctionnelle.

- en cas d'obstruction unilatérale, le pronostic est réservé quel qu'en soit le niveau. La chirurgie peut encore être utile en cas de dyséjaculation par lésions médullaires ou neuropathies autonomes diabétiques en post-chirurgicale. La sélection des patients (volume

testiculaire et FSH normale, épидидymes souples) permet la ponction épидидymaire couplé au recueil des ovocytes pour FIV.

La chirurgie de la varicocèle ne doit pas être négligée en cas de diminution du volume testiculaire ou d'OATS.

La chirurgie de la cryptorchidie bilatérale de l'adulte est décevante. Il faut donc la pratiquer à l'age pédiatrique (premières années de vie).

CONCLUSION SUR TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ET CHIRURGICAUX

Les traitements de l'hypofertilité masculine ne sont pas simples ni très souvent efficaces. Ils sont utilisés dans un but curatif.

Les échecs successifs de ces médications ont amener à décider d'avoir recours à des traitements plus actifs à visée palliative par technique de procréation médicalement assistée.

III -_TECHNIQUE DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

A) HISTORIQUE (57)

La stérilité est une préoccupation de tous les temps. Que ce soit des tests de fécondité ou des traitements de la stérilité, les idées foisonnent.

Les premières inséminations avec sperme du conjoint sont faites à la fin du 18 ème siècle par un Anglais J. Hunter et un Français M.A. Thouret. Abandonnées par les européens et repris par les américains, les inséminations avec donneur se développent et par là, la conservation du sperme apparaît.

La première fécondation *in vitro* est obtenue chez le lapin en France en 1959 par C. Thibaut puis les étapes se suivent :

1970 : recueil d'ovocytes humains par coéioscopie

- 1978 : naissance de Louise Brown, premier enfant né après fécondation *in vitro*
- 1982 : naissance d'Amandine, premier enfant né après fécondation *in vitro* en France
- 1984 : naissance de Zoé, premier enfant né d'un embryon ayant été congelé
- 1987 : premières naissances d'enfants après congélation ovocytaire puis fécondation *in vitro*
- 1994 : introduction de FIV avec micro injection intra-ovocytaire d'un spermatozoïde (ICSI)

B) PREPARATION DU SPERME

Le sperme est recueilli le plus souvent par masturbation. Dans certains cas, les spermatozoïdes peuvent être recueillis dans les urines en cas d'éjaculation rétrograde (ou par électroéjaculation dans certaines lésions médullaires, voire dans un prélèvement épидidymaire ou testiculaire (en cas d'azoospermie)

La préparation du sperme a pour objectif de :

- sélectionner les spermatozoïdes mobiles, condition indispensable à la rencontre de l'ovocyte (en FIV conventionnelle)
- sélectionner les spermatozoïdes normaux, parmi lesquels se trouvent les fécondants.
- assurer la capacitation *in vitro* des spermatozoïdes, c'est-à-dire de les débarrasser de toute trace de liquide séminal (qui contient des inhibiteurs de la fécondation).

La méthode utilisée au CHU de Nantes est la sélection du sperme sur gradient de densité (gradient de Pure Sperm). Cette technique permet d'une part d'éliminer les débris cellulaires au acellulaires, les spermatozoïdes portant plusieurs anomalies morphologiques, les germes contenus dans le sperme et d'autre part la sélection des spermatozoïdes mobiles et normaux. Le principe consiste à faire migrer le sperme sur un gradient de pure sperm (suspension stabilisée de particules de silice) discontinu par une centrifugation

Le gradient discontinu est composé de deux fractions 50% et 90%.

6 ml maximum de sperme est déposé doucement sur le gradient. Ensuite, on centrifuge à 1700 T/min pendant 20 minutes. Puis le surnageant est évacué, on ne conserve que le culot de spermatozoïdes auquel on ajoute ensuite 5mL de Tyrode. On centrifuge de nouveau à 2000 T/min pendant 10 min, puis on élimine le surnageant, en gardant environ 100 µL de culot. Il

faut ajouter 400 µL de milieu de culture IVF20 exactement, au-dessus du culot. L'ensemble est placé à l'étuve (à 37°C et sous atmosphère contenant 5% de CO₂ dans l'air) pendant environ 2 heures (capacitation). A la fin de l'incubation, les spermatozoïdes qui ont migrés sont utilisés, après numération, pour réaliser l'insémination des ovocytes.

Les spermatozoïdes dont on dispose sont les plus mobiles (et les plus normaux, en théorie) et capités (l'IVF20 contient des facteurs de capacitation comme l'albumine qui sert d'accepteur pour le cholestérol de la membrane des spermatozoïdes et entraîne une déstabilisation de la membrane).

Cette méthode est simple mais les deux centrifugations peuvent endommager les spermatozoïdes. C'est pourquoi la vitesse et le temps de centrifugation, mais aussi les volumes de lavage et de migration (ainsi que sa durée) devront être adaptés à la qualité du sperme.

En cas de prélèvement déférentiel ou épидидymaire, ou de biopsie testiculaire, une préparation est nécessaire.

↳ Prélèvement déférentiel ou épидидymaire

Au bloc : le chirurgien aspire le liquide déférentiel ou épидидymaire dans un cathéter puis une goutte de milieu IVF20. Après quelques refoulements/aspirations, une goutte est observée entre lame et lamelle pour visualiser les spermatozoïdes et évaluer leur nombre et leur mobilité.

Une moitié de la suspension sera congelée , l'autre moitié subira une migration et une série de centrifugations. En finalité la préparation de spermatozoïdes sera envoyée au laboratoire.

↳ Prélèvement testiculaire

Après biopsie, le prélèvement est mis dans un tube auquel on ajoute 2 mL de milieu IVF et broyé jusqu'à obtention d'une suspension. Le broyat subit ensuite une série de centrifugations et migrations. Pour finir le surnageant sera observé pour rechercher les spermatozoïdes, la préparation est ensuite envoyée au laboratoire.

C) DESCRIPTION DES DIFFERENTES TECHNIQUES ET LEURS INDICATIONS

Plusieurs techniques peuvent être utilisées en fonction du diagnostic d'infertilité posé. Leur point commun est d'avoir pour but de favoriser la rencontre des spermatozoïdes et des ovocytes en vue d'une fécondation. Le choix de l'une ou l'autre dépend de la quantité de spermatozoïdes fonctionnels et mobiles utilisables ou de la nature de leurs lésions, ainsi que de la perméabilité des voies génitales féminines.

. L'assistance médicale à la procréation (AMP) s'accompagne presque systématiquement d'une stimulation ovarienne car la FIV ou même les inséminations en cycle spontané donnent de mauvais résultats. Sur le plan masculin, le sperme est capacité, c'est-à-dire rendu apte à la fécondation avant l'AMP.

. Avant de réaliser l'une ou l'autre des techniques de procréation médicalement assistée, un bilan préalable complet sera réalisé chez les deux conjoints avec chez l'homme (58) : un examen clinique, une prise de sang pour réaliser les sérologies réglementaires (HIV, hépatite B, hépatite C, syphilis) maladies virales, un bilan génétique pour dépister les facteurs de risque, une analyse du sperme (spermogramme et spermoculture), tout événement de santé ayant pu survenir dans les 3 mois précédent l'intervention doit être rapporté au médecin car il peut retentir sur la qualité du sperme.

1) Inséminations artificielles (59)

↳ **principe**

Le principe de l'insémination intra-utérine (I.I.U.) est simple. C'est la technique d'AMP la moins lourde qui est proposée en premier chez les femmes infertiles à trompes saines si la qualité du sperme le permet.

Après une stimulation paucifolliculaire, les spermatozoïdes mobiles capacités sont déposés dans la cavité utérine au moment de l'ovulation. Physiologiquement, il y a possibilité de fécondation si les spermatozoïdes fécondants sont dans la trompe entre 0 et 16 heures après l'ovulation soit 38 à 54 heures après la montée du taux de LH ou après l'injection d'hCG (gonadotrophine chorionique).

L'IIU doit donc être pratiquée au moment optimal pour espérer une fécondation. Ceci sous entend de connaître le plus précisément possible le moment de l'ovulation. Ceci ne peut s'envisager que si le cycle a été soigneusement monitoré grâce à des dosages hormonaux (E2,LH) et à des échographies. Afin d'être sûr de la réalité de l'ovulation, une ampoule d'hCG est administrée à la patiente. On peut alors réaliser l'IIU dans des conditions optimales (environ 36 heures après l'administration).

L'insémination s'effectue avec un cathéter souple en déposant dans la cavité utérine le sperme dilué dans une quantité faible de milieu de 0,2 à 0,3 mL afin d'éviter un reflux. Cette manipulation est rarement douloureuse et se fait sans aucune anesthésie. Les rapports sexuels les jours suivants sont tout à fait conseillés pour optimiser les chances de réussite.

↳ indications

Au cours de ces dernières décennies l'insémination intra-utérine a vu ses indications se multiplier. Elles comprennent :

- les stérilités cervicales quantitatives ou qualitatives qui n'arrivent pas à être corrigées par le traitement médical (anomalies du col de l'utérus, de la glaire cervicale...)
- échecs répétés de stimulation simple de l'ovulation
- impossibilité d'une éjaculation normale
- conservation du sperme en cas de traitement anticancéreux et avant vasectomie.
- facteur masculin anormal ; oligospermie, asthénospermie, tératospermie (un seuil d'au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles après capacitation, est indispensable.

↳ avantages

Les IIU sont simples à réaliser et de ce fait sont facilement répétables. L'efficacité est variable : le taux de succès moyen est de 10 à 15 % de grossesse par cycle. Mais grâce à la possibilité de les répéter, le taux cumulatif de grossesse après 3 cycles d'IIU est habituellement supérieur au taux de grossesse spontanée que peuvent espérer ces mêmes couples pendant la même période.

↳ inconvénients

Un des inconvénients de cette technique est la grande variabilité de son efficacité en fonction des indications.

Il ne faut pas oublier les risques qui découlent de l'usage de la stimulation de l'ovulation nécessaire à l'obtention d'un taux de grossesse satisfaisant. Le traitement nécessite un monitoring soigneux afin de prévenir les risques d'hyperstimulation et/ou de grossesse multiple.

↳ Les IUI avec donneurs (IAD) ou sperme congelé du conjoint (60)

Les patients ayant recours à un sperme de donneur présentent une azoospermie totale ou parfois une mobilité nulle de leurs spermatozoïdes. D'autres indications peuvent être évoquées comme le risque de transmission d'une maladie grave (maladie génétique ou infectieuse comme le VIH).

Les donneurs doivent être jeunes (moins de 45 ans), en couple, avec 1 ou plusieurs enfants en bonne santé, sans antécédents génétiques particuliers. Ils sont volontaires et effectuent un don gratuit. Les sérologies virales classiques négatives à plusieurs reprises, la qualité du sperme et une spermoculture négative sont aussi indispensables à l'acceptation du don. Les possibilités de procréer avec le sperme d'un même donneur sont limitées à 5 enfants en raison du risque de consanguinité à la première génération.

L'utilisation de sperme congelé du conjoint intéresse des patients qui ont effectué une auto conservation de sperme avant un traitement antimitotique ou une vasectomie.

2) Fécondation *in vitro* (FIV) (61)

↳ principe

La technique de fécondation *in vitro* consiste à mettre en présence au laboratoire les ovocytes et les spermatozoïdes, en réunissant les conditions nécessaires pour que la fécondation se produise, puis à transférer des embryons dans l'utérus.

Le bilan pré-FIV inclut des sérologies virales récentes, une hystéroscopie diagnostique révélant une cavité utérine indemne de toute formation pouvant compromettre l'implantation, une spermoculture de moins de 6 semaines stérile.

Les ovocytes doivent être prélevés avant toute ovulation spontanée. Il est donc nécessaire de bloquer celle-ci par des médicaments spécifiques :

- soit des agonistes de la LH-RH qui seront débutés 15 jours avant le début de stimulation,
- soit des antagonistes de la LH-RH qui seront en général débutés après le 6ème ou 7ème jours de la stimulation.

↳ La stimulation proprement dite est multifolliculaire et généralement combine l'utilisation des gonadotrophines et des agonistes ou antagonistes de la LHRH. Il existe plusieurs protocoles. Ils sont choisis en fonction des résultats hormonaux au 3ème jour du cycle et des réponses obtenues lors des précédentes stimulations si elles existent. On retrouve globalement :

1) Les patientes qui répondent correctement, après un traitement long par agonistes et une stimulation par 2 à 3 ampoules par jour de gonadotrophines. Le déclenchement est effectué vers J11 - J14 avec 5 000 UI d'hCG. L'estradiol se situe entre 1500 et 3000 pg/mL. Il existe une douzaine de follicules entre 15 et 20 mm de diamètre.

2) Les patientes qui répondent fortement au traitement avec un risque majeur d'hyperstimulation ovarienne. Il s'agit le plus souvent de syndrome des ovaires polykystiques. Chez ces patientes un taux élevé de LH ou une réponse déjà violente au cours d'une stimulation antérieure feront d'emblée diminuer la quantité journalière de gonadotrophines de façon à obtenir une stimulation longue mais douce et à échapper à l'hyperstimulation ovarienne.

3) Enfin, les patientes "mauvaises répondeuses" représentent les cas les plus difficiles. Il s'agit le plus souvent des patientes les plus âgées mais des patientes jeunes ont ce même profil. On essaiera des protocoles courts utilisant des agonistes à faible dose et des gonadotrophines à bonne dose. Les cycles sont alors annulés ou déclenchés sur un nombre faible de follicules et un taux bas d'estradiol vouant parfois la tentative à l'échec.

↳ La ponction ovocytaire se fait par voie vaginale échoguidée 36 h après l'injection d'hCG.

(62)

La sonde d'échographie vaginale est munie d'un guide dans lequel coulisse l'aiguille. Le contenu de chaque follicule est aspiré successivement. La ponction se passe en ambulatoire après prémédication et antalgiques ou bien sous anesthésie générale.

Le liquide folliculaire recueilli est immédiatement remis au laboratoire. Les biologistes y recherchent les ovocytes, définissent leur stade de maturation et assurent leur mise en contact avec les spermatozoïdes dans le milieu de culture. Le sperme du conjoint est recueilli le même jour, à moins qu'il ne s'agisse de paillettes qui sont décongelées. Il est ainsi possible d'obtenir plusieurs embryons dont on observe la cinétique de développement.

Dans les 18 à 22 heures qui suivent l'insémination *in vitro*, la première observation des ovocytes a lieu. Cela permet d'éliminer les oeufs polyspermiques et d'évaluer le taux de fécondation. L'ovocyte est observé :

- sous microscope inversé pour rechercher la présence des deux pronucléi (ce qui permet le diagnostic de fécondation).
- au microscope optique pour déceler des anomalies majeures de la fécondation et pour s'assurer de l'intégrité de la zone pellucide de l'ovocyte et de la survie des spermatozoïdes au voisinage de celui-ci.

Quarante huit heures après l'insémination *in vitro*, les embryons ont atteint le stade 4 blastomères. Certains sont restés bloqués au stade 2 pronucléi, ou bien, sont au stade de 2 blastomères voire 5 à 8 blastomères.

Le nombre moyen d'embryons obtenus par tentative est de l'ordre de 3 à 3,5. Mais il peut varier de façon importante en fonction des indications de la FIV et du type de stimulation ovarienne utilisée.

Le transfert embryonnaire se déroule 2 à 3 jours après la ponction. On ne transfère dans l'utérus qu'2 ou 3 embryons correctement choisis d'après leur développement. Le risque de grossesse multiple est ainsi considérablement diminué. Le ou les embryons sont placés dans un cathéter souple dans un petit volume de milieu. Le cathéter traverse l'orifice cervical, sous échoguidage et pénètre dans l'utérus. Les embryons sont déposés dans la cavité utérine. Un repos de quelques minutes est généralement observé après le transfert. Le geste doit être le plus délicat possible pour éviter les contractions utérines qui pourraient être délétères.

Onze jours après le transfert d'embryons, une première prise de sang est réalisée afin de doser la β -hCG. S'il est positif, le dosage de β -hCG est renouvelé tous les deux jours afin de suivre la cinétique de croissance du taux de β -hCG.

L'administration de progestérone (Utrogestan^R, à la posologie de 4 par jour) est poursuivie au moins jusqu'à la première échographie, 4 à 5 semaines après le transfert.

Les embryons non transférés à l'état "frais" peuvent être congelés dans l'azote liquide (protégés par un cryoprotecteur) en vue d'un remplacement ultérieur s'ils sont de bonne qualité.

↳ indications

L'indication initiale de la FIV est l'obturation tubaire qui résulte d'un processus inflammatoire ou d'une intervention chirurgicale antérieure. Cependant, ces dernières années, les indications masculines deviennent de plus en plus nombreuses. Sont concernées les atteintes sévères du sperme (OATS) avec cependant un nombre résiduel de spermatozoïdes raisonnables pour espérer une fécondation. On retient la valeur seuil de 1 million de spermatozoïdes mobiles.

Il y a d'autres indications telles que l'endométriose, les stérilités immunologiques, les stérilités inexplicables après échecs d'IUU (4 à 6 tentatives).

↳ avantages de la FIV

Grâce à son efficacité, la technique de FIV présente l'avantage majeur d'apporter des bénéfices très supérieurs aux risques théoriques tant pour le couple que pour l'enfant à naître.

↳ inconvénients. (63)

Ces techniques coûtent cher et ne font que court-circuiter le problème sans le résoudre définitivement.

D'un autre côté, il y a des inconvénients spécifiques à la FIV tels que le risque d'hyperstimulation ovarienne et la nécessité de limiter le nombre d'embryons à transférer de façon à éviter un risque trop grand de grossesses multiples d'où l'accumulation possible d'embryons congelés.

3) Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) provenant de sperme éjaculé, épидидymaire ou testiculaire (64)

↳ Contexte

Ces 20 dernières années, la FIV s'est révélée efficace pour le traitement de stérilités en rapport avec une pathologie tubaire, de cause masculine ou inexplicée. Il est admis que les résultats de la FIV en stérilité masculine ne sont pas aussi bon que chez des patients dont les paramètres spermatiques sont normaux.

Seulement 20 à 30 % des ovocytes inséminés sont fécondés ce qui est nettement inférieur au taux de fécondation de 60 à 70 % constatés chez les patientes dont la stérilité est de cause tubaire.

L'expérience de l'ensemble des centres de traitement démontre qu'il y a un certain nombre de patients dont la stérilité est de cause masculine qui ne peuvent pas obtenir de résultat par la FIV classique.

De plus, un nombre important de couples ne peuvent pas être retenus pour la FIV si le nombre de spermatozoïdes mobiles et à morphologie normale est inférieur à un nombre seuil de l'ordre de 100 000/ovocyte.

Les 6 dernières années, les procédés de fécondation assistée se sont développés dans le but de franchir les obstacles qui barrent l'accès du spermatozoïde au cytoplasme ovocytaire, c'est à dire la zone pellucide et la membrane cytoplasmique.

Des fécondations réussies suivies de développement embryonnaire, de grossesse et de naissance ont été obtenues par la technique de dissection partielle de la pellucide et insémination sous pellucide puis par une nouvelle technique : l'insémination intra cytoplasmique (donnant de meilleurs résultats). Des taux élevés d'implantation ont été obtenus par ICSI. A l'heure actuelle, la plupart des groupes ont adopté l'ICSI : comme seule technique de fécondation assistée.

↳ Indications

L'ICSI peut être réalisée avec du sperme frais ou ayant été congelé, provenant d'un éjaculat, d'un prélèvement épидидymaire ou d'une biopsie testiculaire..

* indication de l'ICSI avec sperme provenant d'un éjaculat

- stérilité masculine sévère et échec de fécondation après FIV classique.
- nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat trop faible pour envisager une FIV classique.

* indication de l'ICSI avec sperme épидидymaire

Des spermatozoïdes épидидymaires peuvent être obtenus par aspiration micro chirurgicale ou par aspiration à l'aiguille, dans les cas suivants :

- absence congénitale bilatérale des déférents
- échec de vaso épидидymostomie
- échec de vasostomie
- syndrome de Young
- obstruction des canaux éjaculateurs
- anéjaculation consécutive à une atteinte de la moelle épinière, à un diabète
- dysfonction sexuelle

* indication de l'ICSI avec sperme testiculaire

(Du sperme testiculaire peut être obtenu à partir des biopsies, ou par aspiration à l'aiguille)

- OATS sévère non compatible avec la FIV classique
- autoconservation de sperme pour des pathologies dont les traitements sont toxiques pour la spermatogénèse
- Azoospermies non obstructives dans lesquelles il n'y a pas de spermatozoïdes dans l'épididyme
- Auto immunisation anti-spermatozoïdes à taux élevé d'anticorps

↳ Préparation des ovocytes

1°) les cellules du cumulus oophorus (enveloppe naturelle entourant l'ovocyte) sont dissociées à l'aide de la hyaluronidase

2°) on note le stade de maturation des ovocytes (seuls les ovocytes en métaphase II seront microinjectés car, ils sont les seuls fécondables).

3°) Incubation en milieu IVF20 pendant 2 - 3 heures à 37°c.

↳ Principe

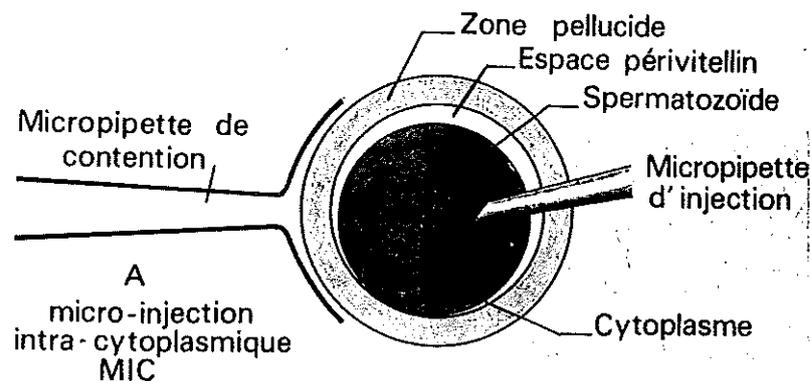


Figure n° 5 : Principe de l'ICSI (65)

l'ICSI consiste à introduire directement un seul spermatozoïde au préalable immobilisé à l'aide d'une micro pipette dans le cytoplasme de l'ovocyte. Cette technique est utilisée lorsque l'on ne peut recourir à la FIV, l'éjaculat ne contenant aucun spermatozoïde en cas d'azoospermie, obstruction ou agénésie épидидymodéférentielle, altération sévère de la spermatogenèse. Dans ce cas, les spermatozoïdes seront recueillis dans l'épididyme ou le testicule. Cette technique peut également être proposée en cas de stérilité masculine majeure au cours de laquelle le nombre de spermatozoïdes disponibles est trop faible.

Le recueil de plusieurs ovocytes est réalisé après stimulation de l'ovulation et un seul spermatozoïde est injecté dans chacun d'entre eux pour assurer la fécondation.

Lorsque la fécondation est obtenue, un ou plusieurs embryons sont alors replacés dans l'utérus.

↳ Résultats

Les résultats de l'ICSI avec sperme éjaculé, épидидymaire ou testiculaire, en termes de fécondation, segmentation et d'implantation embryonnaire après transfert peuvent être considérés comme identiques aux résultats standards

de la fécondation in vitro chez les couples qui n'ont pas de problèmes d'infécondité masculine.

Le pourcentage de chance d'obtenir une grossesse est d'environ 25 % par ponction et de 27 % par transfert d'embryons.

Les grossesses aboutissent dans 8 cas sur 10 à une naissance. Environ 74 % des grossesses sont uniques.

↳ Inconvénients. (66)

L'ICSI pose le problème de la procréation des hommes jusque là infertiles. Elle permet la transmission de facteurs génétiques d'infertilité et expose à leur amplification dans la population. Elle permet aussi la transmission de handicaps liés directement aux facteurs génétiques (mucoviscidose). Un caryotype est pratiqué avant toute ICSI pour éliminer les anomalies chromosomiques chez l'homme.

On ignore aussi les répercussions possibles sur les enfants nés d'ICSI. Les garçons seront-ils stériles ? Présenteront-ils des anomalies ?

Pour le savoir, les équipes qui réalisent les microinjections essaient d'assurer un suivi de ces enfants. D'après les premières statistiques, on observe une discrète augmentation des anomalies des chromosomes sexuels chez les garçons nés après ICSI. Une partie serait imputée au déficit spermatique du père et, une autre à la technique d'ICSI elle-même. Mais aujourd'hui, nous ne disposons pas d'assez de recul pour garantir que ces garçons ne soient pas infertiles comme leur père. En revanche, ce recul est suffisant pour affirmer que l'ICSI n'apporte pas de risque supplémentaire de handicap génétique grave.

4) Demain, la super ICSI (67)

Un des défauts de la FIV avec ICSI est de choisir le spermatozoïde qui sera injecté en fonction d'un critère unique : sa mobilité.

Mais il n'est pas forcément le plus normal sur le plan morphologique. Et on sait à l'heure actuelle que la morphologie de la tête du spermatozoïde est assez liée à la qualité de l'ADN qui est contenu dedans.

A la suite de cette observation, une équipe de chercheurs israéliens a mis au point un microscope de haute résolution (x5000) permettant d'évaluer la morphologie des spermatozoïdes vivants. Avec ce microscope, l'équipe a sélectionné des spermatozoïdes à noyau normal et réalisé une nouvelle tentative de FIV avec ICSI; Vingt quatre couples dont l'homme était infertile et qui avaient eu au moins cinq échecs de fécondation in vitro par ICSI ont été inclus dans l'essai.

Résultat : un taux de grossesse de 58 %, ce qui est très nettement supérieur au pourcentage attendu.

Si l'AMP progresse et ouvre des perspectives toujours plus vastes aux couples désirant un enfant, il subsistera toujours des couples dont le projet parental n'aboutira pas. Dans ce cas, une aide psychologique est nécessaire, mais difficile.

L'AMP a soulevé bien des passions, reflétant tantôt l'espérance, tantôt l'inquiétude. La technique a transgressé l'ordre naturel des choses : une tierce personne est introduite dans le couple, la vie est figée dans le froid.

On imagine aisément les débordements possibles du clonage humain et il en va de même des techniques d'AMP.

D) L'INDUCTION DE L'OVULATION

Différents produits peuvent être utilisés, seuls ou en association.

1) Les anti-oestrogènes

Le citrate de clomifène (Clomid^R, Pergotime^R) est utilisé en stimulation simple en cas d'anovulation ou de dysovulation. Il peut être utilisé seul ou associé aux gonadotrophines.

C'est un anti-estrogène qui diminue le rétro-contrôle négatif et entraîne en conséquence l'augmentation des gonadotrophines endogènes stimulant l'ovaire.

Utilisé à raison d'1 à 2 cp/jour pendant 5 jours en début de cycle, il recrute généralement de 1 à 3 follicules. Le monitoring échographique est indispensable car l'absence de surveillance est pourvoyeuse de grossesse multiples. Le citrate de clomifène est en général associé aux gonadotrophines en vue d'une insémination intra-utérine. Il est rarement utilisé dans le cadre d'une FIV.

2) les gonadotrophines

L'hMG (Ménogon^R) est un mélange de FSH et de LH d'un rapport de 1/1. La FSH pure (Purégon^R, Gonal F^R) ne contient que de la FSH. Ces produits sont administrés par voie sous cutanée, ce qui permet aux patientes de se faire elles-mêmes leurs injections si elles le souhaitent. Le but du traitement est de recruter, maintenir et développer plusieurs follicules en même temps. Plus la stimulation commence tôt dans la phase folliculaire, plus le recrutement est important. La puissance de la stimulation est bien sûr également dose dépendante. Le traitement est généralement débuté à J2 du cycle et se poursuit jusqu'au déclenchement de l'ovulation. La surveillance est à la fois hormonale et échographique. Les taux d'estradiol sont proportionnels au nombre et à la taille des follicules. Le nombre de follicules acceptables est différent suivant que l'on se trouve en stimulation pour une IIU ou en FIV. La stimulation pour IIU nécessite 1 à 2 follicules mûrs au maximum pour éviter les grossesses multiples. Les stimulations en FIV visent à recruter un grand nombre de follicules pour obtenir un nombre satisfaisant d'ovocytes matures tout en contrôlant les risques d'hyperstimulation.

3) Les agonistes de la LHRH

Les agonistes de la LHRH permettent de freiner le cycle naturel par une mise au repos de l'axe hypophysio-ovarien et de maîtriser la stimulation ovarienne. Les taux élevés introduits et la disparition de la pulsativité épuisent et freinent la stimulation hypophysaire. Ils empêchent le pic de LH qui, s'il survenait précocement pourrait faire échouer le traitement, en particulier en FIV. On ne veut pas d'ovulation spontanée lorsqu'on prévoit un recueil ovocytaire. Il existe différents dosages des agonistes de la LHRH. a durée d'action longue (Décapeptyl^R 3 mg en IM, Enantone^R en SC), ils sont injectés en début de cycle. Ils peuvent être aussi utilisés en sous-cutané, journallement à partir du milieu de la phase lutéale du cycle précédant

(Décapeptyl^R O,1, Supréfact^R). Cette utilisation s'intègre dans ce qu'on appelle un protocole long : la stimulation par gonadotrophines ne commence qu'après vérification hormonale et échographique d'une bonne freination (estradiol bas, absence d'images folliculaires). Ce protocole long permet une bonne programmation et convient à une grande majorité de patientes. Les protocoles courts utilisent les agonistes quotidiens en début de cycle et/ou concomitamment à la stimulation. Le but est d'utiliser l'effet "flare-up" c'est à dire l'effet initial de stimulation avant l'effet freinateur, avec libération brutale de taux importants de FSH et de LH endogènes dans les jours qui suivent l'injection. L'agoniste permet là aussi d'éviter un pic de LH spontané. Cette stimulation peut être utilisée chez des patientes qui ont plus de difficultés à répondre.

4) Les antagonistes de la LHRH

Ils exercent une forte activité antagoniste sur la LHRH. Ils n'ont pas d'effet flare up et ne nécessitent pas de période de désensibilisation. Ils sont administrés en cours de phase folliculaire quand existe un risque de déclenchement spontané de l'ovulation (diamètre folliculaire d'environ 14 mm). La survenue du pic de LH est interrompue ou empêchée. L'antagoniste peut être administré à dose faible de façon quotidienne (Cétrotide^R 0,25 mg) en SC et poursuivie jusqu'au déclenchement. Les résultats après antagonistes sont voisins de ceux qui sont obtenus après protocole long classique. Leurs avantages sont de permettre une réduction de la durée de stimulation et une diminution des doses de gonadotrophines exogènes nécessaires.

5) Les gonadotrophines chorioniques

L'hCG est une hormone sécrétée au cours de la grossesse par le trophoblaste. Cette molécule ressemble à la LH mais a une demi-vie plus longue. Elle est employée pour simuler le pic de LH déclenchant l'ovulation. Le phénomène physique de l'ovulation est bien sûr recherché en cas d'insémination. Il n'est pas souhaitable en FIV où le médecin souhaite recueillir les ovocytes, d'où le blocage concomitant par analogue ou par agoniste. Néanmoins l'injection déclenchante d'hCG reste indispensable car elle provoque la reprise de la méiose ovocytaire (élimination de la moitié du matériel chromosomique). L'ovocyte prélevé en métaphase II est fécondable. Le recueil ovocytaire s'effectue 36 heures après l'injection d'hCG.

IV- CONCLUSION

La stérilité masculine est désormais reconnue et n'est plus systématiquement associée à un problème de virilité.

Aujourd'hui, lorsqu'un problème de conception survient, on explore l'homme et la femme.

Pour appréhender au mieux ce problème, la démarche diagnostique se conçoit dans une démarche de diagnostic d'infécondité du couple.

Au cours de ce travail, nous avons tenté d'aborder le problème d'hypofertilité masculine ainsi que les solutions thérapeutiques envisageables.

Depuis l'introduction de l'ICSI, le traitement de l'infertilité masculine peut sembler très simple. Cependant, ce serait une erreur de penser que l'ICSI a simplifié le traitement. L'ICSI ne peut être réduite à une banale technique qui ne requière aucune attention de la part du clinicien.

En France, le Comité National d'Ethique a traité certains aspects de l'AMP et a proposé plusieurs recommandations en fixant les indications et les limites dans un cadre thérapeutique. L'ensemble de ces principes a inspiré la loi de Bioéthique promulguée le 29 Juillet 1994.

Aider à assouvir le désir profond d'être père et mère alors que l'on présente une infertilité est la vocation de l'AMP. Elle évolue rapidement, autant par souci d'améliorer les méthodes anciennes que par l'apparition de techniques nouvelles.

Les résultats scientifiques sont extrêmement satisfaisants mais ne doivent pas cependant faire oublier les indications et les limites des différentes propositions thérapeutiques.

En effet :

- le traumatisme pour le couple est loin d'être négligeable, et il est nécessaire de tenir compte des difficultés psychologiques et de la souffrance de ces couples.
- l'évaluation à long terme de la stimulation hormonale de la femme n'est pas faite.
- la gestion de grossesses multiples n'est pas aisée.

De telles techniques ne doivent donc être proposées, en cas d'infertilité masculine que lorsque l'on a épuisé toutes les possibilités d'amélioration de la fertilité du couple (et pas seulement du sperme) par un traitement médical ou chirurgical de l'homme.

TABLE DES MATIERES

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
<u>1ère PARTIE</u> : HYPOFERTILITE MASCULINE	12
I- RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GÉNITAL MASCULIN	
I₁ - <u>Anatomie</u>	13
B) LES TESTICULES	
1) morphologie	
2) structure	
3) embryologie	
B) LES ENVELOPPES	16
E) VOIES SPERMATIQUES EXTRA-TESTICULAIRES	17
1) Épididyme	
2) Le canal déférent	

- 3) Les canaux éjaculateurs
- 4) L'urètre

F) LES GLANDES ANNEXES 19

- 1) Les vésicules séminales
- 2) La prostate
- 3) Les glandes de Cowper

I₂ – Physiologie 20

C) LE TESTICULE EXOCRINE : LA SPERMATOGENESE

- 1) Configuration des spermatozoïdes
- 2) La spermatogenèse

D) LE TESTICULE ENDOCRINE 22

- 1) Cellule de Sertoli
- 2) Barrière hémato-testiculaire
- 3) Cellule de Leydig
- 4) Système de régulation hypothalamo-hypophyso-gonadique

II - EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECONDITE 24

- 1) Différence entre fécondité et fertilité
- 2) Infécondité primaire et secondaire
- 3) Fécondabilité et délai nécessaire à concevoir
- 4) Prévalence de l'infécondité masculine

**III - FACTEURS INFLUANCANT LA FERTILITÉ CHEZ
L'HOMME**

<u>III₁. La température</u>	26
1) Système de thermorégulation	
2) Facteurs influençant le gradient thermique	
<u>III₂. Produits chimiques</u>	28
1) Les pesticides	
2) Les solvants organiques	
3) Les substances mimant les stéroïdes	
<u>III₃. Les Radiations</u>	31
1) Radiations ionisantes	
2) Radiations non ionisantes	
<u>III₄. Les métaux lourds</u>	31
<u>III₅. Tabac - Fumée de cigarette</u>	32
<u>III₆. Médicaments - cas des traitements antidépresseurs</u>	
<u>III₇. Le stress</u>	34
<u>III₈. L'alcool</u>	

2ème PARTIE : CAUSES D'INFERTILITE CHEZ **L'HOMME**

I - AZOOSPERMIES	36
<u>I₁. Azoospermies secrétoires</u>	
A) AZOOSPERMIES HYPERGONADOTROPES	
1) Syndrome de Klinefelter	37
2) Azoospermies liées à d'autres anomalies chromosomiques et/ou génétiques	
3) Cryptorchidies	38
4) Infections	39
5) Autres causes d'azoospermies	
B) AZOOSPERMIES NORMOGONADOTROPES	41
C) AZOOSPERMIES HYPOGONADOTROPES	42
1) Hypogonadisme hypogonadotrope primaire	
2) Hypogonadisme hypogonadotrope secondaire	
<u>I₂. Azoospermies excrétoires</u>	43
A) OBSTRUCTION ACQUISE DES VOIES EXCRETRICES	43
B) OBSTRUCTION CONGENITALE DES VOIES EXCRETRICES	44
1) Agénésie bilatérale des déférents et syndrome de Young	
2) Défaut de jonction entre la tête et le corps de l'épididyme	
3) Défaut de jonction entre le testicule et l'épididyme	

II - OLIGOASTHÉNOTÉRATOSPERMIES (OATS)	45
1) OATS pures d'origine génétique	46
2) OATS par infection du tractus génital	
3) OATS d'origine immunologique	
4) OATS d'origine vasculaire : varicocèle	47
5) Syndrome des cils immobiles	
6) Autres causes d'OATS	48

III - TROUBLES DE L'EJACULATION	48
--	----

- 1) Définition
- 2) Éjaculation rétrograde (E R)
- 3) Anéjaculation

IV - INFERTILITÉ AVEC SPERMOGRAMME NORMAL	50
--	----

3ème PARTIE : DIAGNOSTIC DE L'INFERTILITE

I - BILAN CLINIQUE	52
---------------------------	----

I₁ - <u>L'interrogatoire</u>	
--	--

I₂ - <u>Examen clinique</u>	53
---	----

II - BILAN BIOLOGIQUE	55
------------------------------	----

II₁ - Rappels

II₂ - Spermogramme 56

A) PARAMETRES MESURES DANS LE SPERMOGRAMME

B) INTERPRETATION DU SPERMOGRAMME 58

- 1) Anomalies du nombre de spermatozoïdes
- 2) troubles de la mobilité : asthénozoospermie
- 3) anomalies morphologiques des spermatozoïdes
- 4) l'infection : leucospermie et/ou bactériospermie

II₃ - Spermoculture 60

II₄ - Test de capacitation

III - EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES 60

A) BIOCHIMIE SEMINALE

B) ETUDE ULTRASTRUCTURALE DES SPERMATOZOÏDES 61

C) TESTS FONCTIONNELS DU SPERME

- 1) Test post-coïtal (TPC) ou test de Hühner
- 2) Test d'interaction sperme-mucus in vitro
- 3) Analyse du mouvement des spermatozoïdes 63
- 4) Test de la reconnaissance, de l'attachement
et de la fixation sur la zone pellucide
- 5) Test de la réaction acrosomique

- 6) Test de fusion membranaire
- 7) Test de qualité du matériel nucléaire

D) EXPLORATION CHIRURGICALE	64
E) EXAMENS RADIOLOGIQUES	
F) BILAN GENETIQUE	65

4ème PARTIE : TRAITEMENT MEDICAL DE LA STERILITE MASCULINE

I - TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	68
A) TRAITEMENTS HORMONAUX	
1) Les androgènes	
2) Les gonadotrophines	
3) Les anti-oestrogènes	
4) LH - RH et analogue	
5) FSH purifiée	
6) Hormone de croissance	
B) LES ANTIBIOTIQUES	70
C) LES STERILITES IMMUNOLOGIQUES	71

III - TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE	74
A) HISTORIQUE	
B) PREPARATION DU SPERME	75
C) LES DIFFERENTES TECHNIQUES ET LEURS INDICATIONS	77
1) Inséminations artificielles	
2) fécondation <i>in vitro</i>	79
3) Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes	83
4) Demain la super ICSI	87
D) INDUCTION DE L'OVULATION	88
IV- CONCLUSION	90
TABLE DES MATIERES	92
ANNEXE	100
BIBLIOGRAPHIE	101

ANNEXE

Figure n°1 : Appareil génital masculin (1)

Figure n°2 : Structure du testicule (1)

Figure n°3 : Enveloppe des bourses (1)

Figure n°4 : Une spermatogénèse centripète dans la paroi d'un tube séminifère (1)

Figure n°5 : Principe de l' ICSI (65)

Tableau n°1 : Pesticides et effets sur la fertilité masculine (11)

Tableau n°2 : Médicaments et toxiques altérant la spermatogénèse (15)

Tableau n°3 : Normes du spermogramme (37)

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **www.cri-cirs-wnts.univ-lyon-1.fr**
« Appareil génital masculin »
- 2 - **Tobelem.G (1987)** “Anatomie des bourses”
Andrologie - Editions Maloine - p 15 - 24
- 3 - **www.perso.infonie.fr**
« Anatomie-physiologie de l'appareil génital masculin »
- 4 - **www.anat-jg.com**
« Testicules et voies spermatiques »
- 5 - **Janulis.L, Ler.C (1999)** “Prostat gland”
Encyclopédia of reproduction - p 77 - 85
- 6 - **Pontonnier.F, Mansat.A et Al (1998)** “L'infertilité masculine”
Encyclopédie médecine chirurgie, Gynécologie - 740 A 10 - p 1 - 11
- 7 - **Thonneau.P, Bujan.L (1993)** “Epidémiologie de l'infécondité masculine”
Revue du praticien 43, 8 - p 936 - 939
- 8 - **Mieusset.R, Bujan.L et Al (1992)** « Hyperthermie scrotale et infécondité masculine »
Progrès en urologie, 2, - p 31-36
- 9 - **Bujan.L, Mieusset.R (1996)** “Température et fertilité masculine”
Contraception fertilité sexualité vol.24 n° 6 - p 429-438

- 10 - **Thonneau.P, Ducot.B et Al (1996)** “ Heat exposure as a hazard to male infertility ”
Lancet 347, 8995, 304-305
- 11 - **www.assim.refor.org**
« Stérilité masculine : causes environnementales »
- 12 - **www.cdcp.free.fr**
« Spermologie et environnement »
- 13 - **Sinclair.S (2000)** “ Male infertility : nutritional and environmental considerations”
Alternative medicine review vol.5 n° 1 - p 28-38
- 14 - **Vine.MF,Tseck.J et Al (1996)** “Cigarette smoking and semen quality”
Fertility sterility 65 – 835-842
- 15 - **Couet M.L. (1999)** “Exploration du couple infertile”
Médecin et Biologie de la reproduction -Editions Masson - p18
- 16 - **Hendrick.V, Gitlir.M et Al (2000)** “Antidepressant medications, mood and mal fertility”
Psychoneuroendocrinology 25 - p 37-51
- 17 - **Bujan.L (1998)** “Environnement et spermatogénèse”
Contraception fertilité sexualité vol.2 n° 1 - p 39-48
- 18 - **Hamamah.S , Saliba.E et Al (1999)** “Exploration du sperme pathologique”
Médecine et Biologie de la reproduction - Editions Masson p 138 - 147
- 19 - **Egozcue.S, Blanco. J, et al (2000)** “Human male infertility : chromosome anomalies, méiotic disorders, abnormal spermatozoo and recurrent abortion”
Human Reproduction Update 2000, vol. 6 n° 1 p 93 - 105

- 20 - **Ma.K, Mallidis.C et al (2000)** “The role of y chromosome deletions in male infertility”
European journal of endocrinology 142 - p 418 - 430
- 21 - **Krausz. C, Siffroi. J.P. et Al (1999)** “Contrôle génétique de la spermatogénèse : chromosome Y et infertilité masculine”
Annales de Biologie clinique vol. 57 n° 3 - p 309 - 317
- 22 - **Guichaou. M.R., Luciani. J.M. (1993)** “Aspects génétiques de la stérilité masculine”
Revue du praticien, 43, 8 - p 960 - 963
- 23 - **Seifer. I., Fellous. M. et Al (1999)** “Causes génétiques de l’infertilité masculine”
Annales de Biologie clinique vol. 57 n° 3 - p 301 - 308
- 24 - **Mieusset. R., Bujain. L. et Al (1995)** “Clinical and Biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism”
Human reproduction vol. 10 n° 3 - p 613 - 619
- 25 - **Radouani. F., Takourt. B et Al (1998)** “Contribution de l’infection à Chlamydia trachomatis dans la stérilité”
Revue française de Gynécologie obstétrique, 93, 6 - p 442 - 446
- 26 - **Mottet. N. (2000)** “Cancer du testicule et fertilité masculine”
Progrès en urologie, 10 - p 1193 - 199
- 27 - **Andrieu. J.M., Colonna P. (1999)** “Conséquences gonadiques et sexuelles des traitements anticancéreux”
Cancers : évaluation, traitement et surveillance - p1-2
- 28 - **Martin du Pan. R., Beunit. B, (1999)** “Etiologie et traitement de la stérilité due à une azoospermie”
Revue médicale de la Suisse Romande 119 - p 453 - 457

- 29 - **Young.J, Schaison. G, (2000)** « Hypogonadisme hypogonadotrope : données récentes »
Feuillets de Biologie - vol. 41 n° 233 - p 51 - 65
- 30 - **www.natweb.hcuge.ch**
« Hypogonadisme hypogonadotrope »
- 31 - **Mauvais-Jarvis.P, Schaison.G et Al (1997)** « Stérilité masculine »
Médecine de la reproduction- Editions Masson n°3 p456-460
- 32 - **www.chez.com/uosalvator/steril.htm**
« Stérilité masculine »
- 33 - **Dessars.B, Cochaux. P (1999)** «Génétique de la stérilité masculine»
Revue médicale Bruxelles - p 457 – 461
- 34 - **Robert .F, Rollet. J. et Al (1999)** «Les Absences de canaux déférents dans l'infertilité masculine»
La Presse médical 28 n° 3 - p 116 - 121
- 35 - **Stuhrmann.M., Dörk.T (2000)** «CFTR gene mutation and male infertility»
Andrologia 32 - p 71 - 83
- 36- **www.uro-cochin.asso.fr**
« Les stérilités excrétoires »
- 37 - **Salat Baroux .J, Mandelbaum. J et Al (1998)**«L'ICSI, le traitement moderne des stérilités masculines »
Gynécologie - Obstétrique Edition Masson p 9 – 15
- 38 - **Hamamah. S, Barthelemy. S (1999)** «Spermogramme et tests de fécondance : intérêts et limites»
Article scientifique - p 5 - 6

- 39 - **Hargreave.B (1993)** « Varicocele- A clinical enigma »
Journal of urology 72 : 401-408
- 40 – **Steen.O,Knops.J et Al (1976)** “ Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school”
Journal of urology 8: 47-53
- 41 - **Aikten. J. (1991)** “A clue to Kartagener’s”
Nature, 353 : 6342 - p 306
- 42 - **Hendry. R. (1998)** “Unilatéral testicular obstruction in subfertile men”
Sereno Symposia 47 : 311
- 43 - **Merriam. GR (1996)** “Congenital included gonadotrophin releasing hormone deficiency”
Reproductive Endocrinology Surgery and technology 49 - p 107
- 44 - **Pontonnier. F Bujan. L (1993)** “Comment reconnaître et classer une infécondité masculine”
Revue du Praticien, 43, 8 - p 946 - 947
- 45 - **www.infobio-nc.com**
« Couple infertile-L’homme »
- 46 - **Lansac. J, Royère. D et Al (1994)** “Le couple stérile : la première consultation”
La Revue du Praticien - Médecine Générale tome 8 n° 247 – p29-34
- 47 - **Adjnan.M (1996)** “Examen clinique de l’homme infécond”
Contraception fertilité Sexualité, vol. 24 n° 10 - p 739 - 741
- 48 - **Guérin JF (1993)** “Le sperme normal”
La Revue du Praticien 43, 8 p 932 - 935

- 49 - **Hamamah. S, Barthélémy. C et Al (1993)** “Exploration du sperme pathologique et de son pouvoir fécondant”
La revue du praticien, 43, 8 - p 948 - 955
- 50 - **Shalika.S et Al (1996)**
Human reproduction 11 - p 2789 - 2792
- 51 - **Cohen.J (1999)** “ Les traitements médicaux de l’infertilité”
Contraception fertilité sexualité - vol. 27 n°1 - p 107 – 113
- 52 - **Kamischke.A, Nieschlag.E (1999)** “Analysis of medical treatment of mal fertility”
Human reproduction vol.14 (sup 1) - p 1-23
- 53 - **De Almeida.M (1993)** “Les stérilité masculines d’origine immunologique et leur traitement”
Revue du praticien, 43,8 - p 956 – 959
- 54 – **Yamamoto.M,Hibi.H et Al (1995)** « Comparison of the effectiveness of placebo and alpha blocker therapy for the treatment of idiopathic oligozoospermia”
Fertility Sterility 63: 396-400
- 55 - **Yamamoto.M et Al (1995)** “New treatment of idiopathic severe oligozoospermia with mast cell blocker”
Fertility sterility 64 - p 1221 – 1227
- 56 - **Monga.M, Bernie.J et Al (1999)** “Male infertility and erectile dysfunction in spiral cord injury : A review”
Arch. Phys Med Rehabil vol 80 - p 1331-1336
- 57 - **OHL.J (2002)** “Assistance médicale à la procréation principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques”
Cours à la faculté de médecine Strasbourg - p 1 - 7

- 58 - **ISFR** “Les différentes phases de l’insémination avec sperme de conjoint”
Dossier guide p5-10
- 59 - **www.mnet.fr**
« Les techniques de reproduction assistée »
- 60 – **Royère. D (1993)** “Procréation assistée d’indication masculine”
Revue du praticien 43, 8 - p 981 - 986
- 61 - **ISFR** “les différentes phases de la fécondation in vitro”
Dossier guide p 4-9
- 62 - **Wolga.J.I.** “La procréation médicalement assistée”
www.coeurnet.org p1-4
- 63 - **Devrkker.F, Emiliani.S (1999)** “Diminuer le risque de grossesse multiple en fécondation in vitro : du transfert sélectif de 2 embryons à celui d’un seul blastocyte ?”
Revue médical Bruxelles,5 - p A 463
- 64 - **Jardin.A (1995)** “Traitement de l’infertilité masculine”
La presse médicale, 24 n° 32 - p 1511-1513
- 65 - **Barrière.P, Jean.P (1993)** « Avenir du traitement de l’infertilité masculine »
Revue du praticien 43-8 - p 988
- 66 - **Hymeau.C, Arnal.F et Al (1997)** “l’IAD a-t-elle encore une place dans le traitement de la stérilité masculine”
JTA - chapitre V - p1-6

67 - "AMP ; des techniques au secours de la nature" (2002)

L'officiel n° 96 - p 6 - 9

MAIRIE
NANTES

Nom -Prénoms : Crand-Reculeau Frédérique

Titre de la Thèse : Hypofertilités masculines et Prises en charges

Résumé de la Thèse :

L'hypofertilité masculine est un problème médical d'une extrême fréquence puisque l'homme participe à l'infertilité des couples dans près de 25% des cas.

Avant d'envisager un traitement, il est nécessaire de déceler l'origine de cette infertilité et de poser un diagnostic. Des réponses thérapeutiques existent mais les traitements médicamenteux et chirurgicaux sont en général peu efficaces.

Les techniques de procréation médicalement assistée, longtemps utilisées dans les problèmes de stérilité féminine, sont maintenant proposées. Cependant, quand les qualités du sperme sont trop insuffisantes, ou en cas d'échecs répétés, l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes est proposée.

Cette technique, qui a fait son apparition en 1992, a révolutionné l'AMP. Elle a permis de résoudre des cas de stérilité masculine jusqu'alors sans solution.

MOTS CLES

Stérilité masculine – Azoospermie – Exploration du sperme – Traitements médicamenteux
Procréation médicalement assistée -Fécondation *in vitro*

JURY

PRESIDENT : Madame Anne Alliot, Maître de conférences de Parasitologie, UFR de Pharmacie à NANTES .

ASSESEURS : Madame Nicole Grimaud, Maître de conférences de Pharmacologie, UFR de Pharmacie à NANTES .

Madame Laurence Breton, Pharmacien d'Officine, 21 Rue Maréchal Foch- 44760 LA BERNERIE EN RETZ

Adresse de l'auteur : 14 Rue Maréchal Foch – 44210 PORNIC