



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ MASCULINE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur AMRANI Mouad
Né le 27 Juillet 1986 à TAOUNAT

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : UROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur TAZI Mohammed Fadl

Session Mai 2017

REMERCIEMENT

A notre maitre Monsieur MOULAY HASSAN FARIH

Professeur d'enseignement supérieur en urologie

Vous nous faute un grand honneur. Rien ne pourra vous exprimer notre gratitude pour l'enseignement que vous nous prodiguez. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A notre maitre et rapporteur, Monsieur TAZI MOHAMMED FADL
Professeur agrégé en urologie

Je vous remercie pour votre disponibilité et surtout pour votre grande contribution dans la correction au long cours de ce travail. Vous rester toujours à mes yeux, ce brillant professeur d'urologie s'exprimant avec aisance et qui est très généreux dans la transmission de son savoir aux étudiants. Retrouver dans ce mémoire l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre maitre monsieur MOHAMMED JAMAL EL FASSI

Professeur d'urologie

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément
marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs
remerciements.*

A notre maitre monsieur JALAL EDDINE EL AMMARI

Professeur agrégé en urologie

Je vous remercie pour votre précieux encadrement, votre disponibilité, votre écoute et votre générosité scientifique. Nous vous témoignent cher maitre d'une gratitude infinie et un respect profond.

A notre maitre monsieur KHALLOUK ABDELHAK

Professeur agrégé d'urologie

*Je vous remercie pour vos grandes qualités professionnelles et humaines.
Veuillez recevoir l'expression de ma profonde estime et mes vifs remerciements.*

PLAN

RESUME	8
I. INTRODUCTION	9
II. DEFINITIONS.....	10
III. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	11
IV. RAPPEL ANATOMIQUE	13
V. RAPPEL HISTO-PHYSIOLOGIQUE	20
VI. EPIDEMIOLOGIE	28
VII. LES FACTEURS DE RISQUE D'INFERTILITE MASCULINE.....	29
VIII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN HOMME PRESUME INFERTILE.....	44
IX. ETIOLOGIES	78
X. TRAITEMENT	86
XI. CONCLUSION.....	100
XII. REFERENCES	101

RESUME

La santé reproductive de l'homme a longtemps été négligée bien qu'elle soit responsable de la moitié des cas d'infertilité du couple.

L'infertilité masculine est définie par l'absence de conception après au moins douze mois de rapports sexuels non protégés, ces rapports doivent être normaux en fréquence et en qualité à l'intérieur d'un couple vivant régulièrement ensemble.

Environ 15% des couples consultent pour des difficultés à procréer, ce qui signifie qu'un couple sur six consultera au cours de sa vie reproductive, un facteur masculin seul ou associé à un facteur féminin intervient dans l'infertilité, chez plus de 50 % de ces couples.

L'interrogatoire complet de l'homme permet de dépister les différents facteurs de risque afin de les traiter et mettre le couple dans les meilleures conditions de procréation naturelle. En fonction de l'examen clinique, des données du spermogramme et des examens complémentaires, il est possible de définir des catégories de patients infertiles, à stratégies thérapeutiques communes.

Les causes d'infertilité masculine sont variées et souvent multifactorielles, se traduisant dans 61% des cas par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme, elles peuvent être divisées en Causes pré-testiculaires, Causes testiculaires et Causes post-testiculaires.

La démarche thérapeutique doit s'inscrire dans celle du couple et prendre en compte la fertilité féminine. Quelques infertilités masculines ont un traitement spécifique. Dans les autres cas, notamment les plus sévères, les progrès récents de l'assistance médicale à la procréation ont modifié le pronostic des infertilités masculines voire mixtes.

I. INTRODUCTION

C'est encore une pratique fréquente que la femme d'un couple infertile soit explorée et parfois même traitée avant que son partenaire ne soit évalué reflétant ainsi le rôle majeur que doit jouer le praticien (urologue, gynécologue, endocrinologue et médecin généraliste) dans l'adoption de nouveaux remaniements concernant la stratégie de l'exploration d'un couple infertile.

Actuellement, dans environ un tiers des cas l'infertilité du couple est d'origine masculine mais cette proportion reste probablement sous-estimée par manque de dépistage et/ou de diagnostic malgré une accessibilité ainsi qu'une facilité de réalisation de l'examen de référence : le Bilan Spermatique qui constitue la pierre angulaire pour l'exploration de l'infertilité masculine et dont les principaux paramètres à étudier sont la concentration, la mobilité et la morphologie spermatozoïdes.

L'analyse cytomorphologique du sperme revêt une grande importance dans l'exploration de l'infertilité masculine tant sur le plan diagnostique en guidant la recherche étiologique mais également sur le plan thérapeutique en jouant un rôle significatif dans le conditionnement des résultats de la fécondation assistée, confortant ainsi encore plus la place occupée par l'infertilité masculine liée aux anomalies morphologiques des spermatozoïdes dans l'étude de la reproduction humaine et des difficultés qu'elle rencontre.

La prise en charge de l'homme infertile doit tenir compte de la multiplicité des causes d'infertilité possibles chez un même individu, et être adaptée à la fertilité de sa conjointe.

Les traitements spécifiques de l'infertilité masculine sont dans la mesure du possible privilégiés, mais les techniques de micromanipulation des gamètes apportent souvent une solution aux formes les plus sévères. De nombreuses recherches ainsi que la transparence et le regroupement des données sont plus que jamais nécessaires pour évaluer les pratiques et les conséquences à long terme des traitements sur la descendance de ces couples infertiles.

II. DEFINITIONS

Infertilité masculine : Elle est définie par l'organisation mondiale de la santé OMS par l'absence de conception après au moins douze mois de rapports sexuels non protégés, ces rapports doivent être normaux en fréquence et en qualité à l'intérieur d'un couple vivant régulièrement ensemble [1].

Infertilité masculine primaire : Ce terme est utilisé lorsqu'un homme n'a jamais fécondé une femme, féconder signifie que la conception a eu lieu, indépendamment de l'évolution de la grossesse [2].

Infertilité masculine secondaire : Ce terme est utilisé lorsqu'un homme a fécondé une femme, indépendamment du fait qu'elle soit la partenaire actuelle, et indépendamment de l'évolution de la grossesse [2].

L'hypofertilité : Elle est définie par une difficulté à concevoir, se traduisant par un allongement du délai nécessaire pour qu'une grossesse débute chez un couple donné, appelé « délai de conception ».

La stérilité masculine est définie par l'incapacité totale et définitive de concevoir, à cause d'une étiologie évidente et non curable d'infertilité (orchidectomie bilatérale par exemple), la notion de stérilité a changé depuis la possibilité de recueil des spermatozoïdes intra-testiculaires et intraépididymaires [3].

Infertilité masculine et anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont évoquées en présence d'un pourcentage de formes typiques des gamètes mâles (au spermocytogramme) inférieure soit à 4 % (critères stricts de Kruger et Coll) soit à 15% (critères de David modifiés) selon les nouvelles valeurs de référence publiées par l'OMS en juin 2010.

III. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

1- Développement et organisation du testicule fœtal [4 ; 5].

La différenciation sexuelle des gonades et organes génitaux a lieu majoritairement pendant le premier trimestre de la grossesse.

Le sexe chromosomique est déterminé au moment de la fécondation, selon le chromosome sexuel X ou Y porté par le spermatozoïde fertilisant l'ovocyte.

Tout d'abord se forme une gonade primitive, dite « bi potentielle », car elle est identique que l'embryon soit mâle ou femelle. Elle est composée de cellules somatiques et elle est visible dès le 30ème jour de vie embryonnaire sous la forme de crêtes génitales d'origine mésonéphronique. Elle est colonisée ensuite par les cellules germinales primordiales en provenance de l'endoderme dorsal.

Au stade indifférencié de l'appareil génital, les organes génitaux internes (OGI) sont constitués des canaux de Wolff d'origine mésonéphronique et des canaux de Müller d'origine para-mésonéphronique. Les organes génitaux externes (OGE), tubercule et bourrelets génitaux, sont également identiques dans les 2 sexes.

La différenciation du sexe ne se fait pas avant la 6^{ème} semaine de développement embryonnaire, chez le mâle, ce processus est sous le contrôle du gène SRY localisé sur le chromosome Y[4], ainsi, dès 6 semaines de grossesse

(SG), les cellules germinales primordiales donnent les spermatogonies induisant la formation des tubes séminifères et les cordons épithéliaux évoluent en cellules de Sertoli. Entre 8 et 9 SG, le mésenchyme se différencie en cellules de Leydig.

À ce stade embryonnaire, la production hormonale du testicule va permettre :

- *La régression des canaux de Müller* sous l'action de l'hormone antimüllérienne (AMH) produite par les cellules de Sertoli.

- *Le réarrangement du canal de Wolf* en canal épидидymaire, canal déférent, canal éjaculateur et vésicule séminale et ce sous l'action de la testostérone produite par les cellules de Leydig.
- *La différenciation masculine des organes sexuels externes* sous l'action de la testostérone produite par les cellules de Leydig [5].

2- Ontogenèse de l'axe gonadotrope

La sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig est tout d'abord sous l'action de l'hCG placentaire via son action sur les récepteurs de la LH exprimés par les cellules de Leydig.

A partir de la 12^{ème} SG, la sécrétion d'hCG diminue et les cellules gonadotropes fœtales commencent à sécréter les gonadotrophines LH et FSH sous le contrôle de la sécrétion pulsatile de GnRH hypothalamique. La sécrétion de LH fœtale progressivement croissante permet le maintien de la stéroïdogénèse testiculaire et la poursuite de la masculinisation fœtale. Elle permet également la descente testiculaire terminale inguinoscrotale qui a lieu entre 25 et 35 SG sous la dépendance de la sécrétion de testostérone par la cellule de Leydig [6] ainsi un déficit en LH durant la vie *in utero* peut ainsi conduire à une cryptorchidie.

Les effets de la FSH durant la vie fœtale sont peu documentés.

Durant le 3^{ème} trimestre de grossesse, les taux circulants fœtaux de LH et FSH diminuent de façon importante. Ceci est probablement dû au rétrocontrôle négatif exercé par l'œstrogène et la progestérone placentaire. Les taux de gonadotrophines et de testostérone circulantes sont bas à la naissance.

IV. RAPPEL ANATOMIQUE

À l'exception de La plupart des systèmes de l'organisme qui fonctionnent sans arrêt pour maintenir l'homéostasie, l'appareil génital masculin semble « dormir » jusqu'à la puberté, ce dernier est constitué de :

- Gonades (les testicules) : ils produisent les gamètes (spermatozoïdes), et secrètent les hormones sexuelles (androgènes).
- Organes génitaux annexes :
 - Les voies génitales.
 - Les glandes annexes.
 - Les organes génitaux externes. (Figure n°1)

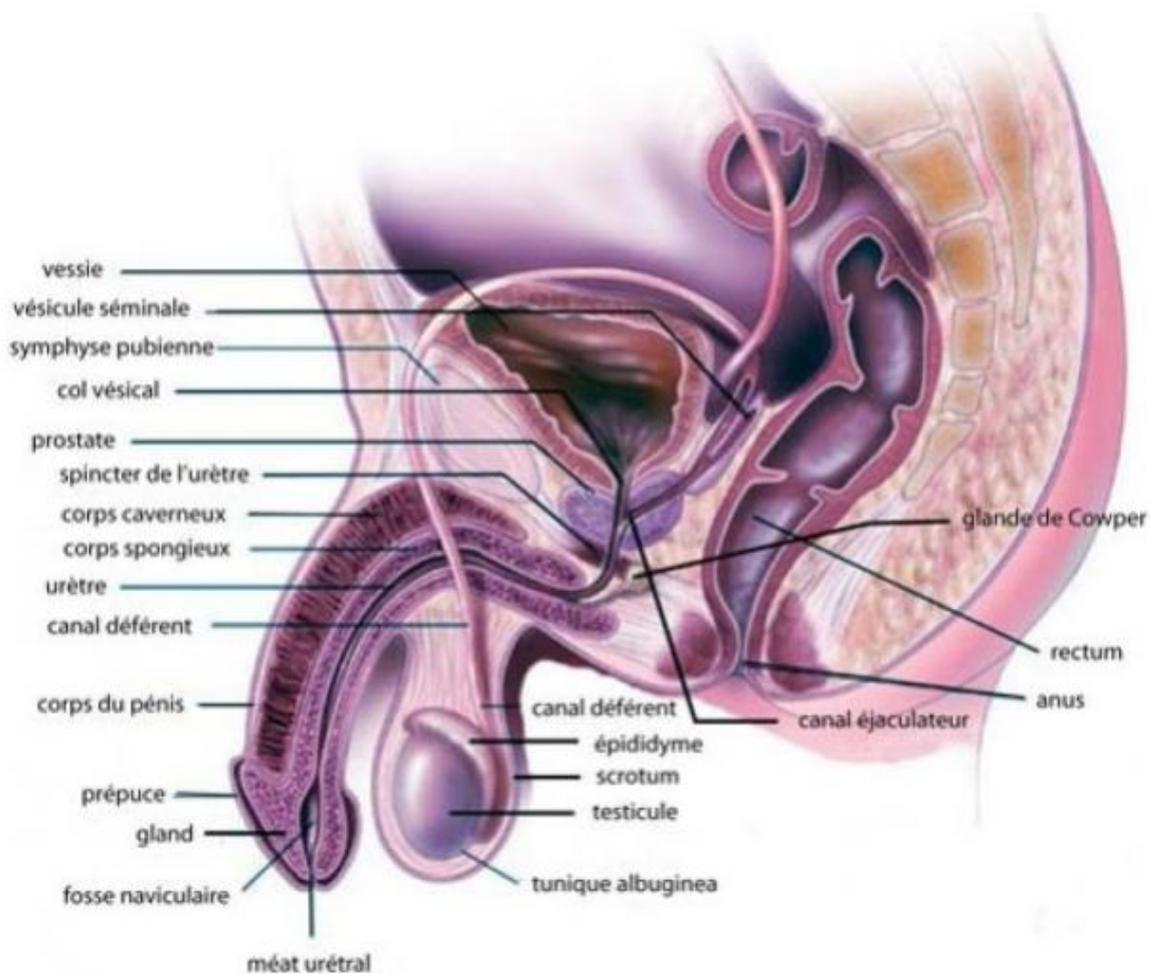


Figure n°1 : Coupe sagittale du système génital mâle[7].

1-Les testicules

Glandes mâles productrices de spermatozoïdes, localisées dans le scrotum, organes pairs de forme ovale, mesurant environ 4 cm de long et 2,5 cm de diamètre, recouvertes de deux tuniques :

- La superficielle ou *vaginale* dérivée du péritoine ;
- La profonde ou *albuginée*: capsule fibreuse, dont les projections forment les cloisons du testicule, qui divisent celui-ci en 250 à 300 compartiments appelés *lobules*.

Le *lobule* renferme 1 à 4 *tubules séminifères contournés* (ce sont les tubules qui produisent les spermatozoïdes) qui convergent vers *un tubule séminifère droit*, transportant les spermatozoïdes jusqu'au *rête-testis*.

Le *rête-testis* est un réseau de canaux situé dans la partie postérieure du testicule, à partir duquel les spermatozoïdes quittent les testicules par les canalicules efférents, et pénètrent dans l'épididyme qui épouse la surface du testicule.

Les testicules sont vascularisés par *les artères testiculaires* qui naissent de *l'aorte abdominale* et sont drainés par *les veines testiculaires* constituant une ramification d'un réseau appelé *plexus pampiniforme*.

Le *système nerveux autonome* assure l'innervation des testicules, les neurofibres, les vaisseaux sanguins et les lymphatiques forment une structure appelée *cordon spermatique*.(Figure n°2)

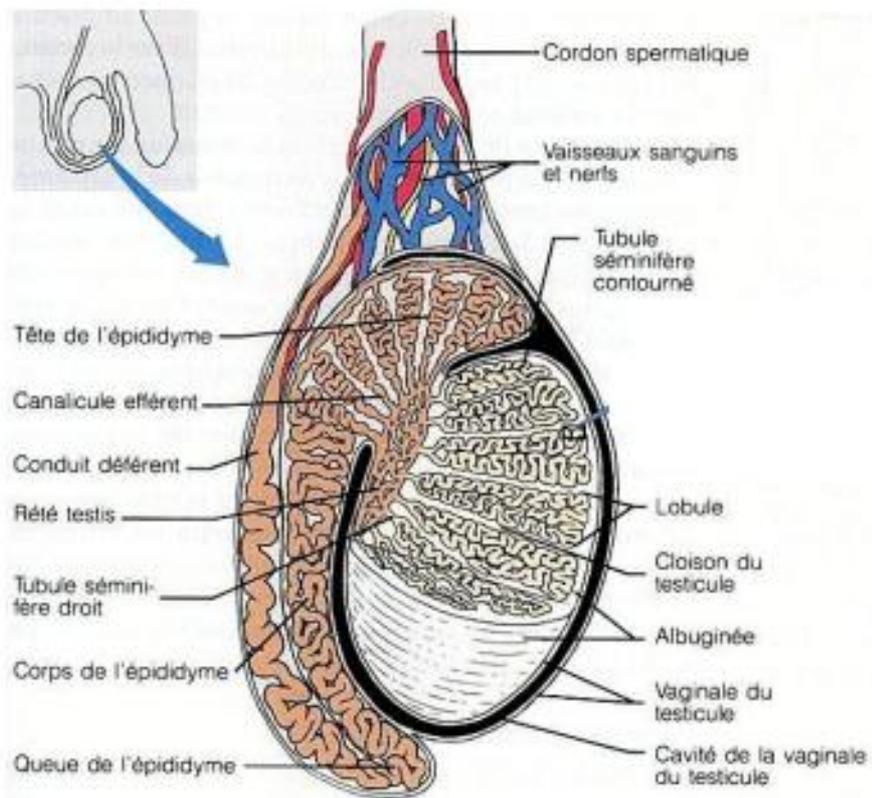


Figure n°2 : La structure interne du testicule[8] .

2-Les organes génitaux annexes

A- Les voies génitales de l'homme

Ces sont des conduits qui transportent les spermatozoïdes depuis le testicule jusqu'à l'extérieur du corps, dans l'ordre, du plus proximal au plus distal, on décrit :

- Les épидидymes.
- Les conduits déférents.
- L'urètre.

a- L'épididyme :

Structure en forme de virgule, mesurant 3,8 cm de long, constitué d'une tête, un corps et une queue, renfermant le canal épидидymaire pelotonné mesurant environ 6 m de long, l'épididyme est un organe androgéno-dépendant qui concentre et stocke le sperme et permet aux spermatozoïdes d'acquérir leur mobilité et leur pouvoir fécondant.

b- Le conduit déférent :

Mesure 45 cm de long, fait suite à l'épididyme, s'étend vers le haut, faisant corps avec le cordon spermatique et passe dans le canal inguinal pour entrer dans la cavité pelvienne, son extrémité terminale s'élargit pour former l'ampoule du conduit déférent qui s'unit au conduit excréteur de la vésicule séminale formant le canal éjaculateur, les deux conduits éjaculateurs pénètrent dans la prostate où ils déversent leur contenu dans l'urètre.

c- L'urètre :

Mesure 20 cm de long, fait partie à la fois du système urinaire et du système génital, Il se divise en trois parties : prostatique, membraneuse et spongieuse.

B-Les glandes annexes

Elles sont constituées de :

- Deux vésicules séminales.
- La prostate.
- Deux glandes bulbo-urétrales.

a- Les vésicules séminales :

Glandes paires de 5 à 7 cm de long, reposant sur la paroi postérieure de la vessie, leurs sécrétions, qui comptent pour environ 70 % du volume du sperme, est un liquide alcalin riche en fructose et en prostaglandines, le canal de chaque vésicule rejoint celui du conduit déférent du même côté pour former le conduit éjaculateur.

b- La prostate :

C'est une glande unique de la grosseur et de la forme d'un marron, elle entoure la partie de l'urètre qui est située directement sous la vessie, sa sécrétion acide forme jusqu'à 15 % du volume du sperme jouant un rôle dans l'activation des spermatozoïdes.

c- Les glandes bulbo urétrales (ou glandes de Cowper) :

Glandes de la grosseur d'un pois, situées sur la prostate, elles produisent un épais mucus translucide libéré avant l'éjaculation, permettant de neutraliser l'acidité des traces d'urine encore présentes dans l'urètre [8].

C- Les organes génitaux externes

Sont :

- Le scrotum.
- Le pénis.

a-Le scrotum :

C'est un sac de peau et de fascia superficiel suspendu à l'extérieur de la cavité abdomino-pelvienne qui contribue au maintien d'une température scrotale relativement stable (32 à 35°C), il s'agit d'une adaptation essentielle à la spermatogénèse.

b- Le pénis :

C'est l'organe de la copulation destiné à déposer les spermatozoïdes dans les voies génitales de la femme, il comprend une racine fixe et un corps mobile, se terminant par une extrémité renflée appelée *Gland*, la peau du pénis est lâche et glisse vers l'extrémité distale pour former autour du gland un repli de peau appelé *Prépuce*.

Le pénis renferme la partie spongieuse de l'urètre et trois parties cylindriques de tissu érectile, un corps érectile médian appelé *Corps Spongieux* entourant l'urètre et s'étendant vers l'extrémité distale de pénis pour former le gland, et deux corps érectiles dorsaux appelés *Corps Caverneux*, constituant la plus grande partie du pénis [8] .(Figure n°3)

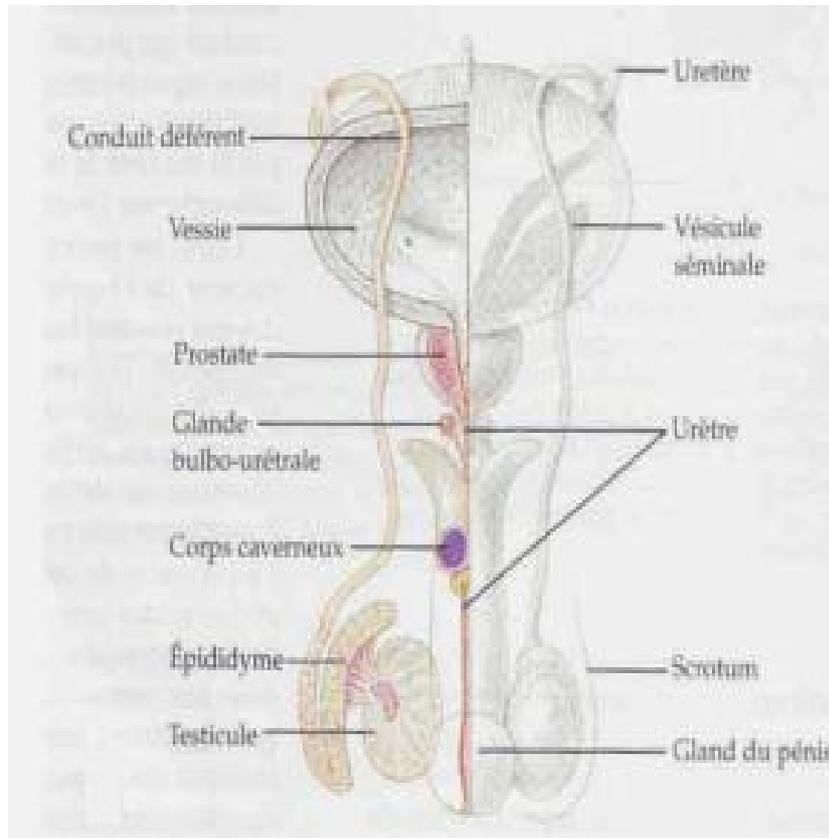


Figure n°3 : Les organes génitaux annexes mâles[8] .

V. RAPPEL HISTO-PHYSIOLOGIQUE

1- Histologie testiculaire :

Une coupe histologique au niveau du testicule adulte montre :

§ La paroi épithéliale des tubules séminifères contournés formée de :

-Cellules germinales, à différents niveaux de différenciation, assurant la fonction exocrine du testicule.

-Épithéliocytes de soutien ou cellules de Sertoli qui participent à la fonction endocrine du testicule.

§ Un tissu conjonctif lâche recouvrant le tube séminifère et renfermant les cellules de Leydig participant à la fonction endocrine du testicule

[8] .(Figure n°4)

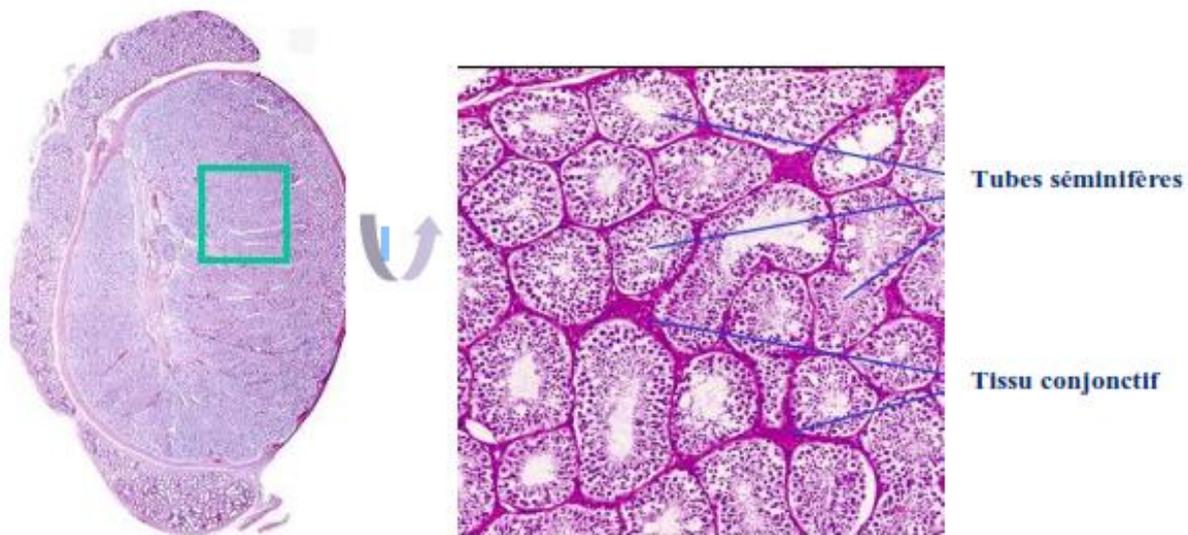


Figure n°4 : Coupe histologique du testicule, moyen grossissement [8].

2- Spermatogenèse

La spermatogénèse est la série d'événements qui se déroulent dans les tubules séminifères contournés et qui mènent à la production des gamètes mâles «spermatozoïdes », ce processus débute chez les garçons au moment de la puberté vers l'âge de 14 ans et se poursuit durant toute la vie, la durée du cycle de la spermatogénèse est constante de l'ordre de 74 jours se déroulant physiologiquement à une température de 32 à 35°C, elle peut être répartie en deux étapes successives : la *Spermocytogénèse* et la *Spermiogénèse*.

A- La Spérmatocytogénèse

Subdivisée en :

a- La division Mitotique :

Les cellules souches « spermatogonies » subissent des mitoses presque sans arrêt jusqu'à la puberté, ces mitoses ne produisent toujours que d'autres spermatogonies (2n), au moment de la puberté la spermatogénèse commence et chaque division mitotique d'une spermatogonie donne dès lors naissance à deux cellules filles différentes :

Ø La spermatogonie de type A (2n) qui reste près de la lame basale pour perpétuer la lignée des cellules germinales.

Ø La spermatogonie de type B (2n) qui est poussée vers la lumière du tubule où elle se transforme en un spermatocyte de premier ordre (n) destiné à produire quatre spermatozoïdes.

b- La division Méiotique :

Chaque spermatocyte de premier ordre produit au cours de la première phase, subit la méiose I pour former deux cellules haploïdes (n) plus petites, appelées spermatocyte de deuxième ordre (n), ces derniers subissent rapidement la méiose II pour former les spermatides (n).

B- La Spermiogénèse « des spermatides aux spermatozoïdes » :

Chaque spermatides possède le nombre de chromosome adéquat pour la fécondation (n) mais elle n'est pas motile et doit encore subir un processus de « profilage » appelé spermiogénèse comprenant les étapes suivantes :

La condensation du noyau : Le noyau devient de plus en plus petit, se condense et adopte sa forme typiquement aplatie.

La formation de l'acrosome : formation d'un capuchon céphalique (acrosome) contenant des enzymes qui jouent un rôle important dans la pénétration de la zone pellucide de l'ovocyte.

La formation du flagelle : formation de la queue du spermatozoïde.

La réduction cytoplasmique : rejet de tous composants cellulaires inutiles du cytoplasme.

À ce stade les spermatozoïdes sont immobiles et inaptes à féconder un ovule mais grâce à la pression qu'exerce le liquide testiculaire, ils sont poussés dans le réseau de conduits du testicule et se rendent dans l'épididyme, y séjournent (20 jours environ) et acquièrent les propriétés de mobilité et de capacité à féconder « spermatozoïde mature ». (Figure n°5)

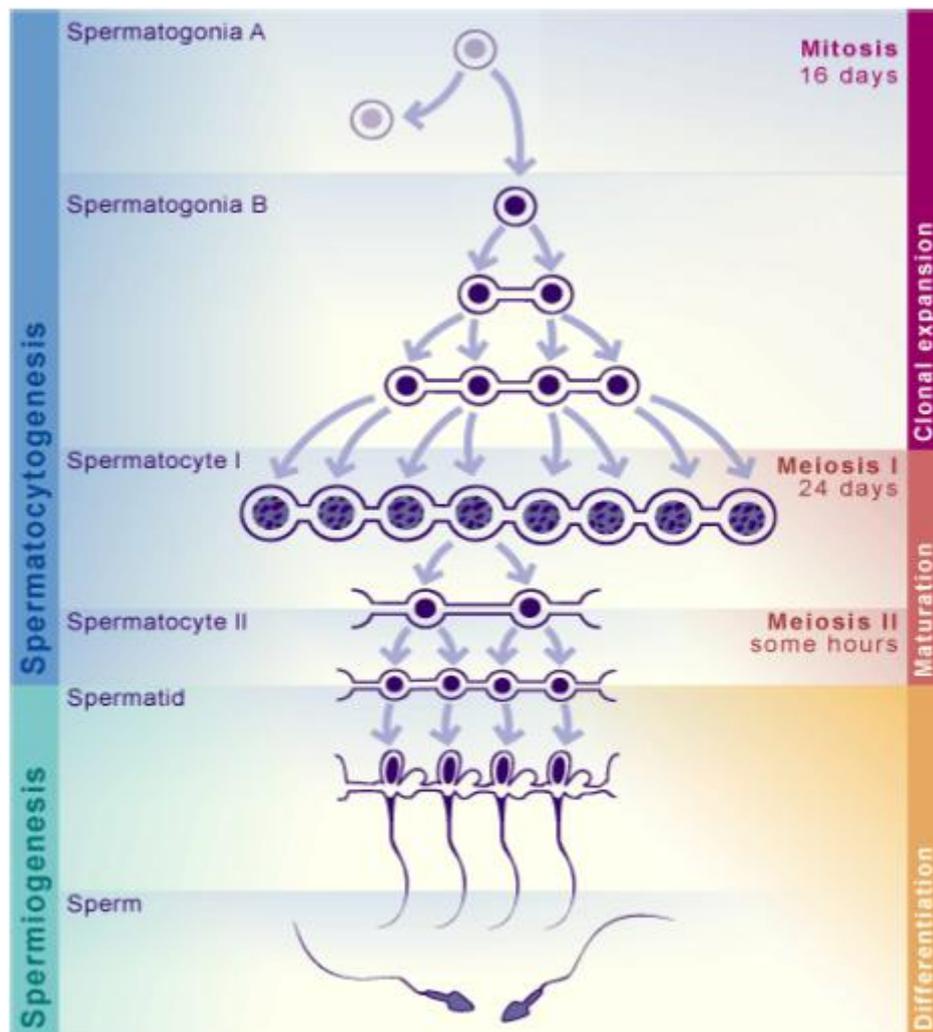


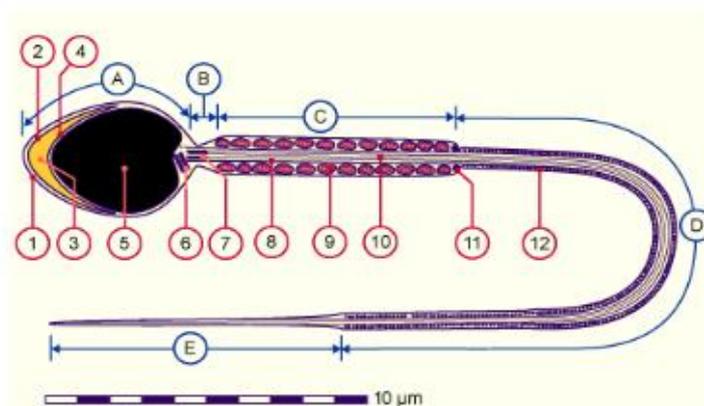
Figure n°5 : La Spermatogénèse [8] .

Le spermatozoïde mature est une cellule très allongée mesurant 65 μm environ, divisé en trois régions, la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle qui sont respectivement ses régions génétiques, métaboliques et locomotrices :

-La tête : ovale à contour régulier, avec une longueur (grand axe) de 5 μm et une largeur (petit axe) de 3 μm ; composée presque entièrement de son noyau aplati contenant l'ADN et coiffée par l'acrosome représentant 40 à 70 % de sa surface.

- La pièce intermédiaire : reliée à la tête par un col mesurant de 1,5 à 1,9 fois la longueur de la tête, pour un diamètre de 0,6 à 0,8 μm , son contour est régulier et sa texture homogène, elle contient les mitochondries fournissant l'énergie métabolique nécessaire aux mouvements du flagelle.

-Le flagelle : l'essentiel du flagelle est représenté par la pièce principale qui mesure environ 10 fois la longueur de la tête (soit 45 μm) pour un diamètre de 0,4 à 0,5 μm , son aspect est homogène à contour régulier et son rôle est de propulser les spermatozoïdes dans les voies génitales [8]. (Figure n°6)



**1.membrane plasmique ;2 .membrane acrosomiale externe ;3.acrosome ;4.membrane acrosomiale interne ;5.noyau ;6.centriole proximale ;7.restes du centriole distale ;8.faisceaux longitudinaux denses ;9.mitochondrie ;10.axonème ;11.anulus ;12.fibres denses externes .
A : Tête ; B : Collet ; C : Pièce intermédiaire ; D : Pièce principale ; E : Pièce terminale.**

Figure n°6 : Le spermatozoïde mature[8] .

3- Physiologie de la fonction de reproduction chez l'homme

A- Régulation hormonale

La régulation hormonale de la spermatogénèse et de la production d'androgènes testiculaires fait intervenir des interactions entre l'hypothalamus, l'adénohypophyse et les testicules, ces interactions constituent ce qu'on appelle l'Axe Cérébro-Testiculaire.

§ L'hypothalamus sécrète la gonadolibérine «gonadotropin-releasing hormone»(GnRh), qui régit la libération par l'adénohypophyse des gonadotrophines «folliclestimulating hormone » (FSH), et « luteinzing hormone » (LH) dans le sang.

§ La FSH stimule indirectement la spermatogénèse, dans les testicules en déclenchant la sécrétion d'ABP (androgen binding protein) par les cellules de Sertoli, le complexe ABP-Testostérone agit sur les cellules germinales et les spermatocytes de manière à favoriser la poursuite de la méiose et de la spermatogénèse, la FSH rend donc les cellules réceptives aux effets stimulateurs de la testostérone.

§ La LH se lie aux cellules de Leydig, les stimule pour qu'elles secrètent la testostérone qui déclenche la spermatogénèse (complexe ABP-Testostérone).

L'hypothalamus et l'adénohypophyse peuvent subir l'action inhibitrice de certaines hormones présentes dans le sang dont :

§ La Testostérone qui inhibe la sécrétion de la gonadolibérine (GnRh) par l'hypothalamus.

§ L'Inhibine, hormone protéique sécrétée par les cellules de Sertoli et dont le rôle principal est d'assurer un rétrocontrôle négatif sur la libération de laFSH par l'adénohypophyse.

En résumé, la quantité de testostérone ainsi que le nombre de spermatozoïdes produits par les testicules reflètent un équilibre entre trois groupes d'hormones : la GnRh hypothalamique, la FSH et la LH adénohypophysaires, ainsi que la Testostérone et l'Inhibine testiculaires (Figure n°7)

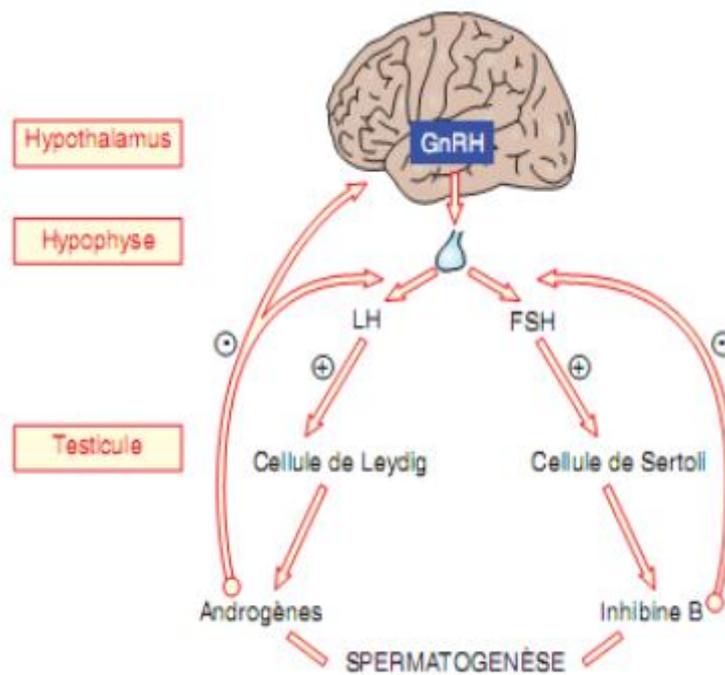


Figure n° 7 : La régulation hormonale de la spermatogénèse[8]

B- Réponse sexuelle de l'homme

Les deux principales phases de la réponse sexuelle de l'homme sont l'érection du pénis permettant la pénétration du vagin de la femme et l'éjaculation assurant le dépôt du sperme dans le vagin.

a-L'érection :

Le système nerveux central réagit à une variété de stimuli : sexuels, mécaniques, sensoriels, émotionnels et mentaux en envoyant des influx efférents (système parasympathique) vers les artères profondes du pénis qui desservent le

corps caverneux, entraînant ainsi un relâchement des muscles lisses de la paroi artérielle, ainsi les espaces vasculaires des corps caverneux se remplissent de sang de sorte que le pénis grossit et se raidit, l'augmentation du volume du pénis comprime les veines qui le drainent ce qui ralentit la sortie du sang et maintient l'engorgement, le système parasympathique stimule également les glandes bulbo urétrales, dont les sécrétions lubrifient le gland du pénis.

Émotions et pensées peuvent aussi inhiber l'érection ce qui provoque la vasoconstriction et le retour du pénis à l'état de flaccidité.

b- L'éjaculation :

L'éjaculation est la projection de sperme à l'extérieur des voies génitales de l'homme. Alors que l'érection est régie par le système parasympathique, l'éjaculation est placée sous la régulation sympathique, ses influx provoquent une série de contractions des voies génitales de l'homme, des glandes annexes, du sphincter lisse de l'urètre (empêchant l'expulsion d'urine et le reflux du sperme dans la vessie) et des muscles bulbo-spongieux du pénis projetant le sperme à l'extérieur de l'urètre [8]

Le sperme ou liquide séminal est le liquide blanchâtre légèrement collant, constitué par le mélange au moment de l'éjaculation des produits de sécrétions des vésicules séminales (70%) de la prostate (15%), des anses épидидymodifférentielles (10%) et des glandes de Cowper (5%), le fluide testiculaire contenant les spermatozoïdes ne constituant qu'une infime partie [9]

VI. EPIDEMIOLOGIE

L'infertilité constitue de nos jours un réel problème de santé publique du fait de sa prévalence, de la généralisation de sa répartition et des difficultés inhérentes à sa prise en charge.

La fréquence de l'infécondité évaluée selon les divers auteurs et organismes, en se basant sur les critères de la définition de l'OMS concerne entre 15% à 25% des couples à travers le monde (un couple sur 4 à 7), soit 60 à 80 millions d'hommes et de femmes [10]. La dernière enquête nationale périnatale française (ENP) s'intéressant à cette donnée soit en 2003 la chiffre à 17.7% [11], l'observatoire épidémiologique de la fertilité en France la chiffre à 24% [12], l'association Européenne d'urologie (EAU) à 25% [13] et l'association française d'urologie (AFU) à 15% [14].

En France, plus de 60 000 couples [11] consultent chaque année pour infertilité, alors qu'aux États-Unis le nombre de couples concernés s'élève à 6 millions [12].

Au Maroc, aucune étude n'a encore été réalisée pour évaluer la prévalence réelle de l'infertilité. Selon l'OMS, 186 millions de couples sont concernés dans les pays en voie de développement, excepté la Chine [15].

La prévalence de cette pathologie qui affecte gravement l'équilibre psychoaffectif du couple, et par-delà celui de la société, sera de plus en plus importante dans l'avenir du fait de nombreux facteurs. En effet, un déclin de la qualité du sperme ces dernières années a été mis en évidence par plusieurs études [16].

Au sein d'un couple, l'infertilité peut être d'origine exclusivement féminine ou masculine mais être aussi, souvent, la conséquence d'une hypofertilité des 2 membres du couple qui, par synergie, altère leur capacité à procréer. La contribution de l'homme dans l'infertilité d'un couple est très variable, de totale à partielle. Une composante masculine serait en cause dans 20 à 70% des cas en fonction des séries [17]

En Europe, Les avancées diagnostique et thérapeutique ont nettement amélioré la prise en charge de l'infertilité et le recours à l'aide médicale à la procréation (AMP) est évalué entre 5% (en France) [11] et 15% (valeur européenne) [13].

Dans notre pratique, plus qu'une insuffisance de ressources techniques et thérapeutiques, il existe un manque criard de données fiables et assez représentatives sur les plans épidémiologique, clinique et étiologique.

VII. LES FACTEURS DE RISQUE D'INFERTILITE MASCULINE.

Ils sont à rechercher d'une manière la plus complète possible et la plus précoce sans attendre le délai d'un an sans grossesse.

1- L'Age :[18][19] (tableau 1)

Le taux de paternité chez les hommes de plus de 35 ans est en augmentation de 16% selon une étude américaine menée de 1980 à 1995. La dégradation de la fertilité chez l'homme n'est pas un processus obligatoire contrairement au phénomène d'arrêt brutal des fonctions gonadiques rencontré chez la femme.

Il n'y a pas de limites physiologiques aux fonctions de reproduction chez l'homme. Cependant, cette fertilité qui apparaît constante et continue semble ne pas rester à son maximum tout au long de la vie.

A- Modification des paramètres spermatiques :

En étudiant les paramètres spermatiques, une méta-analyse regroupant 20 études s'étendant de 1980 à 1999 [20] a mis en évidence une diminution du volume spermatique avec l'âge. On note ainsi la survenue d'une hypospermie qui peut être significative après 50 ans. A cela peut s'ajouter une diminution de la mobilité

spermatique. Celle-ci diminuerait de 0,6% par an (12% de 30 à 50 ans) [21]. Enfin, le taux de tératospermie peut également augmenter avec l'âge : plus 0,9% par an (18% de 30 à 50 ans) [21]. En revanche, l'évolution de la concentration spermatique est plus discutée. Le pouvoir fécondant des spermatozoïdes est quant à lui très difficile à évaluer dans le sens où il peut être très variable en fonction de multiples facteurs et paramètres associés notamment féminins. Il semblerait tout de même que ce dit pouvoir perdrait de sa force avec l'âge. Ceci est illustré par la diminution des résultats obtenus en AMP avec le vieillissement paternel : taux de réussite en FIV et IUI en décroissance d'une manière corrélée à l'âge augmentant du père et par conséquent élévation parallèle, à âge égal, des indications d'ICSI.

B- Modifications hormonales :

On décrit une diminution avec l'âge de la production hormonale (notamment de testostérone) par altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire, et une diminution de l'inhibine B plasmatique. On peut ainsi se rendre compte, au fil du temps, de l'altération fonctionnelle des tubes séminifères par l'augmentation de la concentration plasmatique de FSH et la diminution de la concentration circulante d'inhibine B.

C- Modifications histologiques :

Les altérations hormonales induisent des modifications structurelles constatées par l'analyse histologique et cytologique qui observe un appauvrissement du tissu testiculaire, avec l'âge, en cellules de Sertoli et cellules de Leydig ralentissant ainsi la spermatogénèse et la production de spermatozoïdes. La vascularisation en périphérie des tubes séminifères s'appauvrit également complétée par un processus de fibrose tissulaire.

Il est à préciser que le remaniement de ces structures anatomiques et la modification de leur fonctionnement ne sont que partiels et présentent de grandes variabilités interindividuelles.

Tableau 1 : Modifications testiculaires endocrines et exocrines liées au vieillissement

Testostérone biodisponible	↓
Œstradiol biodisponible	↓
FSH	↑
Inhibine B	↓
Fibrose tissulaire	↑
Vascularisation testiculaire	↓
Nombre de cellules de Leydig	↓
Nombre de cellules de Sertoli	↓
Spermatogenèse	↓

Enfin, l'ensemble de ces modifications anatomiques, fonctionnelles, hormonales et spermatiques apparaissant avec l'âge de certains hommes ne sont pas à elles seules responsables de la perte de fertilité. D'une manière concomitante, l'âge fait apparaître d'autres facteurs pouvant influencer sur la fertilité comme la diminution de l'activité sexuelle, l'apparition d'une dysfonction érectile, le stress, les états dépressifs réduisant la fréquence des rapports, la prise de médicaments fréquente dans la population âgée, les pathologies systémiques chroniques et bien évidemment la fécondabilité, rapportée à l'âge de la partenaire. La fertilité d'une femme de 35 ans est réduite de moitié par rapport à celle d'une femme de 25 ans et est inférieure à 5% au-delà de 40 ans.

Ce dernier élément, éloquent et pesant, associé au caractère non systématique chez tous les hommes de réduction de fertilité vient masquer le fait que l'âge semble bien responsable d'un déclin de l'activité gonadique chez l'homme.

2- Infections et antécédents infectieux :

Plusieurs germes peuvent être responsables d'infections et entraîner des répercussions transitoires ou définitives sur la fertilité.

A- Le virus Ourlien :

Le premier et le plus redouté, c'est un paramyxovirus appartenant à la famille des paramyxoviridae. Il est responsable d'une parotidite ourlienne (oreillons) après une incubation de 18 à 21 jours. L'orchite ourlienne en constitue la principale complication et survient en moyenne 4 à 10 jours après la parotidite dans 2 cas sur 1000 patients atteints des oreillons. L'incidence maximale se trouve entre 15 et 30 ans. Elle reste exceptionnelle chez l'enfant non pubère. Lorsqu'elle survient, elle s'accompagne d'une chute transitoire de la testostéronémie et par conséquent d'une augmentation de la FSH et de la LH. On observe alors une altération de la spermatogénèse symbolisée par une perturbation qualitative et quantitative des paramètres spermatiques (oligo-asthéo-téatospermie). Ces éléments se normalisent dans la majorité des cas et une hypofertilité séquellaire ne s'installe que dans 7 à 13% des formes bilatérales d'orchite (formes qui représentent

15 à 30% de la totalité des cas). A long terme, apparaît alors une atrophie testiculaire accompagnée d'une insuffisance gonadique, une oligospermie et une baisse de la mobilité spermatique ; l'azoospermie restant très rare. [22]

B- Infections sexuellement transmissibles :

a-Le gonocoque :

Il est responsable chez l'homme d'une épididymite et/ou urétrite aigue symptomatique avec écoulement purulent[23].

b- Chlamydia Trachomatis :

50 à 80 fois plus fréquente que la gonococcie, représente l'infection sexuellement transmissible la plus répandue en France. Cliniquement, on retrouve une urétrite (non gonococcique) avec un écoulement moins fréquent, modéré et plus clair qui peut se compliquer d'une orchite-épididymite aiguë responsable alors d'une altération transitoire et partielle de la fonction gonadique et de la spermatogénèse[24].

c- La syphilis :

Causée par le Treponema Pallidum de la famille des spirochètes de diagnostic clinique facilité par la présence constante d'un chancre mou au niveau du sillon balano-préputial, du méat et du prépuce chez l'homme. Contrairement aux deux IST suscitées, l'incidence de la syphilis tend à se stabiliser voire à diminuer[25].

d- Le virus Herpès Simplex (HSV) de type 1 ou 2 :

Responsable de l'herpès génital également de diagnostic clinique facilité par l'émergence d'une éruption vésiculeuse caractéristique ulcéreuse au niveau des organes génitaux externes avec extension possible au périnée, pubis et région anale. Il s'agit d'une IST considérée sans gravité mais qui présente un caractère contraignant du fait des récurrences itératives possibles. La prévalence de cette infection est d'environ 30% dans la population de 30 à 40 ans. L'incidence est estimée entre 13 et 37% (avec un taux probablement plus élevé chez les patients VIH positifs). [26]

3- L'Exposition :

Il apparaît important d'interroger le patient d'une manière précise sur les diverses expositions possibles de son corps que ce soit dans son quotidien ou dans sa vie professionnelle.

A- La chaleur :

La température scrotale et en reflet, celle du testicule, est inférieure d'environ 4°C par rapport à la température centrale corporelle eutherme soit 33°C. Celle-ci est physiologiquement nécessaire pour assurer une bonne spermatogénèse. Il s'agit là d'un équilibre thermique maintenu par des systèmes complexes de thermorégulation au niveau scrotal et testiculaire.

Cet équilibre peut être perturbé par de nombreux facteurs extérieurs environnementaux : forte exposition au soleil, lieu de vie sous un climat très chaud voire tropical, professions exposées à la chaleur (boulangier, cuisinier, fondeur, ouvrier de métallurgie etc...), la prise de bains chauds, le port de sous-vêtements serrés en tissu synthétique et les deux situations cliniques particulières que sont la cryptorchidie et la varicocèle.

Cette hyperthermie scrotale et testiculaire entraîne une altération de la spermatogénèse objectivée par une modification des paramètres spermatiques : oligospermie, asthénospermie, tératospermie. Dans la plupart des cas, ces trois anomalies sont présentes ensemble sous la forme d'une oligo-asthénospermie ou OATS. L'intensité et la gravité de cette dernière est fonction du degré d'élévation et de la durée de l'hyperthermie.

Après le retour à une eutherme locale, la spermatogénèse reprend un rendement normal et de qualité au plus en 8 à 10 mois (norme évaluée pour des expositions journalières régulières pendant deux ans). [27]

B- Les toxiques chimiques :

L'impact des toxiques chimiques sur la fertilité du couple et de l'homme a été mis en évidence en se basant sur le délai nécessaire pour concevoir (DNC) et les

anomalies spermatiques chez les patients exposés. De nombreuses études, résumées par Ronan Garlantézec et Luc Multigner [28] citent les principaux agents incriminés.

Pour Les métaux lourds ou l'on retrouve une augmentation du DNC chez les couples dont l'homme est exposé, en terme de qualité de sperme, ont été mises en évidence une oligospermie et une asthénospermie en cas d'exposition au plomb et une augmentation des anomalies morphologiques des gamètes en cas d'exposition au cadmium.

L'ensemble de ces perturbations des paramètres spermatiques a été détecté pour des niveaux sanguins circulants jusque-là considérés comme inoffensifs.

Les pesticides dans leur ensemble entraînent les mêmes types d'anomalies. L'étude Sallemen et al [29] s'intéresse essentiellement et appui la responsabilité sur les pyréthrinoides, les carbamates et les organophosphorés.

Les insecticides tel que le Fenvalerate ou encore le carbaryl sont également cités dans d'autres études.

Les solvants ont les mêmes conséquences. On pourra citer les éthers de glycols, les solvants pétroliers, le diméthylformamide ou encore le disulfure de carbone.

Il a été remarqué que l'exposition des hommes à ces familles de toxiques entraînait une diminution de production de testostérone (notamment pour l'exposition aux pesticides) et des autres hormones type LH, progestérone et œstradiol. On décrit également des malformations génitales (hypospade et cryptorchidie) chez les garçons nés d'un parent exposé.

C- Le tabac :

La fumée de cigarette contient plus de 4000 composants parmi lesquels on peut citer le monoxyde de carbone, des alcaloïdes comme la nicotine, des hydrocarbures polyaromatiques, des métaux lourds comme le cadmium. La cotinine, métabolite de la

nicotine, se retrouve en quantité élevée dans le liquide séminal des hommes fumeurs proportionnellement au nombre de cigarettes fumées sur 24 heures. On en déduit donc un passage actif de ce métabolite à travers la barrière hémato-testiculaire depuis les artères testiculaires vers les tubes séminifères. Ceci peut aisément expliquer les anomalies présentes sur les spermogrammes des patients fumeurs. On note une tendance à l'oligospermie et une diminution relative de la

vitalité des spermatozoïdes. La mobilité spermatique semble être altérée comme la morphologie des gamètes qui apparaissent microcéphales. [30]

Une spécificité supplémentaire du tabac par rapport aux autres toxiques, au-delà de l'altération des paramètres spermatiques, est une atteinte nucléaire des spermatozoïdes sous la forme d'une fragmentation de leur ADN. Le liquide séminal des fumeurs est appauvri en substances anti-oxydantes comme l'acide ascorbique et le tocophérol ; ce qui réduit les défenses déjà faibles du matériel génétique des gamètes.

Les effets sur la spermatogénèse ne sont complètement réversibles qu'après deux ans de sevrage tabagique.

D- Alcool et diverses drogues :

La consommation excessive et prolongée de ces types de produits entraîne comme dans le cadre du tabac des perturbations significatives de la fonction de reproduction chez l'homme.

E- Les médicaments :

Les psychotropes auront essentiellement des effets sur l'activité sexuelle des patients.

Une sexualité perturbée par un trouble du désir, une dysfonction érectile, un trouble de l'éjaculation (anéjaculation ou éjaculation rétrograde), un trouble de l'orgasme, aura forcément des répercussions d'une façon indirecte sur la reproduction. On se trouvera alors dans une situation d'hypofertilité. Ci-dessous quelques sous-classes médicamenteuses de psychotropes pouvant être responsables de ces troubles:

- Thymorégulateurs : Lithium, Carbamazépine (utilisés dans la prévention des rechutes des psychoses maniaco-dépressives)
- Benzodiazépines : Alprazolam, Diazépam, Clonazépam, Bromazépam.
- Antidépresseurs tricycliques : Imipramine, Clomipramine.
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) : Fluoxétine, Sertraline, Paroxétine, Fluvoxamine, Citalopram.
- Autres antidépresseurs : Venlafaxine.
- Neuroleptiques type Phénothiazines notamment (exemple du Chlorpromazine du Lévomépromazine ou du Cyamémazine).

Ces molécules présentent un mécanisme d'action différent. On distingue l'effet sédatif des drogues adrénolytique à impact central (comme les antidépresseurs ou les neuroleptiques) et celles d'impact périphérique entraînant une perturbation de la fermeture du sphincter interne et une difficulté à l'émission du sperme.

Il existe l'effet anti dopaminergique et hyperprolactinémiant des neuroleptiques ou enfin l'effet anti gonadotrope de certaines molécules diminuant la sécrétion de testostérone.

Certains médicaments hypotenseurs ou diurétiques peuvent, exactement comme les psychotropes, entraîner des troubles sexuels et par conséquent influencer sur la fertilité (par altération de la qualité des rapports). On pourra citer comme exemple:

- L'alpha-méthyl-Dopa qui présente un effet hyperprolactinémiant et un effet sédatif adrénolytique central.

- La Clonidine pour le même effet central.
- Les bêtabloquants qui induisent une vasoconstriction des artères sexuelles périphériques.
- La Spironolactone qui provoque une action anti androgène.

Les médicaments à impact hormonal modifient également la fonction de reproduction par effet anti androgène et/ou hyperprolactinémiant (liste non exhaustive) :

- Œstrogènes
- Anti androgènes purs et analogues de longue durée de la LHRH.
- La Cimétidine et la Ranitidine
- Le Kétoconazole
- La Sulfasalazine

Et enfin les chimiothérapies dont les effets seront détaillés dans le paragraphe dédié au cancer testiculaire perturbent également l'activité gonadique masculine.

4- Le cancer du testicule et ses traitements :

Il représente 1 à 2% des cancers chez l'homme. Il s'agit du premier cancer des hommes jeunes entre 20 et 35 ans. Parmi les principaux facteurs de risques de survenue d'un cancer testiculaire on note en premier lieu la cryptorchidie puis les antécédents familiaux de néoplasie de l'appareil reproducteur (testicule, prostate) et enfin à moindre mot les anomalies de poids à la naissance (petit ou gros), les hernies inguinales, la prématurité, la gémellarité, l'exposition professionnelle etc...[31]

A- Relation entre cancer testiculaire et troubles de la fertilité

Entre 35 et 83% des hommes infertiles sont susceptibles de développer une néoplasie testiculaire [32]. Celle-ci est souvent dépistée fortuitement (dans plus de 70% des cas) lors d'un bilan initial d'infertilité par l'échographie scrotale. La fertilité est donc, avant même tout diagnostic ou encore tout traitement, diminuée chez les patients porteurs d'un cancer testiculaire, qu'il s'agisse d'une tumeur germinale ou non. [33].

Une relation significative a été mise en évidence entre les difficultés à concevoir que présentent certains patients et leur pathologie néoplasique testiculaire évolutive. De multiples études ont permis d'illustrer ce phénomène. On pourra citer comme exemple les travaux de Baker et al qui, en comparant un groupe de témoins et un groupe de patients porteurs d'un cancer testiculaire, ont remarqué un nombre moins important de naissances dans le groupe malade [34].

En règle générale, avant traitement, 54% des patients sont oligospermiques, 13% azoospermiques, 30% et 20% ont respectivement une FSH et une LH élevée. [35].

D'autres études reprennent ces éléments en y ajoutant une augmentation des asthénospermies et des tératospermies dans les groupes cancéreux.

Le type histologique du cancer semble influencer sur l'intensité des anomalies des paramètres spermatiques. Les patients atteints d'un séminome présentent un sperme moins altéré que ceux présentant un non séminome.

Tableau 2. Comparaison des spermogrammes de 1386 hommes porteurs d'un cancer testiculaire recueillis sur une période de 22 ans par rapport à 1351 hommes féconds venant pour un don de sperme. [34]

	Patients	Hommes féconds
N =	1386	1351
Age (années)	28,4 ± 5,8	33,8 ± 6,2
Abstinence sexuelle (jours)	10 ± 20	5 ± 4
Volume (ml)	3,9 ± 2,1	3,8 ± 1,8
Concentration (x 10 ⁶ ml)	33 ± 46	99 ± 74
Mobilité (%)	48 ± 21	66 ± 12
Spermatozoïdes typiques (%)	44 ± 19	61 ± 13
Mobilités après dégel (MD) (%)	21 ± 16	40 ± 14
% hommes avec MD > 30%	34,6	83,5

B- Impact de la chimiothérapie :

La chimiothérapie a une action majeure sur les gonades puisque les molécules qu'elle utilise ont un tropisme évident pour les cellules en division rapide ayant une activité mitotique et méiotique significative comme les spermatogonies.

Les cellules de Leydig ne sont pas détruites mais altérées dans leur fonctionnement expliquant les perturbations hormonales remarquées (diminution de la testostérone, augmentation de la FSH).

Les molécules les plus délétères sont les agents alkylants comme la Cisplatine

Leur toxicité est variable selon la posologie administrée, l'âge du patient et l'état de sa spermatogénèse au départ. De grosses doses peuvent entraîner une desquamation de l'épithélium séminal allant, dans les cas extrêmes, à la survie isolée des cellules de Sertoli, en découle alors une oligospermie puis azoospermie associée à une hypotrophie testiculaire.

A la fin du traitement par chimiothérapie, il faudra attendre deux ans pour qu'un patient sur deux récupère une fertilité comparable à celle initialement. L'autre moitié

des patients la récupérera dans les 5 ans qui suivent. Il est à noter tout de même que 5% des malades resteront azoospermiques d'une manière définitive. [36]

C- Impact de la radiothérapie :

La radiothérapie entraîne elle aussi des lésions au niveau du testicule. L'étendue de ces lésions sera variable en fonction de la dose d'irradiation qui peut aller de 10 à 300 cGy (cas des radiations lombo-iliaques) et qui sera d'autant plus agressive si elle est fragmentée. Les perturbations des paramètres spermatiques apparaissent sous la forme d'une oligospermie par atteinte des spermatogonies suivie d'une azoospermie dès la dose de 50 cGy atteinte. Cette dose est la quantité maximale d'irradiation acceptable pour espérer récupérer une fertilité comparable à celle précédente la mise en route du traitement. Et cette récupération ne débutera que plus d'un an après la fin de la radiothérapie. Elle sera incomplète pour des doses comprises entre 50 et 200 cGy. Au-delà de cette dernière limite, les lésions restent irréversibles. [36]

Une étude a été réalisée par Huyghe et al sur 451 patients de 1979 à 1999 répartis en deux groupes : le premier contenant des patients porteurs d'une tumeur non séminale ayant bénéficié d'une orchidectomie puis d'une chimiothérapie (plusieurs protocoles et molécules utilisés), le second contenant des patients porteurs d'une tumeur séminale ayant bénéficié d'une orchidectomie puis d'une radiothérapie. On observe pour l'ensemble des patients une diminution générale de 30% de la fertilité liée aux effets négatifs des traitements ; la radiothérapie étant beaucoup plus délétère que la chimiothérapie. [37]

L'autoconservation du sperme doit être systématiquement proposée à tout homme atteint d'une pathologie néoplasique testiculaire ou autre pour laquelle un traitement par radio et/ou chimiothérapie sera proposé. Le recueil doit se faire rapidement bien avant la mise en route du traitement. A l'issue de celui-ci il est

recommandé d'effectuer un spermogramme à distance soit un an après la fin des thérapeutiques en conservant jusqu'alors une contraception efficace.

5- Les traumatismes :

L'ensemble des lésions traumatiques, traumatismes directs des testicules et/ou des organes génitaux externes, du pelvis, de l'abdomen, du bassin, les torsions testiculaires spontanées, peuvent entraîner des répercussions sur le fonctionnement de l'appareil reproducteur masculin et donc par conséquent sur la fertilité.

La iatrogénie peut être également en cause à l'occasion de lésions séquellaires sur une chirurgie du col vésical, une chirurgie rétro-péritonéale, une cure de hernie inguinale.

6- Les malformations anatomiques :

A- La cryptorchidie :

C'est la malformation congénitale la plus fréquente. On la retrouve chez environ 9% des bébés de sexe masculin nés à terme. Elle symbolise un arrêt de la migration du testicule en un point variable de sa trajectoire habituelle entre les lombes où il se crée et le scrotum où il doit se fixer à la naissance. On la différencie de l'ectopie testiculaire qui est une anomalie de la migration en dehors de son trajet connu. Cette anomalie résulterait d'une insuffisance de production hormonale au niveau de la testostérone notamment, d'une participation génétique et de la présence de plusieurs facteurs de risques variés parmi lesquels on peut citer la prématurité, la gémellarité, les anomalies de poids à la naissance etc...

B- L'hypospadias :

C'est une malformation moins fréquente : 3 cas sur 1000 nouveaux nés à terme de sexe masculin. Il se caractérise par un abouchement de l'urètre en position pathologique sur la face ventrale du pénis, au niveau du scrotum ou du périnée.

C- La varicocèle :

Nous la détailleront dans le paragraphe « étiologies ».

7- Les antécédents familiaux :

Ils constituent un facteur de risque non négligeable dans la compréhension et la prise en charge d'un homme infertile :

- la notion de cancer de l'appareil urogénital chez le grand-père, le père, l'oncle ou le frère (cancer du rein, de la prostate, des testicules, de la verge).
- la notion d'une hypofertilité ou histoire familiale de difficulté de conception.
- la notion de maladie génétique ou anomalie chromosomique dans la famille (Mucoviscidose, trisomie, syndrome de Klinefelter)

8- Autres facteurs de risques :

- les maladies de système : diabète, HTA, dyslipidémie, affections respiratoires chroniques, pathologies inflammatoires.
- les troubles évolutifs ou antécédents psychiatriques.
- les troubles du développement et de la puberté.

VIII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN HOMME PRESUME INFERTILE.

La démarche diagnostique se compose de plusieurs étapes comportant tout d'abord un interrogatoire complet qui doit être le plus exhaustif possible, un examen clinique minutieux et un bilan para clinique adapté.

1- Interrogatoire: [38]

Chacune des deux personnes composant un couple dans une situation infertile s'est à dire sans grossesse spontanée après un an de rapports actifs non protégés, doit bénéficier d'une telle démarche diagnostique. Cette évaluation peut et doit être réalisée avant l'échéance d'un an s'il existe des éléments cliniques laissant présager d'un trouble de la fertilité. Chez l'homme notamment, la présence de facteurs de risques doit faire rechercher une possible infertilité d'une manière plus précoce.

A- Histoire reproductive :

L'interrogatoire s'attardera tout d'abord à retracer l'histoire reproductive de l'homme et du couple, il doit être le plus exhaustif possible. Cela nécessite parfois des questions difficiles, touchant l'affectif et l'intime du patient. Pour le mener avec tact, il apparaît important au départ d'expliquer le pourquoi de telles interrogations et l'objectif de celles-ci. Au besoin, l'entretien pourra se faire en partie seul avec le patient afin qu'il puisse confier d'une manière moins gênante certains éléments cliniques le concernant.

Il convient d'interroger l'homme (et le couple) sur :

- la durée de l'infertilité

- le caractère primaire ou secondaire du trouble à savoir s'il existe déjà des grossesses antérieures.
- la qualité de la fertilité antérieure et individuelle. Le patient est-il déjà père d'une union précédente?
- le type de sexualité : le couple pratique-t-il une activité coïtale ? Et de quel type ? L'éjaculation se fait-elle bien en intra-vaginal ?
- la fréquence des coïts vaginaux et leur calendrier afin de vérifier que le couple effectue bien des rapports réguliers.
- l'utilisation éventuelle de lubrifiants qui peuvent être toxiques pour les spermatozoïdes (exemple de la salive).
- l'absence effective de tout moyen de contraception.
- l'existence de troubles sexuels. Il s'agit de vérifier l'absence d'une dysfonction érectile, d'une éjaculation prématurée, d'une éjaculation anté-portas, d'une anéjaculation, d'une dyspareunie ; d'interroger le patient sur la qualité de ses érections, sur l'aspect et la courbure de la verge, sur l'état de sa libido.

B- Les facteurs de risque :

L'interrogatoire doit chercher tous les facteurs de risque déjà cités.

- Antécédents infectieux :
 - Infections virales, oreillons après la puberté (avec orchite ourlienne).
 - Tuberculose.
 - Maladie sexuellement transmissible : gonococcie, infection à Chlamydiae, infections de la prostate, etc.
- Antécédents toxiques :
 - Antécédents de chimiothérapie ou de radio thérapie.

- Consommation de drogues, d'alcool ou de tabac.
- Facteurs de risque professionnels et exposition à des toxiques, exposition à la chaleur, position assise prolongée, exposition aux rayonnements.
- Une maladie générale et son traitement actuel.
- Cure d'hernie inguinale, de varicocèle, Orchidopexie (préciser l'âge de l'intervention).
- Traumatisme testiculaire avec hématome scrotal, hémospérmié ou hématurie.
- Torsion testiculaire.
- Chirurgie prostatique.
- Antécédents respiratoires :
Dilatation des bronches, sinusites ou bronchites chroniques pouvant évoquer une dyskinésie ciliaire.
- Antécédents familiaux :
- Existence d'autres cas d'infertilité, autres maladies génétiques, l'existence d'une mucoviscidose.
- L'âge de la partenaire, ses antécédents gynécologiques, les résultats des explorations réalisées, ainsi que les traitements éventuels.

2- Examen clinique :

C'est une étape importante dans la prise en charge de l'homme infertile. Il permet de suspecter un certain nombre d'étiologies et d'orienter au mieux le bilan paraclinique. Il comprend un examen général et une attention plus particulière sur les organes génitaux externes de l'homme:

A- Examen général :

l'examen général doit être pratiqué avec une prise de poids, de taille, tension artérielle et une recherche de signes de carence androgénique et/ou de

dysfonction endocrinienne (répartition gynoïde des graisses, raréfaction de la pilosité pubienne et thoracique, gynécomastie.) ainsi que de cicatrices chirurgicales abdominales et/ou pelviennes.

B- Examen des organes génitaux externes :

Comporte :

a- Un examen de la verge :

La position du méat (apical, hypospadias ou épispadias).

Une éventuelle courbure du pénis.

b- Un examen des testicules :

Leur localisation (intra-scrotale ou ectopique).

Leur taille : le volume de la glande testiculaire est lié à la spermatogénèse, ce dernier peut être évalué à l'aide d'un orchidomètre de Prader (figure 8), on parle d'hypotrophie si le volume testiculaire est compris entre 6 et 15 mm et atrophique en dessous de 6mm [38].

Recherche d'indurations localisées (la consistance normale est ferme, rénitente).

La recherche en position debout d'une varicocèle localisée le plus souvent à gauche (elle peut être mise en évidence spontanément ou après effort de toux).

C- Examen des voies génitales :

Comporte :

a- La palpation des épидидymes :

A la recherche de nodules, kystes, dilatation de la tête et de douleurs provoquées (l'épididyme normal est à peine palpable avec un contour régulier, une consistance molle et une palpation indolore).

b- La palpation des canaux déférents :

A la recherche d'une agénésie congénitale bilatérale des déférents, la présence de nodules avec une consistance dure évoque une cause infectieuse (tuberculose génitale en premier).

D- Le toucher rectal:

L'examen de la prostate par le toucher rectal évalue sa régularité (hypertrophique, prostatite chronique), sa souplesse, et l'existence de formations kystiques.



Figure 8 : orchidometre de Prader[38]

E- Evaluation du retentissement psychologique:

Il est nécessaire de prendre quelques instants avec le patient afin d'évaluer l'impact psychologique du trouble sur lui-même, sur son état d'esprit, sur son moral et les répercussions que cela engendre sur sa vie de couple au quotidien. On pourra ainsi faire une évaluation psychologique et proposer un accompagnement spécialisé si nécessaire.

3- Bilan paraclinique :

Le premier examen à demander chez un homme présumé infertile est une analyse de la qualité spermatique réalisée par un Bilan Spermatique 16 (Spermogramme, spermocytogramme), ce bilan pourra être ultérieurement complété par d'autres examens paracliniques propres à chaque patient.

A- Bilan spermatique :

Le bilan spermatique doit être répété au moins une fois et à trois mois d'intervalle (délai correspondant à un cycle de spermatogénèse avec maturation épидидymaire) et cela en raison des fluctuations des paramètres spermatiques dépendants des facteurs externes : fièvre, stress, fatigue, infection intercurrente [39].

Il est primordial d'expliquer au patient les bonnes conditions nécessaires au recueil:

- au laboratoire
- après un délai d'abstinence de 2 à 5 jours
- après une toilette soigneuse des mains et du pénis
- avec une miction préalable (avec recueil éventuel du 1er et 2ème jet)
- recueil par masturbation dans un récipient adapté stérile.

a- Spermogramme (tableau 3) :

Examen biologique permettant l'analyse des différents paramètres constituant le sperme, comprenant une analyse macroscopique et microscopique du sperme :

a-1 Analyse macroscopique :

- Liquéfaction et viscosité spermatique : le liquide séminal normal coagule rapidement après l'éjaculation, puis se liquéfie secondairement en 30 à 60 minutes grâce aux enzymes protéolytiques d'origine prostatiques devenant visqueux,

une liquéfaction différée (supérieure à 1heure) voire impossible avec une hyperviscosité témoignent d'une dysfonction prostatique.

- Aspect de l'éjaculat : le liquide séminal normal a un aspect homogène, blanchâtre-opalescent, un aspect anormal « blanc- translucide » ou « rouge- brun » témoignent respectivement d'une baisse de la numération spermatique et d'une hémospemie (présence de cellules sanguines dans l'éjaculat).
- Volume spermatique : le volume séminal normal pour trois jours d'abstinence sexuelle se situe entre 1.5 et 6ml, reflétant les capacités sécrétoires des glandes annexes, les anomalies du volume spermatique sont :
 - ✚ Une Aspermie : absence totale d'éjaculat (éjaculation rétrograde ;anéjaculation,..).
 - ✚ Une Hypospermie : volume inférieur à 1.5 ml (abstinence très courte, déficit de sécrétion glandulaire, hypogonadisme ;...)[41].
 - ✚ Une Hyperspermie : volume supérieur à 6 ml (abstinence trop longue, lésions infectieuses des glandes annexes).
- pH spermatique : le pH spermatique normal est situé entre 7.2 et 7.8, témoin indirect des sécrétions glandulaires annexes, les anomalies du pH spermatiques sont :
 - ✚ Un pH acide (inférieur à 7.2) : reflète un défaut de sécrétion alcaline desvésicules séminales.
 - ✚ Un pH alcalin (supérieur à 7.8) : reflète un défaut de sécrétion acideprostatique[42] :

a-2 Analyse microscopique :

• Mesure de la numération spermatique :

La concentration spermatique normale doit être supérieure à 15 millions de spermatozoïdes par millilitre d'éjaculat et supérieure à 39 millions par totalité de l'éjaculat, les anomalies de la numération spermatique sont :

✚ Une Azoospermie : absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat

(Altération de la spermatogénèse, présence d'un obstacle sur les voies excrétoires).

✚ Une Oligozoospermie : concentration spermatique inférieure à 15M/ml.

✚ Une Cryptozoospermie : présence de très rares spermatozoïdes, inférieurs à 100.000 dans la totalité de l'éjaculat.

• Mesure de la mobilité spermatique:

la mesure de la mobilité des Spermatozoïdes doit être assortie à une évaluation qualitative de leurs mouvements, permettant ainsi de les classer en quatre catégories :

Catégorie a : mobilité progressive, fléchante et rapide.

Catégorie b : mobilité progressive, lente.

Catégorie c : mobilité sur place.

Catégorie d : immobilité.

Dans un éjaculat normal la proportion de spermatozoïdes mobiles progressifs à une heure (rapides et lents) doit être supérieure à 32%, celle de spermatozoïdes immobiles doit être inférieure à 58%, dans le cas contraire on parle d'Asthénozoospermie.

• Mesure de la vitalité spermatique :

La vitalité est évaluée par le test à l'éosine-nigrosine réalisé à la première heure qui colore en blanc les têtes des spermatozoïdes vivants et en rouge les têtes des

gamètes mortes. Le taux de cellules blanches correspond au pourcentage du taux de vitalité. La vitalité spermatique normale doit être égale ou supérieure à 58 % de l'ensemble des spermatozoïdes, elle trouve son intérêt dans la mesure de la mobilité car un spermatozoïde immobile n'est pas forcément mort, la Nécrozoospermie définit l'absence totale de spermatozoïdes vivants dans l'éjaculat (causes infectieuse, ou oxydative).

- Présence ou non de cellules rondes :

Un éjaculat normale ne doit pas contenir plus de 5 millions /ml de cellules rondes, celles-ci correspondent soit à des cellules germinales jeunes (desquamation anormale de l'épithélium des tubes séminifères ou blocage de la spermatogénèse) soit à des polynucléaires neutrophiles dont la concentration supérieure à 1 million/ml correspond à une leucospermie (infection génitale).

- Présence ou non d'agglutinats de spermatozoïdes :

Les agglutinats Correspondent à un attachement de plusieurs spermatozoïdes vivants mobiles, pouvant se faire par le flagelle ou par la tête et constituant un signe d'appel pour la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes.

PARAMETRES	NORMES	ANOMALIES
Couleur	Blanchâtre	Opalescent, brun, Translucide
Volume	1.5 à 6 ml	Hypospermie < 1.5 ml Hyperspermie > 6 ml Aspermie: Pas de spz
Viscosité		Augmentée ou diminuée
PH	7.2 à 7.8	Augmenté ou diminué
Mobilité	> 32% à H1	Asthénospermie: < 32%
Numération	> 15 M/ml > 39 M/éjaculat	Azoospermie: Pas de spz Cryptozoospermie: qq spz Oligospermie: < 15M/ml Polyzoospermie: > 200 M/ml
Vitalité	> 58%	Nécrospermie: < 58%
Morphologie	> 15%	Tératospermie < 15%
Cellules rondes	< 5M	Leucospermie: PNN > 1M

Tableau 3: Normes des spermogramme et spermocytogramme selon l'OMS.

b- Spermocytogramme :

Pratiqué au décours du spermogramme, le spermocytogramme permet une analyse cytologique et morphologique des spermatozoïdes avec une évaluation du pourcentage de gamètes morphologiquement normaux (typiques) ainsi que de l'incidence des différents types d'anomalies morphologiques [43] .

Dans le cinquième manuel de la WHO 2010 (World Health Organization), un spermatozoïde est considéré comme normal ou typique si la tête, le cou, la pièce intermédiaire et le flagelle adhèrent aux « critères stricts de Tygerberg » ces critères sont basés sur la morphologie des spermatozoïdes post-coïtaux présents dans le mucus endocervical péri-ovulatoire et au niveau de la surface de la zone pellucide. (Tableau n°4)

Tableau n°4 : Les critères stricts de Tygerberg pour les spermatozoïdes de morphologie normale ¹.

Têtes	Configuration ovale lisse		
	Dimensions ²		
	Coloration	Longueur	Largeur
	Papanicolaou	3,0–5,0 µm	2,0–3,0 µm
	Diff -Quikc ³	5,0–6,0 µm	2,5–3,5 µm
Acrosome	La région de l'acrosome doit représenter 40–70 % de la région de la tête.		
Formes limites	Considérées comme anormales		
Col/pièce	Aucune implantation abaxiale ; mince, approx. 1 µm de large et 6–7 µm de long		
Intermédiaire	Les gouttelettes cytoplasmiques > 30 % de la taille de la tête sont considérées comme anormales		
Flagelle	Uniforme, légèrement plus mince que la pièce intermédiaire, non spiralée, avec la pièce principale faisant 45–50 µm de long et le segment terminal 4–6 µm		

¹ Menkveld et al. (1990) ; Kruger et Franken (2004). ² Voir aussi Eliasson (1971) ; WHO (1992,1999) ³ Des résultats similaires sont obtenus avec la coloration à l'Hémacolor.

Les anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont généralement polymorphes, c'est à dire diverses, hétérogènes et touchant généralement à la fois la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle mais l'accent est mis sur les anomalies de la tête en raison de leur association fréquente aux anomalies de l'ADN [42].(fragmentation de l'ADN, structure chromatinienne anormale, aneuploïdie, ...).

Les anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont répertoriées selon deux classifications adoptées par différents laboratoires d'analyses médicales :

- *La classification de David modifiée.*
- *La classification de Kruger et Coll.*

b-1 La classification de David modifiée:

La classification de David modifiée recense en dehors des spermatozoïdes morphologiquement normaux, toutes les anomalies observées c'est-à-dire qu'un spermatozoïde porteur de plusieurs anomalies est défini par l'ensemble de ses anomalies qui sont réparties comme suit :

- ✓ Sept anomalies de la tête: tête allongée, amincie, microcéphale, macrocéphale, multiple, présentant un acrosome anormal ou absent et présentant une base (région post-acrosomique) anormale.
- ✓ Trois anomalies de la pièce intermédiaire (PI): présence de reste cytoplasmique, PI grêle et PI angulée.
- ✓ Cinq anomalies de la pièce principale : absente, écourtée, de calibre irrégulier, enroulée et multiple. (Figure n°9)

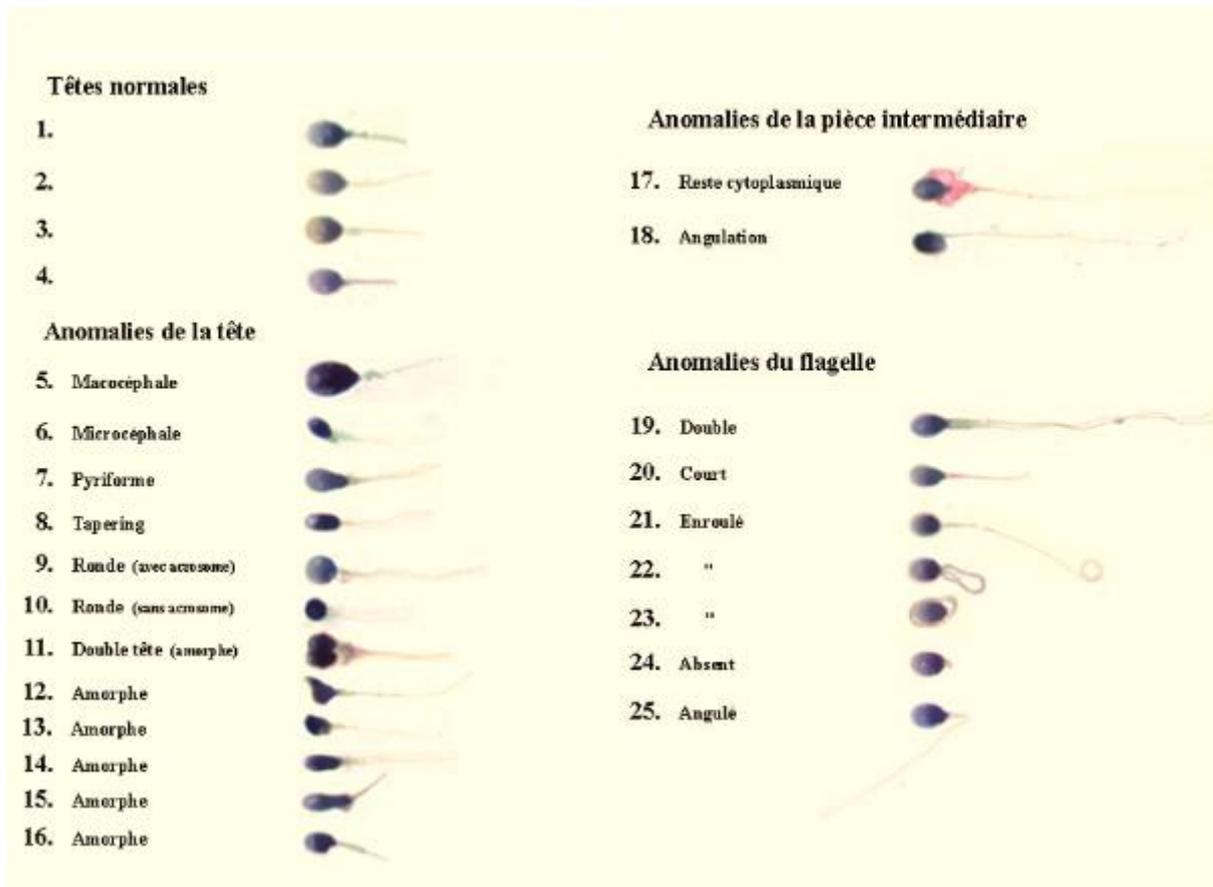


Figure n° 9 : Les anomalies morphologiques selon la classification de David modifiée [44].

Anomalies morphologiques de la tête :

Subdivisées en anomalies de taille et de texture de la tête :

-Anomalies de taille de la tête :

- ✚ Tête allongée : le grand axe est plus long que la normale et le petit axe présente une longueur normale.
- ✚ Tête amincie : le petit axe a une longueur plus petite que la normale et le grand axe présente une longueur normale.
- ✚ Microcéphale : le grand axe et le petit axe ont des longueurs plus petites que la normale.
- ✚ Macrocéphale : Le grand axe et le petit axe sont plus grands que la normale.
- ✚ Têtes multiples : il y a plus d'une tête par spermatozoïde. Elles peuvent être accolées et occuper une surface totale similaire à celle d'une seule tête ou bien être parfaitement dissociées. (figure n°10)

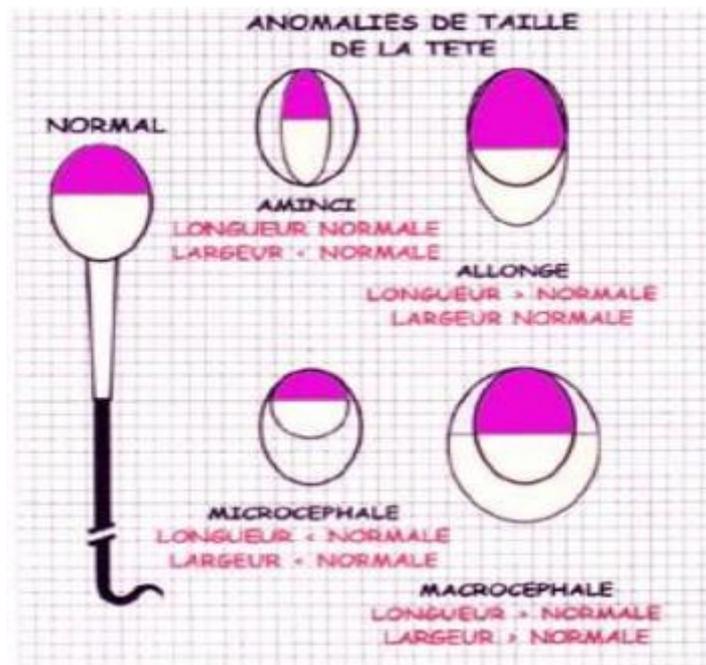


Figure n° 10 : Les anomalies de taille de la tête[44].

-Anomalies de texture de la tête :

Subdivisée en anomalies de l'acrosome et anomalies de la base de la tête.

✚ Anomalies de l'acrosome :

On classe dans cette catégorie toute anomalie de taille, de contour ou de texture de la région acrosomique ainsi que l'absence d'acrosome.

§ Anomalie de la taille acrosomiale : la surface de l'acrosome est soit inférieure à 40 % soit supérieure à 70 % de la surface totale de la tête.

§ Anomalie du contour acrosomiale: le contour de l'acrosome est irrégulier (il peut y avoir une ou plusieurs encoches sur le contour externe ou bien la limite interne).

§ Anomalie de texture acrosomiale : la texture de l'acrosome est inhomogène avec des aspects de vacuoles irrégulières.

§ Absence de l'acrosome.

✚ Anomalie de la base de la tête ou de la région post-acrosomique :

On classe dans cette catégorie toutes les anomalies de contour et de texture de la région post-acrosomique, ces anomalies semblent correspondre à un défaut de la morphogénèse de la tête et/ou du noyau dans sa partie distale. (Figure n°11)

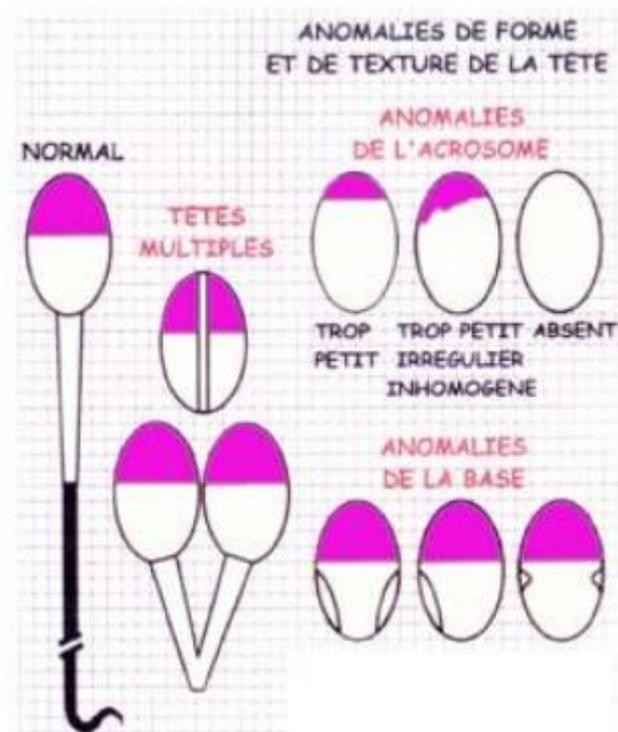


Figure n°11 : Les anomalies de forme et de texture de la tête [44].

Anomalies morphologiques de la pièce intermédiaire :

-Présence de Reste cytoplasmique :

La présence de reste cytoplasmique (vésicules membranaires) est considérée comme une anomalie si il a une surface supérieure à 30% de la taille d'une tête normale, il se situe le plus souvent à la jonction de la tête et de la pièce intermédiaire, c'est pourquoi il est classé comme anomalie de la pièce intermédiaire, mais il peut également entourer l'ensemble de la cellule (souvent dans le cas de spermatozoïdes enroulés) ou englober seulement la tête.

-Pièce intermédiaire grêle :

Le diamètre de la pièce intermédiaire est égal ou inférieur au diamètre de la pièce principale dans sa partie initiale, cette anomalie correspond à une gaine mitochondriale qui ne s'est pas constituée.

-Angulation du flagelle :

L'axe de la pièce intermédiaire et l'axe de la tête ou l'axe de la pièce principale forment un angle net, ou encore le flagelle n'est pas implanté dans l'axe de la tête.

(Figure n°12)

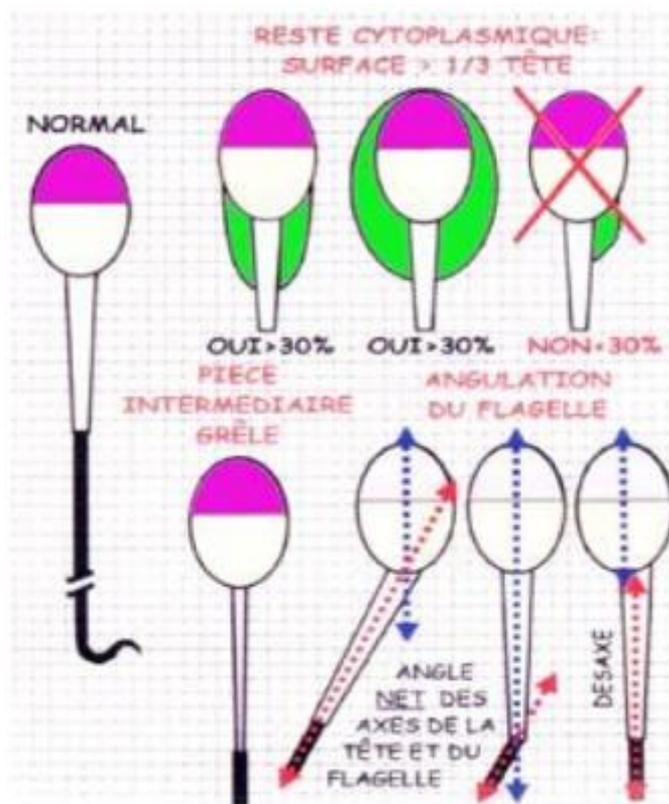


Figure n°12 : Les anomalies morphologiques de la pièce intermédiaire[44].

Anomalies morphologiques du flagelle :

-Flagelle court :

Le flagelle est significativement écourté (<5 fois la longueur de la tête), on observe des flagelles courts et épaissis avec une prolifération des éléments composant la gaine fibreuse, ces flagelles ne sont pas fonctionnels.

-Flagelle irrégulier :

Le diamètre de la pièce principale est variable, présentant des rétrécissements ou des élargissements.

-Flagelle enroulé :

Le flagelle est enroulé autour de la tête ou en dehors de la tête.

-Flagelles multiples :

Il y a plus d'un flagelle par spermatozoïde, la pièce intermédiaire étant commune ou multiple. (Figure n°13)

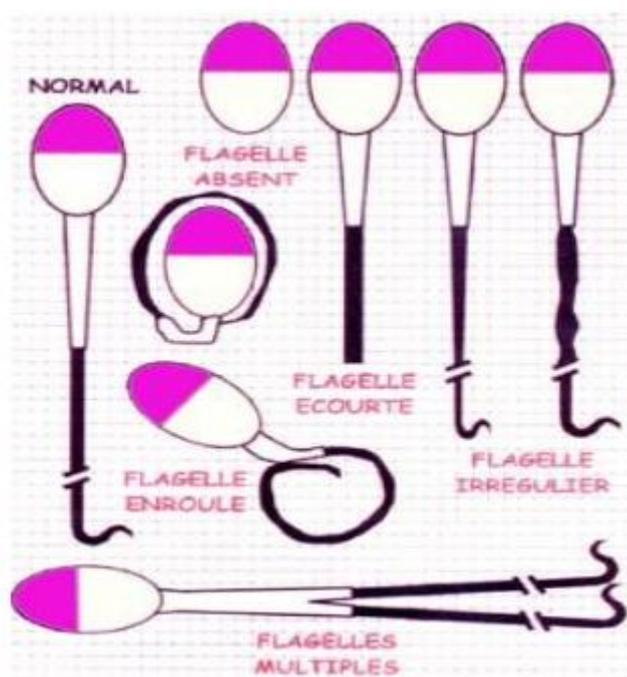


Figure n°13 : Les anomalies morphologiques du flagelle[44].

La classification de David modifiée considère comme valeur normale :

- Un pourcentage inférieur à 35% d'atypies de la tête.
- Un pourcentage inférieur à 20% d'atypies de la pièce intermédiaire.
- Un pourcentage inférieur à 20% d'atypies du flagelle.
- Un pourcentage inférieur à 10% d'atypies doubles [42].

Elle permet également le calcul d'un facteur prédictif d'infertilité, c'est l'index d'anomalies multiples (IAM) correspondant au rapport entre le nombre total d'anomalies recensées sur le nombre total de spermatozoïdes anormaux, toute valeur d'IAM supérieure à 1.6 va dans le sens d'une hypofertilité [45] :

Ø *Classification de Kruger et Coll :*

Dans la classification de Kruger et Coll les anomalies morphologiques des gamètes sont subdivisées en quatre classes de valeur décroissantes [42] :

- * Anomalies de la tête (H pour Head defects).
- * Anomalies de la pièce intermédiaire (M pour Neck et Midpiecedefects).
- * Anomalies de la pièce principale (flagelle) (P pour principal piecedefects).
- * Présence de Reste cytoplasmique (C pour Excessresidualcytoplasm).

L'analyse du sperme consistera donc à relever pour chaque spermatozoïde, la présence ou non d'anomalie dans chaque classe (H, M, P, C), la présence d'une anomalie (ou plus) le rend atypique, l'absence totale d'anomalie définit le spermatozoïde typique. (Figure n°14)

La classification de Kruger et Coll distingue trois groupes fonction des pourcentages de formes typiques :

- Forme typique >14% : sperme normal.
- 4% < Forme typique < 14% : groupe G-pattern good pronostic (bon pronostic).
- Forme typique <4% : groupe P-pattern Poor pronostic (mauvais pronostic).

Ces deux derniers groupes correspondent à une classification liée au pronostic en AMP (aide médicale à la procréation) quand les formes typiques sont supérieures à 14%, les taux de fécondation sont aux alentours de 82.5%, alors que lorsqu'elles sont inférieures à 14% le taux de fécondation chutent jusqu'à 37%.

On peut aussi calculer un indice d'anomalies multiples qui peut être utilisé avec la classification de Kruger et Coll, c'est le "TZI": TeratoZoospermia Index ou index de tératozoospermie.

Pour son calcul, on ne déclare qu'une anomalie par classe (H, M, P, C), l'échelle de valeur du TZI va de 1 à 4, toute valeur supérieure à 2,1 va dans le sens d'une hypofertilité. (Menkveld et Kruger, 1996 – Menkveld et Coll, 2001).

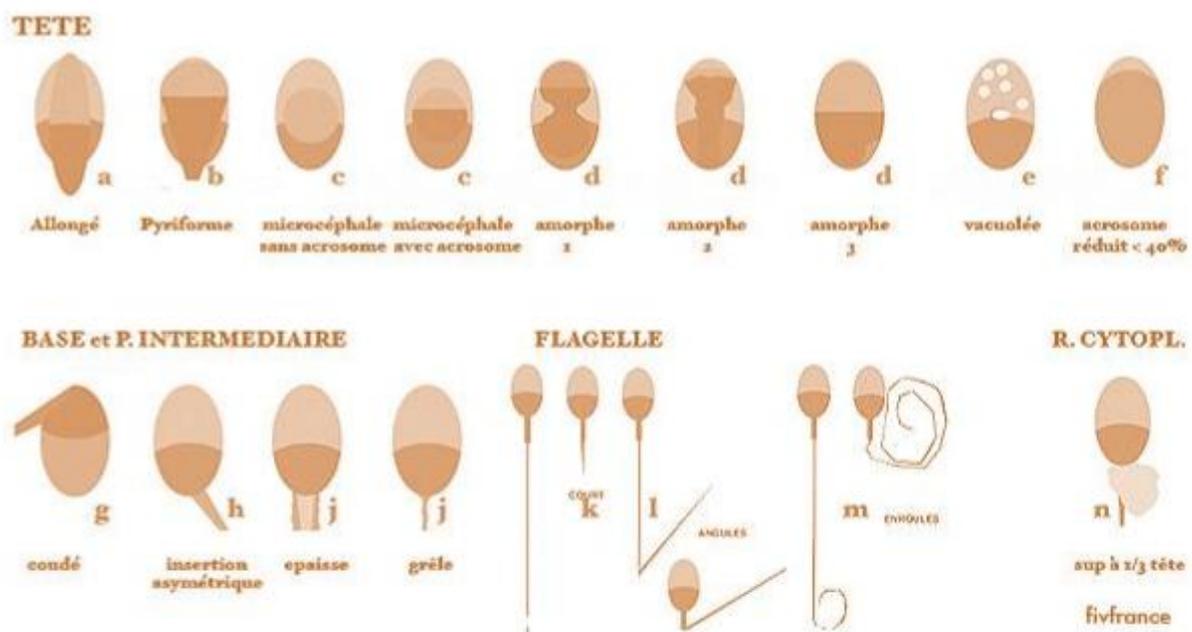


Figure n° 14 : les anomalies morphologiques des spermatozoïdes selon la classification de Kruger et Coll.

b-3 Interprétation des résultats du spermocytogramme :

Un spermocytogramme est considéré comme anormal si le sperme contient moins de 15% de formes typiques selon la classification de David modifiée ou moins de 4% selon la classification de Kruger et Coll , on parle alors de Tératozoospermie [43](tableau n°4), celle-ci est en générale polymorphe incluant des anomalies morphologiques diverses inhomogènes touchant à la fois la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle. Plus rarement la tératozoospermie est monomorphe intéressant une partie précise des spermatozoïdes à type de :

- ✚ Globozoospermie: gamètes à tête ronde dépourvu d'acrosome.
- ✚ Macrocéphalie : gamètes avec grosse tête irrégulière.
- ✚ Syndrome des flagelles courts ou absents.

b-4 Importance clinique de l'analyse cytomorphologique des spermatozoïdes:

L'analyse cytomorphologique des spermatozoïdes représente une étape importante qui va au-delà du simple comptage des spermatozoïdes de forme normale, l'évaluation systématique des anomalies morphologiques des gamètes mâles et la caractérisation de leur gravité donnent un aperçu sur les pathologies testiculaires c'est à dire celle affectant la spermatogénèse et/ou la spermiogénèse (cryptorchidie, varicocèle, orchite, tabac, alcool, ...) se traduisant au spermocytogramme par différentes atypies dont les plus caractéristiques sont les têtes allongées, les pièces intermédiaires angulées et les flagelles enroulés, ainsi que sur les troubles de la fonction épидидymaire (épididymite) se traduisant essentiellement par des macrocéphalies et des anomalies acrosomiales[46].

Le pourcentage de spermatozoïdes de morphologie anormale présents dans le sperme est évalué et relié à la fertilité suivant une valeur limite soit l'IAM selon les critères de David soit le TZI selon les critères de Kruger au-dessus de laquelle la fertilité diminue constituant donc une valeur prédictive de l'infertilité masculine [46] :

Il est de plus en plus évident que la morphologie des spermatozoïdes joue un rôle significatif dans les résultats de l'AMP (aide médicale à la procréation), des données récentes suggèrent que le clivage des blastomères dépend de façon significative des spermatozoïdes et que cet effet pourrait être plutôt lié à la morphologie des spermatozoïdes qu'à leur nombre ou à leur mobilité, soulignant ainsi l'importance de la sélection des gamètes morphologiquement normaux, à défaut les moins anormaux avant toute fécondation assistée [43 ;46]

Tableau n°4 : La terminologie de la spermologieWHO manuel 2010.

Terminologie	Signification
Normospermie	<p>tous les paramètres spermatiques sont normaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - volume de l'éjaculat : 1.5-6ml. - Ph : 7.2-8. - nombre total de spermatozoïdes > 39millions par éjaculat. - mobilité progressive (a+b) > 32%. - vitalité : > 58% de spermatozoïdes vivants. - cellules rondes : < 5M/ml. - leucocytes : < 1M/ml. - morphologie normale : <ul style="list-style-type: none"> o $\geq 15\%$ selon les critères de David. o $\geq 4\%$ selon les critères de Kruger.
Aspermie	absence d'éjaculat
Aknétospermie	absence de spermatozoïdes mobiles
Hypospermie	diminution du volume spermatique.
Hyperspermie	augmentation du volume spermatique
Azoospermie	absence de spermatozoïdes.
Oligozoospermie	diminution de la numération spermatique.
Asthénozoospermie	diminution de la mobilité spermatique.
Nécrozoospermie	altération de la vitalité des spermatozoïdes.
Leucospermie	augmentation des leucocytes dans l'éjaculat.
Térazoospermie	augmentation des formes atypique.

*WHO manuel 2010.

B- Autres examens du sperme :

a- Spermoculture :

Tout d'abord, les conditions de recueil du sperme doivent être strictement respectées lors de la réalisation de cet examen (règles d'hygiène) pour éviter toute contamination.

On la réalise dans certaines conditions spécifiques et indiquées:

- Une élévation du pH séminal,
- Une hyperspermie,
- Une leucospermie significative,
- Une astheno-térato-spermie,
- Un possible point d'appel infectieux dépisté à l'examen clinique,
- Avant toute technique d'AMP.

Selon les différents auteurs, il faut considérer la spermoculture comme positive si l'on retrouve entre 10^3 et 10^5 germes par ml ou si un agent bactérien précis est retrouvé.

En pratique :

- plus de 10^5 germes correspondent à une infection patente.
- entre 10^3 et 10^4 à une infection latente.
- en dessous de 10^3 germes à une absence d'infection.

Il s'agit dans la plupart des cas de germes aérobies ou d'un mycoplasme. Parfois, une recherche de germes anaérobies, un chlamydia, un gonocoque est nécessaire.

[47][48][49]

b- Le test post-coïtal de Huhner:

Il étudie la mobilité et le comportement des gamètes face à la glaire cervicale. Il s'agit d'un test fait in vivo d'une manière non systématique. Il est demandé aux

couples de respecter une abstinence de deux à trois jours. Une optimisation de la glaire cervicale, en période ovulatoire est obtenue par la prise d'œstrogènes. Huit à douze heures après le rapport sexuel, la glaire cervicale est examinée pour en apprécier l'abondance et la filance qui doit être de qualité.

On vérifie la bonne dilatation du col et on dénombre les spermatozoïdes mobiles qui doivent être au nombre minimum de cinq par champ. On observe cette mobilité et leur capacité de survie. Il est très intéressant de réaliser ce test en cas de spermogramme normal car s'il est concluant cela permet d'éliminer l'étiologie masculine.

c- Le bilan d'auto-immunisation anti-spermatozoïdes:

Ce test est indiqué devant une agglutination spontanée de spermatozoïdes dans l'éjaculat, une asthénospermie ou une nécrospermie, des antécédents de chirurgie ayant possiblement lésé la paroi des voies génitales, un arrêt des spermatozoïdes face à la glaire cervicale, une notion d'inflammation ou d'infection génitale évolutive.

3 à 15% des hommes infertiles sont touchés par ce phénomène. On peut effectuer la recherche en utilisant des immunobilles porteuses d'anticorps anti-IgA ou anti-IgG. Le test sera positif si au moins 20% des spermatozoïdes sont porteurs de billes.

Il existe également le test d'agglutination mixte ou MAR-test. Ces tests sont considérés comme significatifs, signant le rôle probable de l'auto-immunisation dans l'infertilité si au moins 40% des gamètes mobiles sont recouvertes d'anticorps. Entre 10 et 40% il ne s'agit que d'une suspicion.

d- Les dosages des marqueurs biochimiques:

Ils sont réalisés dans le liquide séminal qui constitue la fraction liquidienne du sperme. Celle-ci est produite en quasi totalité par l'épididyme et les glandes: prostate,

vésicules séminales, glandes de Cowper. Il est possible d'évaluer, grâce aux marqueurs, l'état de la fonction de ces structures annexes.

Ces dosages sont effectués en cas de perturbations du volume du sperme, devant un trouble du pH et/ou de la viscosité du liquide séminal, une asthénospermie, une oligospermie, une azoospermie ou encore une suspicion d'infection.

- La L-carnitine et l'alpha-glucosidase sont deux marqueurs caractéristiques de l'épididyme dont les concentrations physiologiques atteignent un minimum de 20 mU/éjaculat.
- Le fructose est celui des vésicules séminales avec un taux moyen supérieur à 13 micro-moles/éjaculat.
- L'acide citrique et les phosphatases acides sont ceux de la prostate avec des dosages dépassant les 50 micro-moles/éjaculat pour le premier et 200U/éjaculat pour le second.

Les résultats obtenus de ces dosages apportent des renseignements précieux dans l'exploration d'une azoospermie par exemple. Ils permettent de faire la part des choses entre une composante sécrétoire ou excrétoire auquel cas le siège de l'obstruction pourra être suspecté. Une occlusion épидидymaire sera ainsi objectivée par une chute du taux de L-carnitine et d'alpha-glucosidase. Une absence de fructose signera une agénésie bilatérale des canaux déférents ou une agénésie épидидymo-déférentielle si ces deux dernières anomalies sont associées (très souvent complétées par une élévation des marqueurs prostatiques).

Enfin, l'ensemble de ces marqueurs pourra être diminué d'une manière isolée ou couplée dans tout contexte infectieux. Dans cette situation particulière, il est possible de les redoser, à distance après traitement, afin d'en évaluer une cinétique et de visualiser l'évolution du processus inflammatoire au niveau du tractus génital.

[48][49][50]

e- Les tests fonctionnels du sperme :[49][50]

Ne sont pas systématiques et sont réservés à des cas particuliers. Ils sont réalisés par des équipes spécialisées et abandonnés pour certains depuis les progrès de la fécondation in vitro.

- Il existe deux tests étudiant l'interaction entre le mucus cervical et les spermatozoïdes. Le premier plus couramment pratiqué et décrit ci-dessus : test

post-coïtal in vivo de Hühner. Le deuxième ou test de pénétration consiste à étudier in vitro le comportement des spermatozoïdes du patient déposés au contact de la glaire cervicale préalablement prélevée chez la patiente en période pré-ovulatoire.

Sont observées la pénétration des spermatozoïdes et leur mobilité à H1 et H4. Afin de distinguer l'origine masculine et/ou féminine en cas de test positif celui-ci est réitéré en utilisant des spermes et des glaires témoins. On parle alors de tests de pénétration croisés. Le sperme du patient et la glaire de la patiente sont ainsi testés avec des glaires et spermes sains témoins.

- Le sperme peut également être optimisé par le Test de migration-survie (TMS ou optimisation). Ce test in vitro est réalisé lorsque des anomalies du spermogramme sont dépistées: oligospermie, asthénospermie et/ou tératospermie. L'objectif est d'obtenir une semence enrichie en spermatozoïdes mobiles sans anomalies morphologiques et nettoyée du liquide séminal, des reliquats cellulaires, des micro-organismes infectieux, des cellules germinales ou encore des leucocytes. On appréciera ainsi in vitro la survie des spermatozoïdes sélectionnés. Quelques techniques sont alors possibles parmi lesquelles on retrouve la migration ascendante basée essentiellement sur la mobilité des gamètes ou la technique de centrifugation en gradient de densité. Cette optimisation est un préalable nécessaire dans le cadre

de la préparation de sperme pour l'AMP facilitant ainsi le choix de la technique d'aide à la procréation la plus adaptée aux caractéristiques du sperme utilisé.

- La fonction flagellaire symbole du mouvement des gamètes peut être évaluée par le système CASA (Computer Assisted Sperm Analysis). Il s'agit d'une analyse automatique informatisée du mouvement des spermatozoïdes afin d'étudier leur capacité de migration dans les voies génitales et leur traversée des enveloppes ovocytaires. Ce test dépiste les anomalies flagellaires (dyskinésie) mais reste de paramétrage difficile, onéreux et donc réservé au domaine de la recherche.

- D'autres tests sont possibles afin d'étudier notamment la qualité de la réaction acrosomique (étape capitale de la fécondation). A l'aide de sondes fluorescentes (Lectines / anticorps monoclonaux) il est possible de mettre en évidence le contenu de l'acrosome et de détecter la membrane acrosomique interne normalement exposée lors de la réaction acrosomique (induite ou non). Les étapes suivantes de la fécondation à savoir la fixation à la zone pellucide et sa traversée peuvent être étudiées par un Héli-Zona test puis un Hamster test mais cela ne relève pas de la pratique courante.

- Enfin la qualité nucléaire des spermatozoïdes peut être évaluée par des tests spécifiques. A titre d'exemple, le test au bleu d'aniline étudie la condensation de l'ADN témoin de la maturation nucléaire, le test à l'acridine orange analyse le pourcentage d'ADN dénaturé et le test de fragmentation de l'ADN mesure comme son nom l'indique le taux de fragmentation du matériel génétique.

C- Analyse d'urine post-éjaculatoire:

Son objectif principal est la recherche de spermatozoïdes dans les urines. Elle est effectuée surtout en cas d'hypospermie ou d'aspermie mais également dans des situations d'oligospermie, d'azoospermie chez des patients non porteurs d'un hypogonadisme, d'une agénésie bilatérale des canaux déférents, qui ont bien respecté

le délai d'abstinence nécessaire à la réalisation du spermogramme au départ ainsi que les conditions de recueil du sperme (collecteur adapté). Il est demandé au patient de recueillir ses urines debout, vessie pleine après un orgasme. On recherche ensuite dans le prélèvement des spermatozoïdes à l'examen direct et après centrifugation en appréciant leur concentration, leur mobilité et leur vitalité. On effectue ces recherches en deux temps: tout d'abord sans préparation puis après un protocole d'alcalinisation des urines.

Si l'on retrouve un nombre de gamètes dans les urines supérieur à leur nombre dans l'éjaculat (situation d'hypospermie), le diagnostic d'éjaculation rétrograde sera envisagé. Elle pourra être complète en cas d'aspermie. [38][49][50]

D- Bilan hormonal: [51]

Il fait parti des examens réalisés systématiquement dans le cadre d'une azoospermie. Certains spécialistes recommandent d'étendre cette indication à l'ensemble des situations d'hypofertilité. Les directives américaines l'imposent en cas d'anomalies des paramètres spermatiques, de troubles sexuels ou de

signes cliniques évoquant un hypogonadisme.[38]

a- Le bilan de première intention :

a-1 évaluation de la testostérone :

Elle peut être dosée de trois manières différentes :

- La testostérone libre, non liée aux protéines, représente 2 à 3% de cette hormone.
- La testostérone bio-disponible comprend la forme libre additionnée à celle liée à l'albumine.
- La testostérone est liée à la SexHormon Binding Globulin (SHBG).

Les trois formes regroupées constituent la testostérone totale (TT). C'est elle qui est dosée en pratique en première intention pour des questions de coût et de rapidité. Mais cette dernière peut être modifiée par différents paramètres:

L'âge, l'horaire du prélèvement sanguin et plusieurs situations cliniques. Certaines pathologies entraînent une augmentation ou une diminution de la SHBG qui influe par conséquent sur le taux de testostérone totale. La valeur sérique de cette protéine peut augmenter en cas de déficit androgénique lié à l'âge (DALA), d'hyperthyroïdie, d'anorexie, de cirrhose hépatique ou encore de traitements par œstrogènes.

A l'inverse, elle peut diminuer en cas d'hypothyroïdie, d'obésité, d'acromégalie, d'hyperprolactinémie, d'hyperinsulinisme ou de traitements par androgènes.

En cas d'anomalie du taux de testostérone totale, il faudra refaire un nouveau dosage en effectuant le prélèvement entre 8 heures et 10 heures du matin et en y associant un dosage de SHBG et/ou dosage de testostérone bio disponible. La testostérone libre sera calculée à l'aide d'un logiciel qui intègre le taux d'albumine, celui de la SHBG et celui de la testostérone totale.[52]

a-2 Dosage de la FSH :

Sa mesure est plus simple et permet de qualifier d'hypo ou d'hypergonadotrope un hypogonadisme s'il existe.

b- Bilan de deuxième intention :

La prolactine (PRL) et la LH seront dosées dans le cadre bilan d'un hypogonadisme hypo-gonadotrope.

La TSH en cas de point d'appel clinique suspectant une dysthyroïdie.

L'inhibine B, glycoprotéine sécrétée par la cellule de Sertoli, véritable marqueur de la spermatogénèse, sera dosée d'une manière spécifique en fonction du contexte

clinique notamment dans le cadre d'une azoospermie sécrétoire pour laquelle la probabilité de réussite d'une biopsie testiculaire doit être évaluée.

L'hormone antimüllérienne (AMH) a le même statut de marqueur de la spermatogénèse de part sa sécrétion spécifique par la cellule de Sertoli. Son dosage pourrait évaluer une tendance sur la production de spermatozoïdes mais ne fait pas parti des bilans usuels.

Le tableau 5 reprend les normes des principales hormones dosées.

Tableau 5: Normes standards des principales hormones dosées.

HORMONES	NORMES
TT	2 à 9 ng/ml 7 à 31 nmol/l
SHBG	14 à 18 nmol/l 1.6 à 2 microg/ml
FSH	1.3 à 8.4 UI/l
LH	0.8 à 9 UI/l
PRL	2 à 15 UI/l

E- Bilan radiologique:

a- L'écho-doppler du contenu scrotal :

C'est un examen systématique toujours réalisé dans un bilan d'infertilité. il est d'autant plus utile quand l'examen clinique est normal.

L'échographie scrotale présente une sensibilité de plus de 65% et une spécificité de plus de 85%. Elle permet de faire un état des lieux morphologique au niveau du scrotum, du testicule, de l'épididyme, du canal déférent et des structures vasculaires via le doppler couleur couplé. L'exploration est bilatérale, s'effectue couché puis

debout et après une manœuvre de Valsalva. Son intérêt et son apport diagnostiques sont largement démontrés. [53]

Dans plus d'un cas sur deux (57.6% des patients), elle confirme une anomalie dépistée à l'examen clinique ou permet de l'identifier clairement quand les éléments de cet examen sont incomplets ou incertains.

-*Au niveau du testicule*, elle objective les hypotrophies, elle dépiste les micro-calcifications ou les lésions kystiques intratesticulaires. Elle localise les cryptorchidies.

1.5% des nodules cancéreux sont visualisés dont les 2/3 n'avaient pas été perçus à la palpation et se découvrent d'une manière fortuite. Ce dernier élément vient renforcer le bienfondé de cet examen.

-*Au niveau de l'épididyme*, l'échographie diagnostique des kystes épидидymaires (sans spermatozoïdes) ou des spermatocèles (lésions kystiques asymptomatiques contenant des gamètes), des dilatations de la tête et confirme les agénésies déférentielles dans la plupart des cas dépistées lors de l'examen clinique.

- *Enfin, elle permet d'explorer et de confirmer une varicocèle* et parfois même d'en diagnostiquer les formes infracliniques (jusqu'à 40% des cas).

b- Echographie endo-rectale:

N'est pas demandée en première intention. Elle est réalisée secondairement surtout dans le cadre d'une agénésie bilatérale des canaux déférents responsable d'une azoospermie. Dans cette situation clinique, certains présentent une anomalie rénale associée et/ou une agénésie ou hypoplasie des vésicules séminales et des ampoules déférentielles. [53]

Chez les patients hypospermiques et/ou oligospermiques, l'échographie endo-rectale permet également de rechercher une obstruction des canaux éjaculateurs symbolisée par une augmentation de leur diamètre (< 2 à 3 mm) et une dilatation

associée des vésicules séminales. La prostate est aussi examinée à la recherche d'un nodule ou d'une lésion séquellaire infectieuse. [38][48]

F- Bilan génétique:

Le caryotype n'est pas réalisé d'une manière systématique dans le bilan de l'infertilité masculine probablement devant la faible proportion d'anomalies chromosomiques: 0.6% des naissances. 15% des patients azoospermiques et 6% des patients oligospermiques en dessous de 10 millions de spermatozoïdes par ml sont concernés.

Le nombre d'anomalies chromosomiques retrouvé est proportionnel à l'importance et la gravité des perturbations des paramètres spermatiques. Ainsi une azoospermie ou une oligoasthénotéatospermie sévère sera porteuse dans son caryotype d'un nombre beaucoup plus élevé d'anomalies chromosomiques qu'une oligospermie isolée.

L'intérêt de réaliser un caryotype est d'étudier les gonosomes afin de diagnostiquer les syndromes de Klinefelter, les syndromes 46XX ou encore les microdélétions du chromosome Y dans le cadre d'une azoospermie sécrétoire. Il est à noter que de nombreuses anomalies touchant les autosomes, par exemple la translocation Robertsonienne entre les chromosomes 13 et 14, sont également retrouvées dans les oligospermies essentiellement.

Si une grossesse est obtenue avec un gamète de l'homme porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée (c'est à dire sans répercussion phénotypique) il est indispensable de proposer aux futurs parents un dépistage anténatal dans le cas où le fœtus serait porteur de la même anomalie chromosomique mais déséquilibrée par une méiose; ce qui pourrait entraîner des modifications phénotypiques chez l'enfant et parfois un handicap lourd.[54]

Sur le plan génomique, une recherche des mutations du gène CFTR (ou ABCC7) de la mucoviscidose sera systématiquement faite en cas d'agénésie bilatérale des canaux déférents. Si la recherche est positive, un dépistage sera réalisé chez l'épouse pour écarter le risque de transmission de la maladie génétique au futur fœtus si elle aussi est porteuse de la mutation.[56]

G- Biopsie testiculaire :

Elle n'est indiquée que dans un but thérapeutique. Des spermatozoïdes sont extraits, s'ils sont retrouvés, directement au niveau testiculaire ou au niveau de l'épididyme et du canal déférent. Ces gamètes seront cryoconservés et pourront être utilisés en ICSI après avoir éliminé une éventuelle cause génétique par une étude appropriée pour éviter tout risque de transmission.[55][56]

IX. ETIOLOGIES

1- Varicocèle:

Il s'agit d'une dilatation variqueuse des veines du plexus pampiniforme c'est à dire des veines du cordon spermatique situées dans les bourses au-dessus et autour de chaque testicule. Un dysfonctionnement des valves de ces vaisseaux serait à l'origine de la dilatation. On observe alors une stase veineuse.

Elle est présente chez environ 22% des hommes au niveau de la population générale, chez 15% des adolescents et chez 40% des patients présentant une infertilité [57].

Le côté gauche est touché dans 90% des cas. Elle est bilatérale chez 5% des patients ou isolée à droite dans 5% des cas également [58].

Le diagnostic est essentiellement clinique. Il s'effectue sur un patient en décubitus dorsal et debout. Cette position de verticalité permet de mettre en évidence à la palpation un paquet veineux variqueux sous-cutané. Celui-ci disparaît ou diminue une fois le patient allongé. L'OMS a défini une classification internationale :

- Stade infra clinique: la varicocèle n'est ni palpable ni visible quel que soient les positions ou manœuvres imposées au patient.
- Grade 1: varicocèle palpable pendant la manœuvre de Valsalva.
- Grade 2: Varicocèle palpable au repos mais non visible.
- Grade 3: Varicocèle visible et palpable au repos.

Ajouté à cela, les patients peuvent parfois exprimer une pesanteur dans les bourses ou une douleur légère à l'effort ou lors des rapports sexuels. L'incidence des douleurs scrotales associées à la varicocèle est de 2 à 10% [58].

D'un point de vue fonctionnel, la varicocèle est responsable d'une altération de la spermatogénèse sous forme d'une oligoasthénotéatospermie. Le spermogramme peut également mettre en évidence une augmentation du nombre de cellules rondes par relargage inapproprié de cellules germinales et une leucospermie associée. Le tableau 6 résume ces anomalies [57].

La perturbation de la fonction endocrine sera confirmée indirectement par un taux de FSH élevé, un taux d'inhibine B diminué. La stéroïdogénèse en est également affectée affichant une testostéronémie subnormale ou diminuée par ralentissement de la production hormonale des cellules de Leydig.

Enfin, la varicocèle entraîne très fréquemment une hypotrophie testiculaire homolatérale.

Tableau 6: Anomalies les plus fréquentes liées à la varicocèle [57]

Paramètres spermatiques	Valeurs seuils	Anomalies observées
Volume éjaculé	2-6 ml	Idem ou supérieur (Grade 1 ou infraclinique)
Numération par éjaculat	> 40 millions	Inférieur (de oligo à azospermie)
Cellules rondes	< 5 million par ml	Supérieur
Leucospermie	< 1 million par ml	Supérieur
Mobilité (a+b)	> 50%	Inférieur (asthénospermie)
Vitalité	> 60%	Inférieur
Pourcentage de formes normales	> 30% (selon David) > 15% (selon Kruger)	Inférieur avec allongement de la tête, élargissement de la pièce intermédiaire et flagelle enroulé.

Concernant le traitement, il n'est proposé que selon certaines indications [57]:

- la varicocèle doit être palpable.
- l'infertilité du couple doit être au moins supérieure à un an.
- la femme ne doit pas présenter de pathologies de l'appareil reproducteur ou au minimum une cause d'infertilité curable.
- le spermogramme du patient doit révéler au moins une anomalie des paramètres spermatiques.

Deux modalités de prise en charge sont envisageables:

- la microchirurgie par voie subinguinale consistant en une ligature des veines spermatiques.
- la radiologie interventionnelle (embolisation) consistant en un cathétérisme par voie rétrograde de la veine spermatique gauche dans laquelle des produits ou mousses sclérosants sont déposés. La ponction se faisant classiquement par la veine fémorale controlatérale [59].

2- Etiologies de L'oligoasthénotéatospermie:

Les étiologies de cette situation clinique sont variées et diverses, parfois multiples et intriquées. Elles peuvent contenir tous les éléments cités jusqu'alors en allant des conditions de recueil du sperme, aux expositions et facteurs de risques environnementaux, aux pathologies acquises ou congénitales des organes génitaux externes et internes, aux causes centrales ou systémiques, aux troubles sexuels etc... Parfois l'OATS sera idiopathique.

3- Etiologies de l'azoospermie:

L'azoospermie est retrouvée chez 5 à 15% des hommes en situation d'infertilité [60].

On la décompose en deux types:

A- azoospermie excrétoire ou obstructive :

Elle représente 35 à 40 % des azoospermies totales. Sur le plan biologique, le bilan endocrinien retrouve une FSH et une testostérone totale normales.

Plusieurs étiologies en sont à l'origine:

a- *L'agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD):*

On la retrouve chez 1 à 2% des patients en situation d'infertilité et chez 15 à 30% des patients porteurs d'une azoospermie excrétoire [61]. Il s'agit de la principale cause.

La palpation ne retrouve pas le canal déférent au sein du cordon spermatique lors de l'examen clinique. Les testicules sont normaux.

L'étude du sperme retrouve une absence totale de gamètes sur une hypospermie < 2 ml. Le pH est acide et les marqueurs épидидymaires sont effondrés.

L'échographie endo-rectale confirme le diagnostic devant l'absence d'ampoules déférentielles. Cette situation est très fréquente voire régulière chez les patients atteints de mucoviscidose (maladie conséquence d'une mutation du gène CFTR). Nombreux sont également les patients atteints d'une ABCD isolée porteurs d'une mutation de ce gène.

L'ABCD peut consister en une forme frustre ou une forme génitale de la mucoviscidose. C'est pourquoi il est important d'informer le couple sur les risques de transmission même s'il s'agit d'une pathologie autosomique récessive. Une consultation de génétique peut être proposée avant la conception voire un dépistage des mutations après (diagnostic préimplantatoire ou diagnostic prénatal) [61].

Le traitement de l'ABCD consiste en un prélèvement microchirurgical de spermatozoïdes sur la tête de l'épididyme afin de les utiliser en PMA.

b- *L'obstruction des canaux éjaculateurs:*

On retrouve de la même façon un faible volume d'éjaculat, un pH acide et une diminution très significative du taux de fructose. Quand elle est d'origine congénitale elle peut s'expliquer par des anomalies du canal de Wolff dans un contexte d'ABCD ou par la présence de kystes au niveau des canaux Müllériens[61].

c- *L'obstruction épидидymo-déférentielle post-infectieuse:*

Elle est consécutive d'une prostatite, d'une épидидymite, d'une infection à Chlamydia, tuberculose génitale, etc...Dans ce cas, une spermoculture peut être contributive.

d- *Les séquelles chirurgicales :*

L'obstruction des canaux déférentiels suite à une cure de hernie inguinale chez le petit enfant ou encore une obstruction des canaux éjaculateurs sur une chirurgie du col vésical, de la prostate, d'une ablation de kystes séminaux ou après une chirurgie d'imperforation anale.

B- azoospermie sécrétoire non obstructive :

Elle représente 60 à 65% des cas d'azoospermie. Dans une majorité des cas (40 à 50 %) elle sera idiopathique sans origine retrouvée. Parmi les étiologies moins fréquentes on distingue la cryptorchidie, la torsion testiculaire, les antécédents infectieux (orchite à germes banals ou sur virus ourlien). Enfin, elle peut s'intégrer dans un tableau d'hypogonadisme qui sera détaillé avec les étiologies endocriniennes.

4- Etiologies endocriniennes [62]:

A- L'hypogonadisme primaire (ou impubérisme) :

Il correspond à l'absence de signes pubertaires après 14 ans. L'adolescent affiche une taille accrue avec macroskélie. On note une absence des caractères sexuels primaires. Le volume testiculaire est inférieur à 4 ml avec une petite verge, un scrotum lisse rétracté et glabre, des épидидymes et une prostate non développés. Les caractères sexuels secondaires et tertiaires sont également effacés. Le patient est alors infertile par azoospermie sécrétoire.

B- L'hypogonadisme secondaire :

IL est marqué cliniquement par une hypotrophie testiculaire également, une raréfaction modérée de la pilosité et de la barbe, une gynécomastie, une diminution de la libido et de l'activité sexuelle. Les altérations spermatiques sont quasi constantes sur le spermogramme. Les perturbations biologiques endocriniennes sont variables et différentes en fonction du tableau clinique et de son étiologie :

a- L'hypogonadisme hypogonadotrope :

Il est symbolisé par une chute hormonale (testostérone totale, FSH, LH, inhibine B abaissées). L'origine est souvent centrale.

Parmi les étiologies on retrouve :

- les adénomes hypophysaires avec en autres l'adénome à prolactine.
- les tumeurs de la région hypothalamique (craniopharyngiome, germinome, gliome du chiasma).
- Les syndromes infiltratifs (sarcoïdose, hystiocytose, hémochromatose, tuberculose)
- Les anomalies congénitales (exemple du syndrome de Kallmann de Morsier).

b- L'hypogonadisme peut être hypergonadotrope :

Les marqueurs hormonaux (FSH et LH) sont alors majorés dans un contexte d'hypotestostéronémie.

Des causes acquises peuvent être retrouvées comme le DALA (déficit androgénique lié à l'âge) ou les antécédents infectieux, post-radiques, les lésions ischémiques postopératoires, les intoxications médicamenteuses etc.

Les étiologies congénitales comportent essentiellement des affections génétiques [62].

5- Etiologies génétiques:

A- Le syndrome de Klinefelter :

Il s'agit d'une anomalie chromosomique de nombre caractérisée par la présence d'un chromosome X supplémentaire dans un caryotype masculin.

C'est l'affection chromosomique sexuelle la plus fréquente avec une prévalence de 1/500 hommes. Le diagnostic se confirme par l'analyse cytogénétique. Il peut être suspecté en fonction des signes cliniques plus ou moins marqués. On pourra retrouver chez le petit enfant un hypospadias, un micropénis ou un retard psychomoteur. Chez le grand enfant, on pourra remarquer un retard de langage avec des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportement.

L'adolescence sera marquée par une puberté incomplète. L'adulte sera exploré pour une infertilité dans un contexte d'hypogonadisme [65].

B- Les microdélétions du chromosome Y :

Il s'agit d'une affection retrouvée chez 2 à 20 % des patients infertiles. Le chromosome Y est porteur de 15 à 20 gènes essentiels à la spermatogénèse (exemple des gènes DAZ ou RBM). Une microdélétion de ces gènes entraîne une oligospermie

sévère voire une azoospermie sécrétoire [63]. La recherche par biologie moléculaire de ces anomalies génétiques fait donc partie de l'exploration d'une infertilité masculine majeure et entre dans le cadre des protocoles préalables à l'AMP [64].

C- La mucoviscidose :

Comme citée précédemment essentiellement responsable d'une agénésie bilatérale des canaux déférents.

D- Les anomalies du récepteur aux androgènes (RA) :

Cette situation est suspectée dans le cadre d'une infertilité masculine étiquetée idiopathique, avec des concentrations hormonales normales, en dehors de toutes autres étiologies retrouvées. On peut alors mettre en évidence des mutations ponctuelles sur les exons du gène codant pour le RA (expansion du nombre de triplets CAG de l'exon 1) [66] responsables ainsi de son dysfonctionnement. Cependant, ce phénomène ne peut à lui seul expliquer toutes les situations d'infertilité idiopathique et se retrouve dans des proportions encore non définies.

X. TRAITEMENT (figure 19):

La démarche thérapeutique doit s'inscrire dans celle du couple et prendre en compte la fertilité féminine. Quelques infertilités masculines ont un traitement spécifique. Dans les autres cas, notamment les plus sévères, les progrès récents de l'assistance médicale à la procréation ont modifié le pronostic des infertilités masculines voire mixtes.

1- Traitements des étiologies curables :

L'objectif du traitement est de restaurer une fertilité spontanée en corrigeant les facteurs étiologiques curables avant de passer aux techniques de procréation médicalement assistée.

A- Traitement médicamenteux :

Une fois le diagnostic posé, le traitement médicamenteux est justifié dans les cas dont l'étiologie est potentiellement curable :

Hypogonadisme hypogonadotrope, hyperprolactinémie, diabète, infections spermatiques, etc.

Malheureusement, dans la majorité des cas, l'infertilité masculine reste idiopathique et une multitude de traitements empiriques a été tentée sans qu'aucun n'ait réellement montré d'effet satisfaisant :

a- Les traitements hormonaux :

Que ce soit par GnRH, hCG/humanmenopausalgonadotropin(HMG) FSH, androgènes ou bromocriptine, n'ont pas montré d'effet bénéfique dans le cas d'infertilités masculines idiopathiques.

b- les traitements non hormonaux :

Les antioxydants : Ils sont censés lutter contre les radicaux libres potentiellement délétères présents physiologiquement dans le liquide séminal. Qu'ils agissent des *folates, du zinc, du sélénium, du glutathion, des vitamines C et E*, aucun de ces composés n'entraîne une réelle amélioration des paramètres spermatiques. Il semblerait même qu'il y ait un effet délétère des antioxydants sur la qualité nucléaire des spermatozoïdes [67][68, 69].

La carnitine : présente physiologiquement à fortes concentrations dans l'épididyme, améliorerait la mobilité des spermatozoïdes, mais les études sont encore insuffisantes et les résultats contradictoires. [70]

B- Traitement chirurgical

La chirurgie permet de rétablir une continuité lors d'une obstruction acquise des voies excrétrices. Il s'agit le plus souvent de séquelles infectieuses ou inflammatoires.

a- La vasovasotomie :

Permet de rétablir la perméabilité des déférents après vasectomie à visée contraceptive ou après lésion iatrogène en général en région inguinale (cure de hernie lorsqu'elle n'a pas été réalisée dans l'enfance). Si les résultats sont souvent satisfaisants sur la perméabilité, ils sont plus aléatoires sur la fertilité et cela, d'autant que le délai entre la vasectomie et l'intervention de reperméabilisation est long.

b- L'anastomose épидидymo-déférentielle (Figures 14 A et B) [71]:

Permet l'anastomose entre déférent et épидидyme en amont d'un obstacle. Celui-ci est le plus souvent situé au niveau de la partie terminale de l'épididyme. L'indication est l'azoospermie par obstacle post infectieux.

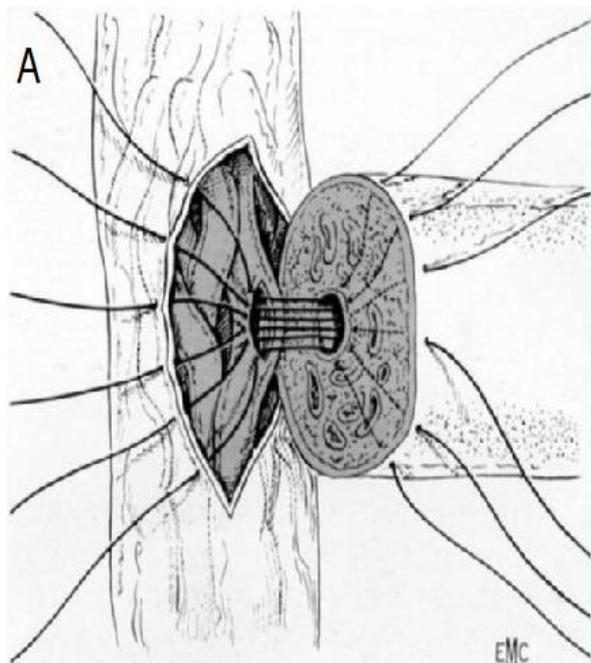


Figure 14 A: Anastomose épидидymodéferentielle latéroterminale (Owen modification). Suture originale prenant tout le déférent et se continuant dans la lumière épидидymaire et l'épaisseur du canalicule épидидymaire. 12 à 9 points 9.0 sont inversés.

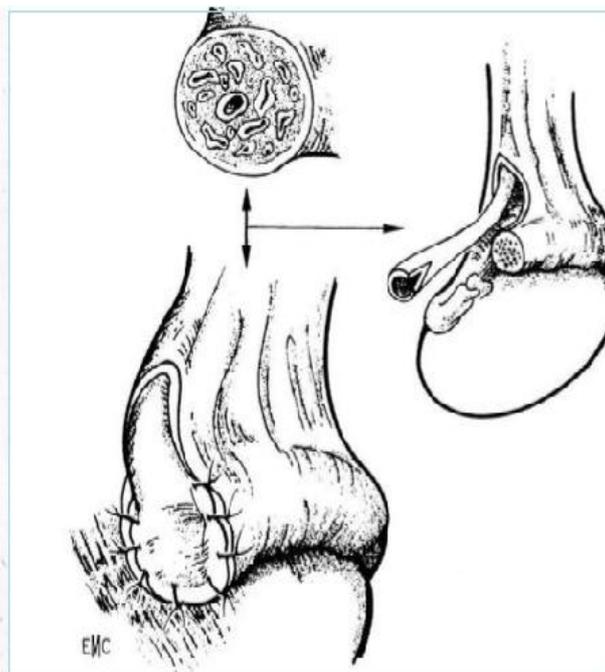


Figure 14 B: Anastomose épидидymodéferentielle terminolaterale avec refente du canal déférent.

c- La reperméabilisation des canaux éjaculateurs :

Réalisée par la résection de la partie distale des canaux éjaculateurs (verumontanum). L'indication est la sténose des canaux éjaculateurs, mais cela reste une étiologie rare.

d- La cure de la varicocèle clinique :

Peut être réalisée par sclérothérapie antégrade ou rétrograde, embolisation ou ligature chirurgicale. Si la varicocèle est infraclinique, le bénéfice thérapeutique n'est pas prouvé.

La spermatogenèse étant conservée dans ces pathologies, les nouvelles techniques d'AMP ont largement diminué les indications de ces traitements chirurgicaux en autorisant les fécondations in vitro à partir de spermatozoïdes prélevés directement dans les testicules ou les voies génitales excrétrices.

2- Aide médicale à la procréation

Elle a pour but de favoriser la rencontre des spermatozoïdes et des ovocytes en vue d'une fécondation in vivo ou in vitro.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées non seulement en fonction de la qualité spermatique, mais également en fonction du bilan de la partenaire. Elle ne peut donc se concevoir que dans une équipe multidisciplinaire clinicobiologique prenant en charge l'infertilité de couple.

Le choix de la technique d'AMP se fait en concertation avec le couple, le clinicien et le biologiste. Il dépend bien sûr du bilan d'infertilité des deux membres du couple, de l'âge de la partenaire, du délai d'infertilité. Si l'on s'en tient au versant masculin, le test de migration-survie (TMS) est l'examen de sperme obligatoire avant toute AMP.

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation incluent en théorie :

- Les inséminations artificielles :
 - Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC),
 - Insémination Artificielle avec sperme du Donneur (IAD), qui est interdite par l'islam.
- La Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon (FIV),
- L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ou ICSI (Intra-Cytoplasmic Spermatozoid Injection).

Le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) et la survie des spermatozoïdes à 24 heures vont conditionner le choix de la technique (Tableau 7).

Tableau 7 : Facteurs déterminant le type d'assistance médicale à la procréation[72]

	Facteurs féminins	Facteurs masculins
IIU	Infertilité à trompes saines	TMS positif
FIV	Stérilité tubaire	Sperme normal ou modérément altéré
ICSI	Infertilité ±	Sperme très altéré Biopsies chirurgicales

IIU : insémination intra-utérine ; FIV : fécondation in vitro ; ICSI : *intra cytoplasmic sperm injection* = injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ; TMS : test de migration survie.

A Inséminations artificielles :

L'insémination artificielle consiste à déposer des spermatozoïdes à l'intérieur des Voies génitales féminines, et donc faciliter la rencontre des gamètes masculins avec les gamètes féminins.

Deux techniques d'insémination artificielle existent:

a- Insémination intra-cervicale

Elle consiste à déposer des spermatozoïdes au niveau du col utérin. Les indications sont essentiellement d'origine masculine :

- troubles de l'éjaculation, impossibilité de rapports sexuels ;
- utilisation de sperme congelé avec des paillettes de bonne qualité.

Cette prise en charge s'adresse à des couples dont la femme est jeune (moins de 35 ans), présentant une bonne réserve ovarienne, une glaire correcte, des trompes perméables et des cycles ovulatoires. Elle est le plus souvent réalisée en cycle spontané avec soutien de la phase lutéale.

b- Insémination intra-utérine (IIU)(Figure 15)[73] :

Il s'agit, par rapport à la technique précédente de court-circuiter l'étape cervicale et ses possibles obstacles mécaniques, fonctionnels ou immunologiques et de rapprocher les gamètes mâles du lieu de fécondation.

Elle consiste à réaliser une migration sur un gradient de densité permettant une sélection des spermatozoïdes les plus féconds, puis transfert à l'intérieur de la cavité utérine à l'aide d'un cathéter adapté. Dans le cas du sperme congelé, un simple lavage du sperme est possible.

La stimulation de l'ovulation et le nombre de follicules recrutés sont fondamentaux.

L'idéal est de recruter 2 à 3 follicules pour avoir le meilleur taux de grossesse et le taux minimum de grossesses multiples qui est le principal risque de cette technique, l'idéal est donc de réaliser une stimulation paucifolliculaire.

La stimulation permet aussi de déterminer exactement le moment de l'ovulation et donc de programmer le moment de l'insémination (L'insémination devra être réalisée 36 à 37 heures après l'injection d'hCG provoquant l'ovulation, avec injection lente du sperme préparé suivie d'une dizaine de minutes de repos).

Si, au cours de la stimulation, on détecte plus de 4 follicules de 15 mm, on pratiquera une FIV.

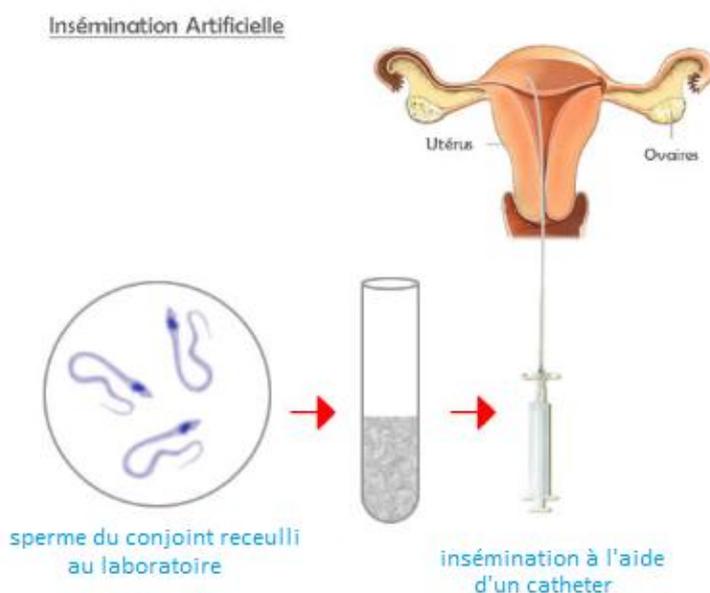


Fig 15: L'insémination intra-utérine (IIU)

Cette prise en charge s'adresse à des couples dont la femme est généralement âgée de moins de 38 ans, présentant une bonne réserve ovarienne, des trompes perméables et des cycles ovulatoires. Même si la principale indication est un test de Hühner négatif, les indications de cette technique sont mixtes, mais concernent les indications masculines.

On peut citer :

- les troubles de l'éjaculation ;
- les infertilités masculines modérées ou hypofertilités :

Le TMS est obligatoire avant d'entreprendre une IIU, il permet de connaître le nombre total de spermatozoïdes mobiles disponibles pour l'insémination: un nombre inférieur à 500000 oriente d'emblée vers une fécondation in vitro

(FIV). L'oligo-zoospermie modérée, tératozoospermie modérée et asthénozoospermie modérée corrigées par le TMS, peuvent faire appel à une IIU.

- les éjaculations rétrogrades ;
- l'utilisation de paillettes de sperme congelé de bonne qualité.

Les IIU peuvent également être proposées en cas d'infertilité inexplicée.

B Fécondation in vitro [74]

Elle consiste à mettre en présence in vitro, dans un milieu favorable à leur survie, des spermatozoïdes et des ovocytes pour obtenir des embryons qui sont ensuite transférés dans la cavité utérine. Cette technique nécessite une stimulation hormonale de la partenaire, avec ponction chirurgicale des ovocytes.

La technique peut être divisée en 4 étapes: obtention d'ovocytes matures, obtention de spermatozoïdes fécondants, mise en fécondation et culture embryonnaire, transfert embryonnaire (Figure 16)[74].

a- 1ère étape: obtention d'ovocytes matures [74] :

Cette étape s'effectue en deux temps: il faut d'abord stimuler l'ovulation de façon à permettre la croissance de plusieurs follicules, puis les ponctionner afin de recueillir le contenu de chacun de ces follicules.

La stimulation de l'ovulation suit un protocole hyper-ovulant, aussi elle doit se faire sous une surveillance stricte.

La ponction des follicules s'effectue juste avant l'ovulation, 36 heures après l'injection d'hCG. Elle est réalisée par voie endovaginale sous contrôle échographique, sous neuroleptanalgie, ou anesthésie locale, parfois sous anesthésie générale. Elle consiste, grâce au repérage échographique, à introduire successivement dans chaque follicule ovarien l'extrémité d'une fine aiguille pour en aspirer le contenu. Celui-ci est examiné grâce à une loupe binoculaire, les ovocytes repérés sont transférés dans une éprouvette contenant un milieu de culture adapté.

b- 2ème étape: obtention de spermatozoïdes féconds [74] :

Le recueil du sperme du conjoint se fait le jour de la ponction des ovocytes par masturbation, le recueil à domicile étant interdit par la loi. Une congélation préalable du sperme peut être prévue au cas où le conjoint présente des difficultés à se masturber (stress ...).

Quelque soit l'origine du sperme (frais ou auto-conservé), celui-ci est lavé, centrifugé afin de séparer les spermatozoïdes du liquide séminal, d'éliminer les débris cellulaires et les cellules rondes et de concentrer la suspension en spermatozoïdes mobiles et normaux aptes à féconder l'ovocyte.

c- 3ème étape: mise en fécondation et culture embryonnaire [74] :

Les ovocytes et les spermatozoïdes sélectionnés sont mis en contact dans un milieu de culture favorable à leur survie et conservés dans un incubateur à 37°C.

17 à 20 heures après l'insémination, la fécondation est contrôlée par l'observation des deux pronuclei au centre de l'ovocyte. Certaines anomalies de la fécondation peuvent être repérées comme la polyspermie (ovules présentant plus de deux pronuclei), tous les ovules ayant des défauts seront éliminés.

48 heures après, les embryons sont comptabilisés, analysés et évalués en grades selon des paramètres essentiellement morphologiques (nombre de blastomères, régularité, fragmentation) : seuls les embryons considérés comme normaux, à cellules régulières, ayant atteint le stade 2-4 cellules ou

5-6 cellules, seront retenus. Ils peuvent être dès lors transférés ou éventuellement congelés en vue d'un remplacement ultérieur.

d- 4^{ème} étape: transfert embryonnaire [74] :

Le transfert embryonnaire a lieu 2 à 3 jours après la ponction, il est effectué par voie vaginale à l'aide d'un cathéter très fin passant par l'orifice du col utérin jusque dans la cavité utérine. C'est une manœuvre indolore ne nécessitant pas d'anesthésie.

Le choix du nombre d'embryons à transférer dépend de plusieurs paramètres: âge de la patiente, nombre de tentatives, qualité embryonnaire et bien sûr le souhait du couple.

En règle générale 2 à 3 embryons sont transférés, ce nombre peut être augmenté à 4 chez les femmes de plus de 38 ans.

Le début de grossesse est diagnostiqué par un dosage de la hCG à partir du 12 jours suivant le transfert. Un dosage positif de hCG est contrôlé régulièrement jusqu'à la première échographie faite au bout de 4 à 5 semaines. Celle-ci détermine le nombre d'embryons implantés, leur siège (dans l'utérus ou en dehors), et leur vitalité (présence ou non d'activité cardiaque).

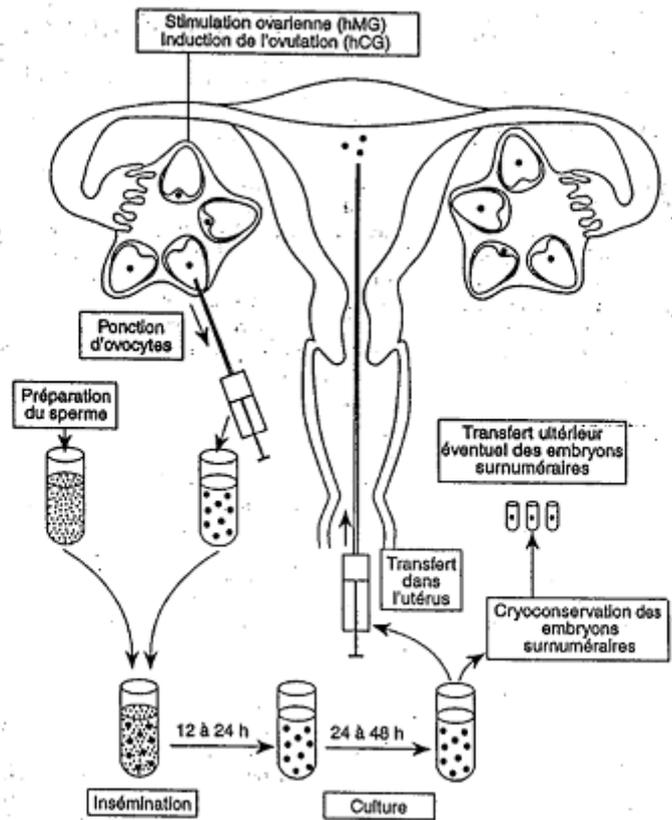


Figure 16 : Les étapes de la fécondation in vitro[74] :

Les indications masculines sont principalement :

- les infertilités permettant de récupérer plus de 500 000 spermatozoïdes mobiles après migration sur gradient de sélection ;
- l'utilisation de paillettes de sperme congelé de bonne qualité ;
- les échecs d'insémination ;
- les infertilités inexplicables.

Il y a cependant aujourd'hui peu de FIV réalisées pour indication masculine pure ; les équipes pluridisciplinaires optent plus facilement pour la technique d'ICSI.

C « Intra cytoplasmic sperm injection » ou injection intracytoplasmique de spermatozoïdes: (ICSI)[75]

Le traitement de l'infertilité masculine a connu un réel essor avec le développement de l'injection intracytoplasmique des spermatozoïdes ou ICSI qui a indéniablement constitué l'événement marquant de l'année 1992 quand Palermo et coll rapportent la première grossesse obtenue par l'injection d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (Palermo et coll 1992).

L'ICSI est une technique qui consiste à introduire *in vitro* un seul spermatozoïde à l'aide d'une micropipette dans un ovocyte pour obtenir un embryon qui est secondairement transféré dans la cavité utérine. Cela implique une stimulation hormonale préalable de la partenaire, avec ponction chirurgicale des ovocytes.

Cette technique est en fait une fécondation *in vitro* assistée proposée en cas d'infertilités masculines sévères portant sur l'un des paramètres du sperme (nombre de spermatozoïdes abaissé, mobilité altérée ou pourcentage de formes atypiques élevé) ou sur les trois paramètres (oligo-asthéo-térazoospermie : OAT) ; elle est proposée d'emblée pour moins de 0.5 million de spermatozoïdes progressifs au total après préparation ou bien pour plus de 0.5 million de spermatozoïdes progressifs avec morphologie altérée ou une survie anormale après préparation du sperme, selon un consensus publié sous l'égide de la Haute Autorité de Santé HAS en 2007 (HAS 2007).

Elle peut être réalisée avec sperme testiculaire, TESA (Testicular Sperm Aspiration), chez les hommes ayant une azoospermie sécrétoire ou avec sperme épидидymaire, MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration), en cas d'azoospermie excrétoire congénitale ou acquise.

Elle est aussi proposée en cas d'infertilité inexplicée, d'échecs de FIV répétés ou devant un âge maternel avancé (Van steirteghem et coll 1993, Palermo et coll 2000, Van der Westerlaken et coll 2005).

Le rapport de l'HAS met en évidence un recours de plus en plus important à cette technique puisqu'elle représente 22,3 % du total des FIV en 1995, 48,5 % en 2000, 53% en 2002 et 57% en 2004.

Cette technique représente environ 25 % des tentatives d'AMP en intraconjugales et 61 % des tentatives FIV/ICSI d'après le rapport de l'Agence de Biomédecine de 2007.

Les étapes d'induction de l'ovulation et le recueil des gamètes sont identiques à celles décrites lors de la FIV classique. Les ovocytes recueillis subissent deux étapes de décoronisation afin de dissocier les cellules du cumulus : la première chimique à l'aide de la Hyaluronidase, la seconde mécanique par aspiration refoulement dans une pipette en verre. Ensuite l'observation au microscope permet de noter le stade de maturité ovocytaire. Seuls les ovocytes matures ayant émis le 1^{er} globule polaire seront micro injectés, chacun par un seul spermatozoïde sélectionné à l'aide d'une pipette d'injection, l'ovocyte lui est maintenu par une pipette de contention (Hamamah S et coll 2004) (Figure 17)[75] .

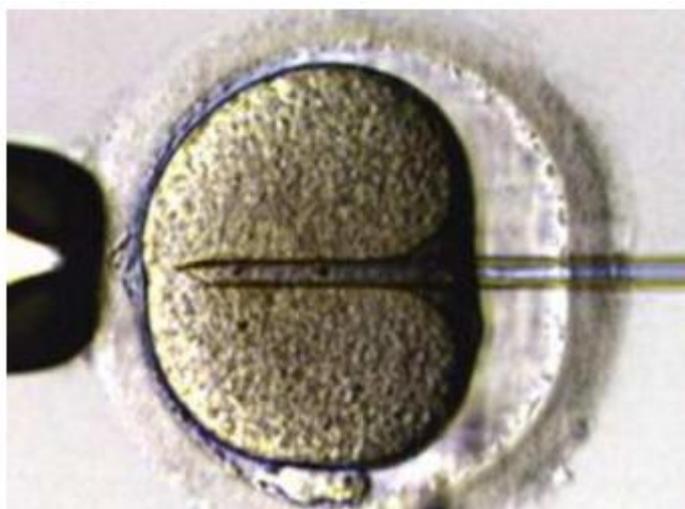


Figure 17 : Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire[75] :

La fécondation est observée 16 à 20h après par l'apparition des 2 PN ;48 ou 72h après la micro-injection 2 ou 3 embryons en moyenne seront transférés dans la cavité utérine (Figure 18).

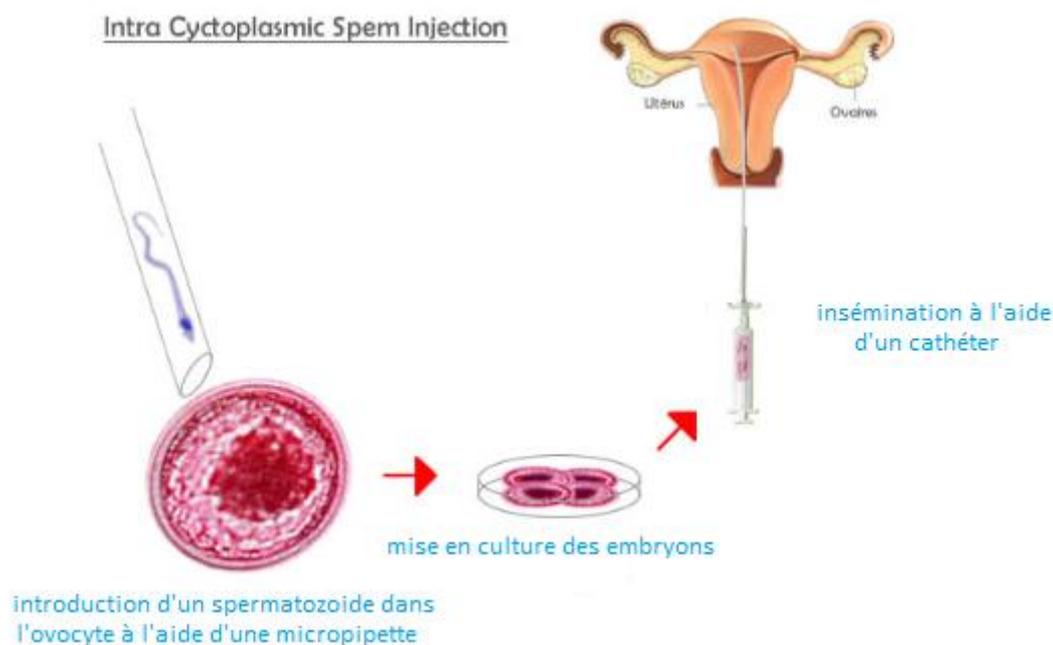


Figure 18 : Etapes de l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes: (ICSI)[73] :

Bien que l'ICSI présente une solution dans les cas d'insuffisance spermatique sévère, cette technique s'accompagne de risques génétiques: il est bien reconnu aujourd'hui que la fréquence d'anomalies chromosomiques est plus élevée chez les hommes présentant une hypofertilité (5% pour les hommes oligospermes, 10% pour les azoospermes). Aussi, avant toute ICSI, un caryotype est nécessaire, et un entretien avec le couple lui exposant les risques encourus est obligatoire.

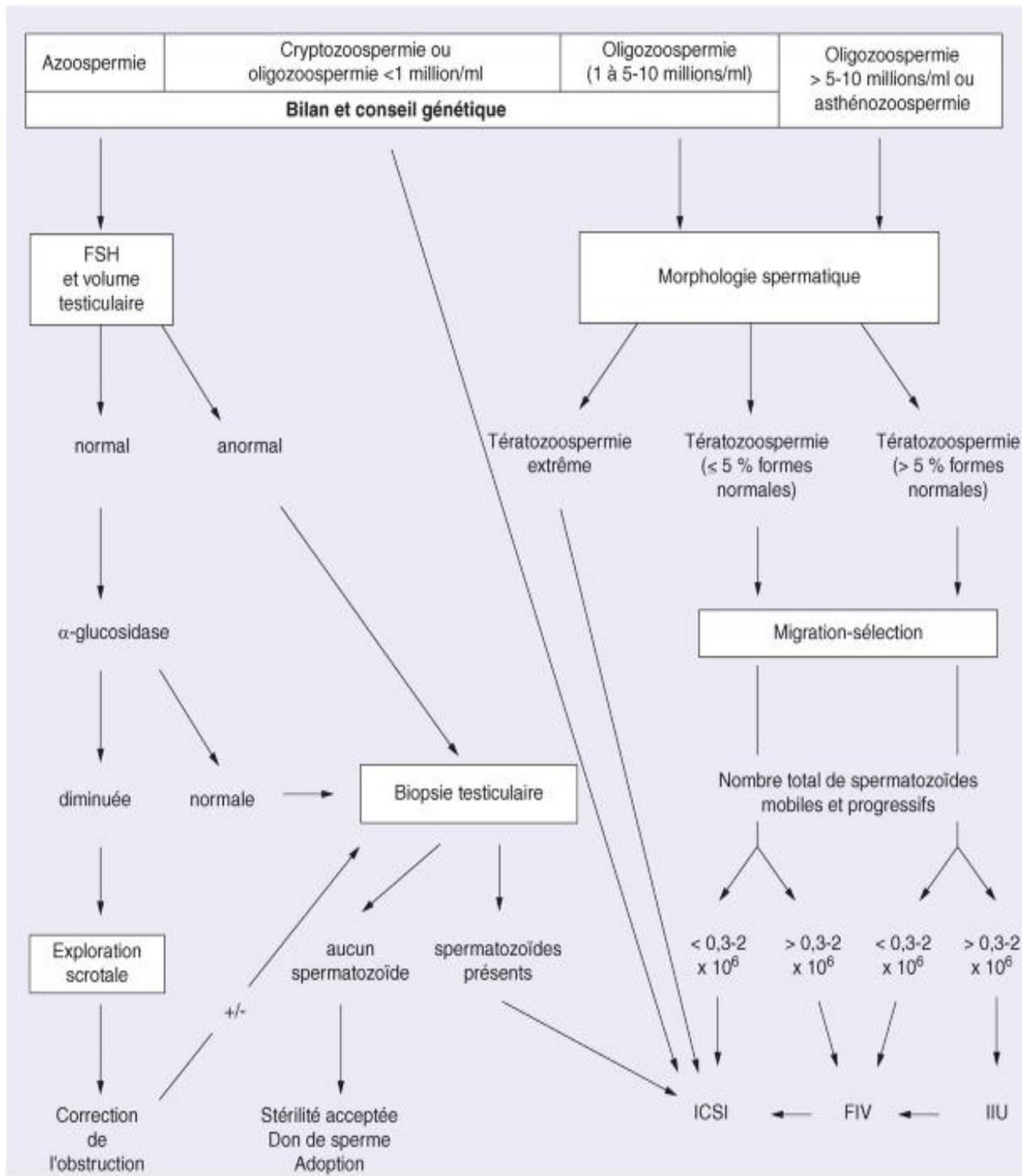


Figure 19 :Arbre décisionnel. Prise en charge schématisée des azoospermies et oligo-astheno-teratozoospermies « idiopathiques »(extrait et adapté de Rowe PJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge University Press, p.41). Tératozoospermie extrême : 0 % de formes normales et index de tératozoospermie supérieur à 1,7. FSH :folliclestimulating hormone ; IIU : insémination intra-utérine ; FIV : fécondation in vitro ; ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes[76] .

XI. CONCLUSION

L'infertilité du couple constitue de nos jours un réel problème de santé publique du fait de sa prévalence, de la généralisation de sa répartition et les difficultés inhérentes à sa prise en charge. Elle touche environ un couple sur sept en âge de procréer et dans approximativement 50 % des cas, il existe un facteur causal masculin, seul ou associé à un facteur féminin.

L'analyse des paramètres spermatiques est d'une importance capitale dans l'investigation initiale de la fertilité masculine et dans l'interprétation de ses capacités à procréer. Le spermogramme est l'examen de base, son interprétation doit être prudente car les résultats peuvent beaucoup varier d'une éjaculation à l'autre chez un même homme et peuvent être influencés par des facteurs de confusion comme l'âge et la durée d'abstinence sexuelle ayant précédé le recueil de sperme.

L'infertilité masculine peut être schématiquement caractérisée par trois types de situations : soit une altération de la formation et de la production des spermatozoïdes par le testicule, soit un déficit post testiculaire qui peut se manifester par des lésions des voies génitales ou une absence de maturation des spermatozoïdes. Enfin une perturbation de la fonction sexuelle peut empêcher au sperme d'accéder naturellement aux voies génitales féminines.

La prise en charge de l'homme infertile doit tenir compte de la multiplicité des causes d'infertilité possibles chez un même individu, et être adaptée à la fertilité de sa conjointe. Les traitements spécifiques de l'infertilité masculine sont dans la mesure du possible privilégiés, mais les techniques de micromanipulation des gamètes apportent souvent une solution aux formes les plus sévères.

Les conséquences à long terme des techniques de la PAM et notamment l'ICSI sur la descendance des couples infertiles doivent être évalué actuellement vu le grand nombre de données disponible à notre jour.

XII. REFERENCES :

- [1] : Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. WHO manuel for the standartised investigation, diagnosis and managment of the infertile male. Cambridge University Press ;
2000, p : 91.
- [2] : Comhaire F, Mahmoud À. Facteurs masculins des troubles de la fécondité. Approche basée sur le consensus du diagnostic et de la prise en charge standardisée de l'homme infécond.
1998 I-3-1-280.
- [3] : Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986 ; 1 : 111-5.
- [4] : Hubert J, Pascal V, Comier L, Gérard H. Exploration clinique et patraclinique du testicule. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-601-C, 1997, 15p.
- [5] : Sandor K. Embryologie et histologie de l'appareil génital. Département de biologie cellulaire et de morphologie, UNCIL, CH-1005 lausanne. Novembre 2009.
- [6] : Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. Endocr Rev 2013;34:725-52.
- [7] : CONSTANCIS P ; Appareil génital de l'homme. [http : //dr-constancis-urologue.fr/content/andrologue](http://dr-constancis-urologue.fr/content/andrologue)
- [8] : Marieb EN. Human anatomy and physiologie. Edisoncommunity college, holyoke communitycollege. Traduction de la 4ieme édition américaine par Jean- pierre artigau, France
bourdeault, 19991/0074/157.
- [9] : Ravel C, Berthaut I, Siffroi JP. Infertilité masculine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-nutrition, 10-032-E-10, 2009.

- [10] :Berkowitz JM (1995) Mummy was a fetus: motherhood and fetal ovarian transplantation. *J Med Ethics* 21:298-304
- [11] : Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Breart G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. *INSERM* 2005; U.149: 11-2, 48-8.
- [12] : Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J. La fertilité des couple en France. *BEH* 2012; 7-8-9: 87-90.
- [13] : Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. EAU Guidelines on male infertility. *EuropeanUrology* 2005; 48: 703-11.
- [14] : Huyghe E, Izard V, Rigot JM, Pariente JL, Tostain J, les membres d'andrologie de l'association française d'urologie (CCAFU). Evaluation de l'homme infertile: recommandations AFU 2007. *Progrès en urologie* 2008; 18: 95-101.
- [15]: WHO (2000) Manual for the standardised investigation and diagnostis of the infertile couple. Cambridge university press, Cambridge, pp. 60-61
- [16] : Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P (1995) Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 332:281-285
- [17] : Agarwal A, et al. *ReprodBiolEndocrinol* 2015; 13:37.
- [18] :Wagner L. Fertilité de l'homme vieillissant. *Progrès en urologie* 2004; 14: 577-82.
- [19] :Wagner L. Androgènes, vieillissement masculin et fertilité. *Progrès en urologie* 2004; 14: 769-75.
- [20] :Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the litterature. *Fertil. Steril* 2001; 75: 237-48.

- [21] :Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among the fertile men in Paris during the past 20 years. *N. Engl. J. Med* 1995; 335: 281-85.
- [22] :Mouchel T, Le Goffic R, Patard JJ, Samson M. Le virus ourlien et l'orchite: vers une approche physiopathologique. *Progrès en urologie* 2002; 12: 124-28.
- Nguyen E, Bouyssou A, Lassau F, Basselier B, Sednaoui P, Gallay A. Progression
- [23] :importante des infections à gonocoques en France: données des réseaux Rénago et RésIST au 31 décembre 2009. *BEH* 2011; 26-27-28: 301-04.
- [24] Goulet V, Laurent E, Semaille C. Augmentation du dépistage et des diagnostics d'infections à *Chlamydia Trachomatis* en France: analyse des données Rénachla 2007-2009. *BEH* 2011; 26-27-28: 316-20.
- [25] Bouyssou A, Janiel M, Dupin N et al. La syphilis en France: analyse des données de surveillance sur 10 ans, 2000-2009. *BEH* 2011; 26-27-28: 295-98.
- [26] WHO World Health organization. Sexually Transmitted Diseases. Hesperes simplex type 2. [Who.int/](http://who.int/) 2013
- [27] Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F. hyperthermie scrotale et infécondité masculine. *Progrès en urologie* 1992; 2: 31-6.
- [28] Garlantézec R, Multigner L. Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur: revue de la littérature récente. *BEH* 2012; 7-8-9: 119-23.
- [29] Sallmén M, Liesivuori J, Taskinen H, Lindbohm ML et al. Time to pregnancy among the wives of finish greenhouseworkers. *Scand J Environ Health* 2003; 29:85-93.

- [30] Sepaniak S, Forge T, Fontaine B et al. Impact négatif du tabac sur la fertilité masculine: des spermatozoïdes à la descendance. *J GynecolObstetBiolReprod* 2004; 33 : 384-90.
- [31] : Walschaerts M, Bujan L, Mieusset R, Thonneau P. Fertilité et cancer du testicule: une revue de littérature. *BEH* 2012; 7-8-9-: 110-14.
- [32] : Haddad O, Leroy X, Lemaitre L, Biserte J, Rigot JM. Infertilité et tumeur du testicule: à propos de 25 patients. *Progrès en urologie* 2005; 15: 1096-1100.
- [33] : Huyghe E, Nohra J, Vezzozi D et al. Fertilité avant et après traitement des patients présentant une tumeur à cellule de Leydig. *Progrès en urologie* 2007; 17: 841-45.
- [34] : Baker JA, Buck GM, Vena JE, Moysich KB. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 295-9.
- [35]: Hansen PV, Glavind K, Panduro J, Pedersen M. Paternity in patients with testicular germ cellcancer: pretratement and post-treatment findings. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1385-89.
- [36] : Mottet N. Cancer du testicule et fertilité masculine. *Progrès en urologie* 2000; 10: 193-99.
- [37] : Huyghe E, Matsuda T, Daudin M et al. Fertility after testicular cancer treatment results of a large multicenter study. *Cancer* 2004; 1000: 732-7.
- [38] : Jarow J, Sigman M, Kolettis P et al. The optimal evaluation of the infertile male: Best practice statement revised. *American Urological Association* 2010: 1-33.
- [39] : Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, StaermanF. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A, 2007*
- [40] : Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, Selice R, ForestaC. Hormonal and genetic control of testicular descent. *Reprod Biomed Online* 2007 ; 15 :659-65.

- [41] : Wharton IP, Chaudhry AH, French ME. A case of mumps epididymitis. *Lancet* 2006; 367 :702.
- [42] : WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed.
WHO Press, 2010 ; p : 28,131.
- [43] : Ravel C, Berthaut I, Siffroi JP. Infertilité masculine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [44] : Zineb Mansouri; Zineddine Ala Othmani infertilité masculine *A propos de 311 consultants au niveau du laboratoire de cytogénétique et de biologie de la reproduction - CHU bn Rochd Annaba*
- [45] : Jockenhove E, Male hypogonadism. *Uni-Med Science* 2004, p : 188.
- [46] : Haidi G, Schuppe HC. Analyse cytomorphologique du sperme .Outils diagnostic. 1998 ; II-3-3-395.
- [47] Marcelli F, Robin G, Rigot JM. Prise en charge de l'infertilité masculine. *Progrès en urologie* 2009; 19: 260-4.
- [48] Schlosser J, Nakib i, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine: bilan. *Progrès en urologie* 2006; 40: 349-54.
- [49] Grizard G, Jimenez C. Les examens du sperme dans l'exploration de la fertilité. *progrès en urologie* 1997; 7: 496-504.
- [50] Peers MC. Analyse du Sperme. Tests fonctionnels. Faculté de Médecine Lille 2 DU d'Andrologie 2011.
- [51] Bourcignaux N, Christin-Maitre S. Dosages hormonaux chez l'homme infertile. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2008; 36: 551-56.
- [52] Free and Bioavailable Testosterone Calculator. International Society for the Study of Aging Male (ISSAM) <http://www.issam.ch/freetesto.htm>

- [53] Goullet E, Rigot JM, Blois N, Lemaitre L, Mazeman E. Intérêt de l'échographie scrotale systématique dans la prise en charge de l'homme infertile: étude prospective de 609 cas. Progrès en urologie 2000; 10: 78-82.
- [54] Bourrouillou G, Bujan L, Calvas p, Colombies P, Mansat A, Pontonnier F. Place et apports du caryotype en infertilité masculine. Progrès en urologie 1992; 2: 185-91.
- [55] Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. EAU Guidelines on male infertility. European Urology 2005; 48: 703-11.
- [56] Huyghe E, Izard V, Rigot JM, Pariente JL, Tostain J, les membres d'andrologie de l'association française d'urologie (CCAFU). Evaluation de l'homme infertile: recommandations AFU 2007. Progrès en urologie 2008; 18: 95-101.
- [57] : Nevoux P, Robin G, Gonheim T, Boitrelle F, Rigot J-M, Marcelli F. Varicocèle et infertilité: mythe ou réalité ?. Progrès en urologie 2009; 19: 126-30.
- [58] : Wagner L, Tostain J. Varicocèle et infertilité masculine: Recommandation Comité Andrologie - AFU 2006. Progrès en urologie 2007; 17: 12-7.
- [59] : rasivoravong J. Place du médecin généraliste dans la prise en charge de la varicocèle. A propos de 60 cas traités par embolisation au CHRU de Lille. Thèse pour le diplôme d'état de médecine générale 2011; 182: 16-9.
- [60] : Coat C, Perrin A, Talagas M et al. Azoospermie: prise en charge et résultats. A propos de 90 cas. Progrès en urologie 2011; 21: 946-54.
- [61] : Fontaine E, Jardin A. Anomalies des organes génitaux internes masculins et retentissement sur la fertilité. Progrès en urologie 2001; 11: 723-32.
- [62] : Robin G; Hypogonadisme masculin. Andrologie-Médecine de la reproduction CHRU Lille 2011.

- [63] : Wallerand H, Bernardini S, Chabannes E, Bittard H. Infertilité masculine de cause génétique et biologie moléculaire. *Progrès en urologie* 2003; 13: 560-63.
- [64] : HAS. Recherche des microdélétions de chromosome Y. HAS 2006.
- [65] : Isozaki J, Graham JM. Klinefeltersyndrom and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006; 42: 1172-86.
- [66] : Wallerand H, Chabannes E, Bittard H. Infertilité masculine et récepteur aux androgènes. *Progrès en urologie* 2001; 11: 610-20.
- [67] : Ebisch IM, Pierik FH, DE Jong FH, Thomas CM, Steegers-Theunissen RP. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl* 2006; 29: 339-45.
- [68] Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol* 2006; 176: 1307-12.
- [69] Ménézès YJ, Hazout A, Panteix G, Robert F, Rollet J, Cohen-Bacrie P, et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 418-21.
- [70] Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004; 81: 1578-84.
- [71] : Chirurgie de la stérilité masculine EMC Techniques chirurgicales - Urologie [41-440]
- [72] : C. Ravel, I. Berthaut, J.-P. Siffroi Infertilités masculines 10-032-E-10

- [73] : Samira Romdhane. Les nouvelles technologies de l'assistance médicale à la procréation (amp) et la qualité des gamètes et deembryons : évaluation de l'épigénome
- [74] : OLIVENNESF., HAZOUT A, FRYDMANNR Assistance médicale à la procréation Paris: masson, 1997.-179p. (collection abrégés)
- [75] : Epelboin S. : Les enfants de l'ICSI. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2007 Dec;36(S3):109-113.
- [76] : J. Schlosser, I. Nakib, F. Carré-Pigeon, F. Staermannfertilité masculine : stratégie de la prise en charge.