



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 195/17

INFERTILITÉ MASCULINE : PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE (À PROPOS DE 123 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/10/2017

PAR

M. EL HAJJAMI Houssein

Né le 22 Juin 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Infertilité masculine - Varicocèle - Spermogramme - Caryotype - Aide médical à la procréation

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN..... Professeur d'Urologie	PRESIDENT
M. TAZI MOHAMMED FADL..... Professeur agrégé d'Urologie	RAPPORTEUR
M. EL AMMARI JALAL EDDINE..... Professeur agrégé d'Urologie	JUGES
M. MELLAS SOUFIANE Professeur agrégé d'Anatomie	
M. AHSAINI MUSTAPHA Professeur assistant d'Urologie	MEMBRE ASSOCIÉ

LISTE DES ABREVIATIONS :

ABCD	: Agénésies bilatérale des canaux déférents
ABP	: androgen binding protein
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
AFU	: Association française d'urologie.
AMH	: Hormone anti-müllerienne.
AZF	: Azoospermie factor
CAMs	: cell adhesion molecules
CFTR	: CysticFibrosisTransmembrane Conductance Regulator.
CGP	: cellules germinales primordiales.
cGy	: Centigray
CMF	: Collège marocain d'infertilité
DHT	: Dihydrotestotérone.
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines.
EGF	: epidermal growth factor
ENP	: Enquête nationale périnatale
FGF	: fibroblast growth factor
FIV	: La Fécondation In Vitro Et Transfert d'Embryon.
FSH	: follicle stimulating hormone.
Gn-RH	: Realision - hormone
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope humaine
HHA	: hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis
HHC	: hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux
HSV	: virus Herpès Simplex
IAC	: Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint.

IAD	: Insémination Artificielle avec sperme du Donneur.
ICSI	: L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes
IGF	: insulin like growth factor.
IUI	: Insemination intra-utérine
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle-
INSL3	: Insuline like proteïne 3.
IST	: infections sexuellement transmissibles
LH	: luteinizing hormone.
LRP	: liver regulating protein
MIS	: müllerian inhibiting substance.
NGF	: nerve growth factor
OA	: oligo-asthénospermie
OAT	: Oligo-Asthéno-Tératospermie
OATS	: Oligo-asthéno-tératospermie.
OMS	: Organisation mondial de la santé.
PCR	: Polymerase chain reaction
RIA	: Radio Immuno Assay
SAMs	: substrate adhesion molecules
SHBG	: Sex Hormone Binding Globulin.
SPZ	: Spermatozoïde
TDF	: Testis determining Factor.
TGF	: transforming growth factor
TMS	: Test de migration survie

LISTE DES FIGURES :

- Figure 1 : Embryon de 4 semaines.
- Figure 2 : Embryon à la cinquième semaine.
- Figure 3 : Schéma de transformation des crêtes génitales en testicules à la septième semaine.
- Figure 4 : Voies génitales masculines différenciées au troisième mois.
- Figure 5 : Différenciation des organes sexuels externes.
- Figure 6 : Système génitale de l'homme.
- Figure 7 : Vue cadavérique de bourse disséquée
- Figure 8 : vue antérieure des deux testicules.
- Figure 9 : coupe longitudinale du testicule.
- Figure 10 : Vue latérale du testicule et de l'épididyme après ouverture du scrotum.
- Figure 11 : Vue sagittale de la prostate et des organes au contact de la glande.
- Figure 12 : Vue cadavérique de la verge disséquée.
- Figure 13 : Les organes génitaux annexes mâles.
- Figure 14 : Schéma montrant la structure du tube séminifère.
- Figure 15 : Les étapes de la spermatogénèse.
- Figure 16 : Les étapes de la spermiogénèse.
- Figure 17 : Résumé des différentes actions tissulaires et fonctionnelles des androgènes chez l'homme.
- Figure 18 : La régulation hormonale de la spermatogénèse.
- Figure 19 : Régulation paracrine intra testiculaire.
- Figure 20 : Risque de l'infertilité en rapport avec l'âge maternel et paternel.
- Figure 21 : Modifications testiculaires endocrines et exocrines liées au vieillissement.

Figure 22 : Mécanismes physiopathologiques menant à l'infertilité en cas d'antécédent de cryptorchidie.

Figure 23 : Morphologie normale du spermatozoïde.

Figure 24 : Les anomalies morphologiques selon la classification de David modifiée.

Figure 25 : les anomalies morphologiques des spermatozoïdes selon la classification de Kruger.

Figure 26 : Vision schématisée du chromosome Y avec les régions AZF.

Figure 27 : Les différentes étapes schématisées d'une insémination intra-utérine.

Figure 28 : Schéma représentant la rencontre des gamètes en FIV classique.

Figure 29 : Schéma représentant les étapes de la fécondation in vitro.

Figure 30 : Les différentes étapes d'une injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes.

Figure 31 : Distribution des patients par tranche d'âge en années.

Figure 32 : Distribution des patients selon la durée de l'infertilité.

Figure 33 : Distribution des patients selon les anomalies retrouvées à l'examen clinique.

Figure 34 : Distribution des patients selon le profil spermiologique.

Figure 35 : Distribution des patients selon la numération de spermatozoïdes/ml chez les patients porteurs de varicocèle.

Figure 36 : Distribution des patients selon les résultats de l'échographie doppler du contenu scrotal.

Figure 37 : Distribution des patients selon l'étiologie.

Figure 38 : Comparaison des résultats du bilan hormonal de notre étude avec les résultats de l'étude de D. Moussa et Al.

Figure 39 : Caryotype d'un patient de notre série atteint de syndrome de klinefelter 47,XXY [182].

Figure 40 : Caryotype partiel d'un patient de notre série atteint de syndrome de Klinefelter mos46,XX/47,XXY

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Anomalies les plus fréquentes liées à la varicocèle.
- Tableau 2 : Spermogramme selon les normes de l'OMS et anomalies associées.
- Tableau 3 : Les critères stricts de Tygerberg pour les spermatozoïdes de morphologie normale.
- Tableau 4 : Diagnostic étiologique devant un bilan hormonal anormal.
- Tableau 5 : Étiologies des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et acquis responsables d'infertilité par atteinte pré-testiculaire.
- Tableau 6 : Etiologies des infertilités masculines par anomalie testiculaire d'origine chromosomique, génétique ou lésionnelle.
- Tableau 7 : Etiologies des infertilités masculines par anomalie post-testiculaire.
- Tableau 8 : Facteurs déterminant le type d'assistance médicale à la procréation
- Tableau 9 : Répartition des cas pathologiques selon le type d'infertilité.
- Tableau 10 : Distribution des cas en fonction de l'exposition professionnelle.
- Tableau 11 : Répartition des antécédents chez les patients.
- Tableau 12 : Profil hormonal de notre série.
- Tableau 13 : Distribution des patients en fonction des résultats du caryotype.
- Tableau 14 : Comparaison de nos résultats avec ceux d'autres études concernant le type d'infertilité.
- Tableau 15 : Comparaison de nos résultats avec les résultats d'autres études.
- Tableau 16 : Comparaison des résultats du spermogramme de notre étude avec les résultats de l'étude de Bafoussam.

PLAN

INTRODUCTION	10
DEFINITIONS	13
RAPPELS	15
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :	15
1. Facteurs de détermination du sexe	16
2. Formation des gonades chez le Fœtus.....	17
3. Apparition des voies génitales	20
4. Apparition des organes génitaux externes....	21
RAPPEL ANATOMIQUE :	22
1. Généralités.....	22
2. Testicules.....	24
3. Organes génitaux annexes	26
4. Organes génitaux externes.....	35
RAPPEL HISTO-PHYSIOLOGIQUE :	37
1. Histologie et fonctions des testicules.....	37
2. Régulation de la spermatogenèse	48
EPIDEMIOLOGIE	52
FACTEURS DE RISQUE DE L'INFERTILITE MASCULINE :	55
1. Âge	56
2. Malformations anatomiques	59
3. Infections et antécédents infectieux	64
4. Expositions	68
5. Alcool et drogues	70
6. Cancer du testicule et ses traitements.....	71
7. Traumatismes	73
8. Médicaments	73

9. Antécédents familiaux d'infertilité	74
10. Autres facteurs de risques	74
DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :	75
1. Interrogatoire du partenaire de sexe masculin	76
2. Examen clinique	79
3. Bilan d'exploration de la fonction de reproduction masculine	81
ETIOLOGIES DE L'INFERTILITE MASCULINE	107
1. Causes pré-testiculaires	108
2. Causes testiculaires.....	111
3. Causes post-testiculaires	115
TRAITEMENT :.....	119
1. Traitement des étiologies curables.	120
2. Aide médicale à la procréation.....	123
MATERIEL ET METHODES :	134
1. Population étudiée.	135
2. Recueil des données.....	135
3. Type d'étude	137
RESULTATS :	138
1. Âge.....	139
2. Type et durée d'évolution de l'infertilité.	140
3. Statut matrimonial.....	141
4. Habitudes toxiques.	141
5. Exposition professionnelle.....	142
6. Paramètres cliniques.	143
7. Paramètres paracliniques.....	145
8. Étiologies.	151

DISCUSSION	153
1. Données épidémiologiques générales	154
2. Données démographiques	155
CONCLUSION.....	173
RESUMES	176
ANNEXES	183
BIBLIOGRAPHIE	185

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité est définie par l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés [1]. Elle touche environ 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (Le Goff et al., 2008). Elle 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.

C'est une affection qui a des répercussions morales assez complexes respectivement sur l'individu, la famille, et la société notamment en ce qui concerne le dynamisme conjugal, surtout dans notre contexte, où la procréation est l'un des buts principaux du mariage. Cependant, la non procréation demeure l'une des causes principales de divorce au Maroc, malgré les progrès récents dans le diagnostic précoce et la prise en charge des couples infertiles.

Dans notre société, on attribue encore volontiers l'infertilité du couple au genre féminin, alors que les connaissances actuelles incriminent également l'homme. Lorsqu'un couple n'arrive pas à concevoir, c'est la femme qui subit en premier lieu la majeure partie des investigations, elle est même parfois traitée avant que son partenaire ne soit évalué. Il est donc capital de conjuguer les efforts entre fondamentalistes et cliniciens (urologue, gynécologue, endocrinologue et médecin généraliste) pour proposer un schéma de prise en charge globale adapté permettant, d'un côté, de faire un diagnostic précis et d'un autre, d'ouvrir la voie à un volet thérapeutique adéquat.

Dans environ un tiers des cas, l'infertilité du couple est d'origine masculine [2], cette proportion reste probablement sous-estimée par manque de dépistage et/ou de diagnostic malgré une accessibilité ainsi qu'une facilité de la réalisation du bilan spermatique qui constitue la pierre angulaire de l'exploration de l'infertilité

masculine et dont les principaux paramètres à étudier sont la concentration, la mobilité et la morphologie spermatiques.

Un homme des années 2000 produit deux fois moins de spermatozoïdes que son homologue de la génération précédente à un rythme effréné (diminution de 2% par an). On constate aussi une augmentation des cas de non descente testiculaire, des cancers des testicules et des malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin (Salma R et al, 2006). Dans ce contexte, les scientifiques cherchent à déterminer la part de responsabilité revenant aux évolutions démographiques, aux techniques médicales de diagnostic, au mode de vie, à la génétique et aux facteurs environnementaux.

L'analyse cyto-morphologique du sperme revêt une grande importance dans l'exploration de l'infertilité masculine tant sur le plan diagnostic 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 de l'infertilité masculine liée aux anomalies morphologiques des spermatozoïdes dans l'étude de la reproduction humaine et des difficultés qu'elle rencontre.

À travers une étude épidémiologique, rétrospective et descriptive de 123 cas d'infertilité masculine vus en consultation urologique au sein du CHU Hassan II entre janvier 2013 et décembre 2016, l'objectif général de notre travail était d'étudier les aspects épidémiologique et clinique de cette affection. Les objectifs spécifiques étaient de déterminer les étiologies de la stérilité masculine, étudier les différents facteurs de risque affaiblissant les paramètres spermatiques ainsi que déterminer la fréquence des différentes anomalies du spermogramme.

DEFINITIONS

La fécondance : qualifie l'aptitude d'un gamète mâle à fusionner avec un gamète femelle. Il n'existe pas de degré de fécondance, la cellule est apte ou inapte.

L'infécondité est l'impossibilité pour un couple d'obtenir une fécondation et donc de débiter une grossesse.

La fertilité : Elle désigne l'aptitude d'un couple à procréer. Elle est variable d'un couple à l'autre.

L'infertilité : 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 [3].

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 [3].

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 déconception ».

La stérilité masculine est définie par l'incapacité totale et définitive de concevoir, à cause d'une étiologie évidente et non curable d'infertilité comme l'orchidectomie bilatérale par exemple, la notion de stérilité a changé depuis la possibilité de recueil des spermatozoïdes intra-testiculaires et intra-épididymaire[2].

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.

RAPPELS

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

1. Facteurs de détermination du sexe [4, 5, 6].

Chez l'homme, les facteurs génétiques et hormonaux influent sur la détermination du sexe chez le fœtus au cours du premier trimestre. Le génotype est responsable de l'apparition des caractères sexuels primaires que sont les testicules. On sait depuis longtemps que la détermination du sexe dépend du chromosome Y. Cependant, en 1985, le facteur de déterminisme sexuel Testis Determining Factor ou TDF encode par le gène SRY situé sur le chromosome Y a été découvert. Il provoque l'induction de la différenciation male des cellules somatiques de la gonade en cellules de Sertoli.

Les facteurs hormonaux permettent l'aiguillage de la différenciation sexuelle dans le sens masculin. La différenciation du tractus génital male est beaucoup plus dépendante de la production d'hormones que celui de la femme.

Durant le développement embryonnaire, l'activité hormonale commence dès la sixième semaine avec la sécrétion, par les cellules de Leydig, de testostérone responsable de la différenciation sexuelle des ébauches de l'appareil génital. Vers la septième semaine, l'Hormone Anti-Müllerienne (AMH), sécrétée par les cordons séminifères et les cellules de Sertoli, induit la régression des canaux de Müller faisant partie intégrante de l'appareil sexuel féminin. Le stade de la différenciation sexuelle est alors terminé.

2. Formation des gonades chez le fœtus [4].

La différenciation sexuelle se fait par étape successive avec, selon leur chronologie d'apparition, la formation de gonades puis celle des voies génitales et enfin, la mise en place des organes génitaux externes. La formation de gonades résulte de l'interaction entre les cellules germinales primordiales et les crêtes génitales. Ces dernières, d'origine mésodermique (feuillet primitif), donneront les cellules de Sertoli. Les cellules germinales primordiales sont l'origine commune des spermatozoïdes et des ovules. Elles proviennent de la différenciation de l'ectoderme primaire (épiblaste) du fœtus à la deuxième semaine et sont donc, comme toutes les cellules du corps, diploïdes. À la troisième semaine, elles vont migrer par des mouvements amiboïdes jusque dans la paroi de la vésicule vitelline et se disposer de manière extra embryonnaire (Figure 1).

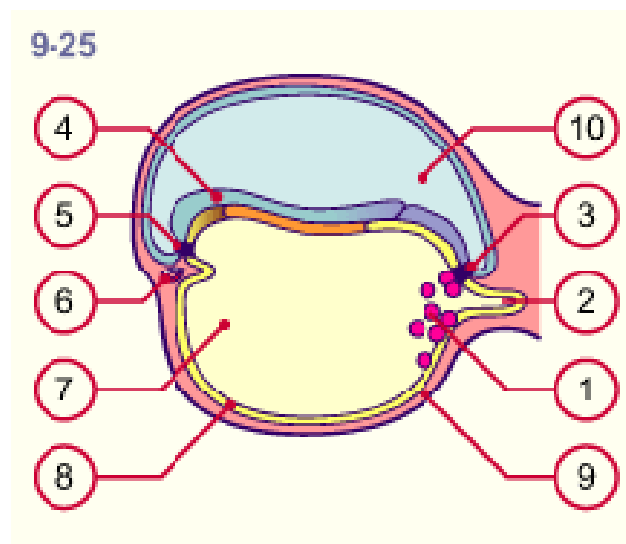


Figure 1 : Embryon de quatre semaines [7].

1. Cellules germinales primordiales ; 2. Allantoïde ; 3. Intestin postérieur ; 4. Ectoderme ; 5. Intestin antérieur ; 6. Ebauche cardiaque ; 7. Vésicule vitelline secondaire ; 8. Endoderme ; 9. Mésoderme ; 10. Cavité amniotique.

Aidées par la flexion crânio-caudale et la plicature latérale de l'embryon, les cellules germinales primordiales vont migrer, entre la quatrième et la sixième semaine, pour coloniser les crêtes génitales. Les cellules germinales primordiales se multiplient tout au long de la migration. A ce stade, l'embryon n'a pas encore de sexe (Figure 2).

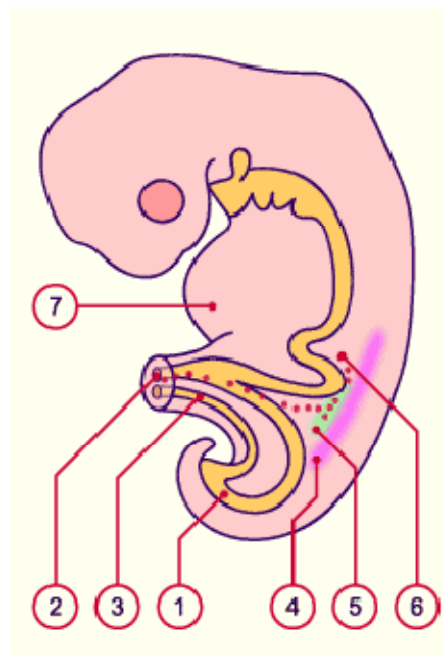


Figure 2 : Embryon à la cinquième semaine [7].

1. Intestin postérieur ; 2. Canal vitellin ; 3. Allantoïde ; 4. Crête néphrotique primitive ; 5. Crête génitale ; 6. Cellules germinales primordiales ; 7. Eminence cardiaque.

A la septième semaine, la différenciation sexuelle commence avec l'activation du TDF. Les cellules des crêtes génitales devenues les cordons primitifs, vont devenir les cellules de Sertoli qui formeront les futurs tubes séminifères à la puberté, eux même en contact avec le conduit néphrotique qui va devenir le canal déférent (Figure 3).

La gamétogenèse va commencer avec l'apparition des premiers gamètes. Leur cycle va rester bloqué avant une entrée en deuxième division de méiose, qui se

terminera à la puberté. Puis l'hormone anti-müllérienne, produite par les cellules de Sertoli, va faire régresser les canaux de Muller (organes génitaux de type féminin) et ainsi permettre la différenciation des cellules de Leydig. La testostérone va être sécrétée pendant la vie intra-utérine pour permettre la mise en place testiculaire puis s'arrête à la naissance pour ne reprendre qu'à la puberté avec la formation de spermatozoïdes. Au même moment, une couche de tissu fibreux dense constituant la capsule testiculaire va recouvrir la surface de la gonade et former l'albuginée. Les gonades vont alors s'arrondir, s'individualiser et descendre progressivement dans leur loge définitive que sont les bourses entre le troisième mois et la fin de la grossesse. Ce processus est régulé par les androgènes et par l'insuline Like protéine 3 (INSL3).

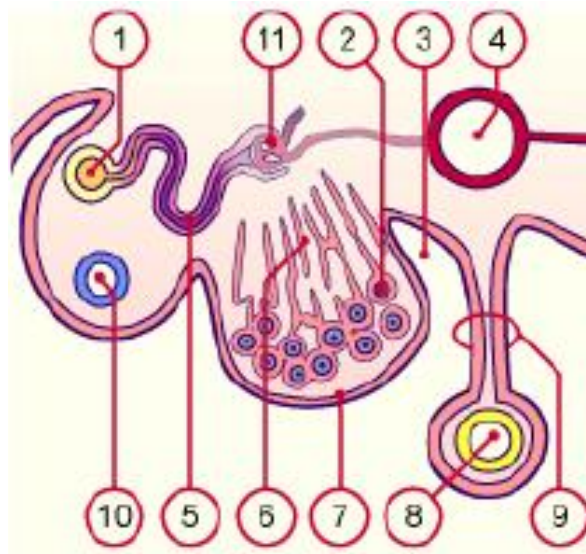


Figure 3 : Schéma de transformation des crêtes génitales en testicules à la septième semaine [7].

1. Conduit méso-néphrotique (Wolff), 2. Cellules germinales primordiales, 3. Cavité péritonéale, 4. Aorte, 5. Tubule méso-néphrotique, 6. Cordons sexuels, 7. Epithélium coelomique, 8. Intestin, 9. Mésentère dorsal, 10. Ebauche du conduit para méso-néphrotique (Müller), 11. Régression des néphrons méso-néphrotiques.

3. Apparition des voies génitales [7].

Lors du stade embryonnaire indifférencié chez les mammifères, il y a formation des canaux de Wolff et de Müller. La différenciation sexuelle dans le sens masculin va avoir lieu avec la régression des canaux de Muller sous l'action de l'AMH et le développement ainsi que la différenciation des canaux de Wolff dès la huitième semaine sous l'action de la testostérone produite par les cellules de Leydig.

La partie proximale du canal de Wolff va former l'épididyme, avec sur la partie supérieure (tête de l'épididyme), les projections des canalicules efférents. Sur la partie inférieure, la queue de l'épididyme va former le canal déférent avec le conduit mésonéphrotique. Il s'agit d'un canal musculo-épithélial (Gubernaculum testis) servant à la propulsion du sperme pendant l'éjaculation (Figure 4).

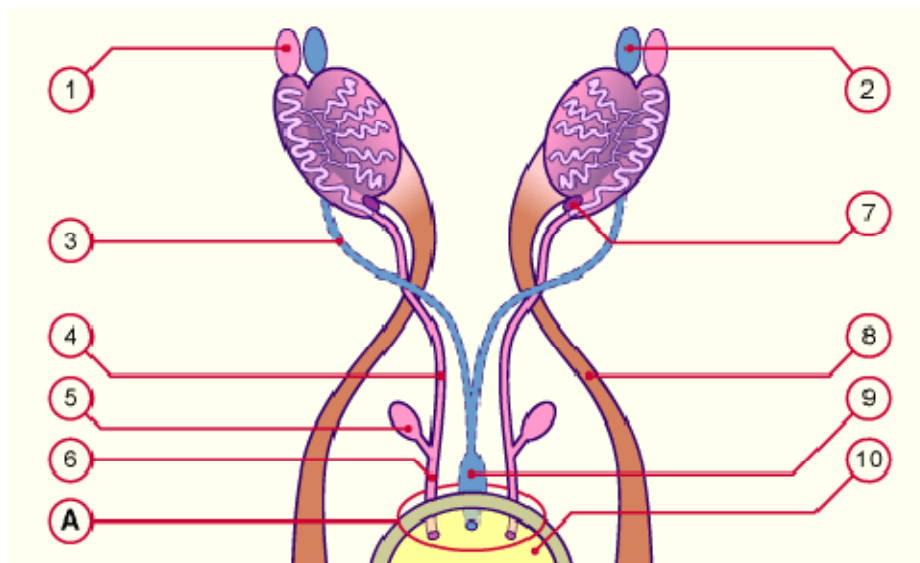
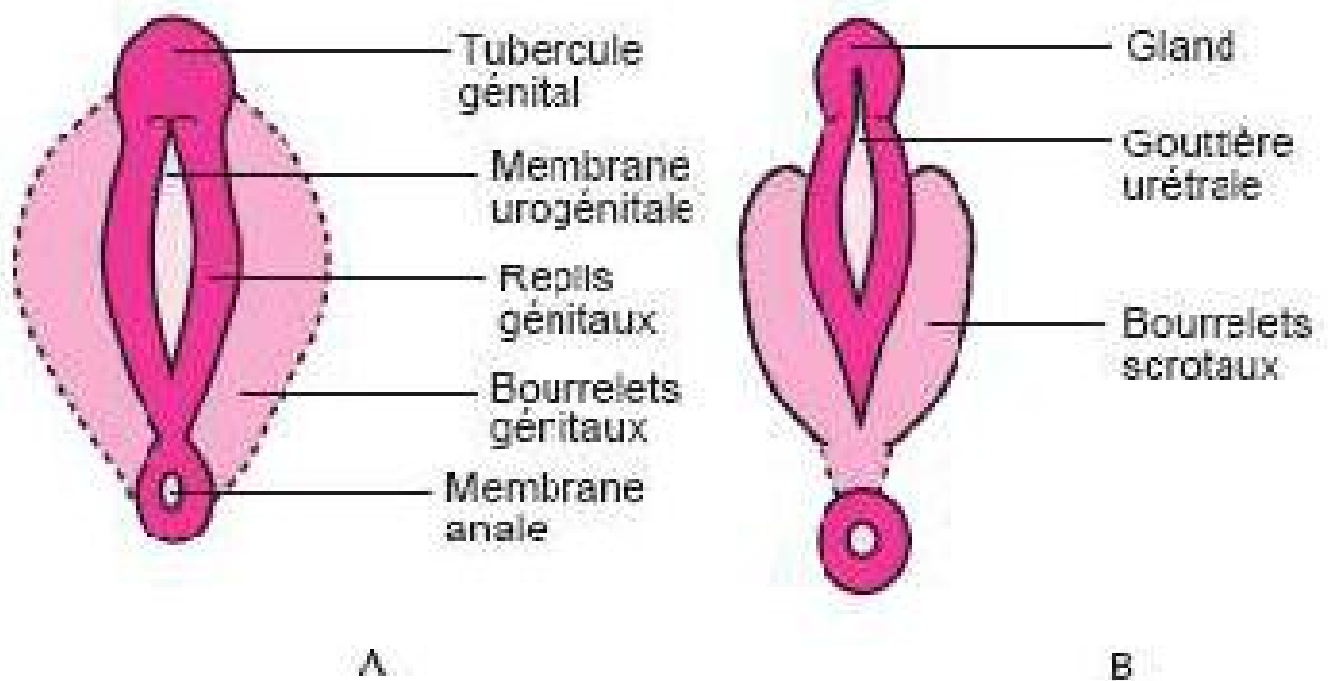


Figure 4 : Voies génitales masculines différenciées au troisième mois [2].

1. Appendice épididymaire, 2. Appendice testiculaire, 3. Canal de Muller régresse, 4. Canal déférent, 5. Vésicule séminale, 6. Canal éjaculateur, 7. Paradidyme, 8. Gubernaculum testis, 9. Utricule prostatique, 10. Face postérieure du sinus urogénital (= >utricule prostatique), A. Colliculus seminalis (Veru montanum)

4. Apparition des organes génitaux externes [4].

Les ébauches uro-génitales se différencient en organes génitaux externes grâce aux androgènes. Jusqu'à la fin de la huitième semaine, le fœtus n'a toujours pas de sexe puis sous l'action de la testostérone et de la dihydrotestostérone (DHT), son analogue plus puissant, la différenciation s'initie. Le tubercule génital s'allonge et donne le pénis, les replis génitaux fusionnent et forment l'urètre, les bourrelets génitaux se soudent et donnent le scrotum, où se logeront les testicules. L'extrémité du gland va se creuser en son centre pour former l'urètre balanique et en périphérie, il y aura formation d'un prépuce (Figure 5).



RAPPEL ANATOMIQUE

1. Généralités :

La plupart des systèmes de l'organisme doivent fonctionner sans arrêt pour maintenir l'homéostasie. La seule exception est le système génital, qui semble « dormir » jusqu'à la puberté. Les gonades sont les testicules chez l'homme et les ovaires chez la femme. La fonction génitale de l'homme est d'élaborer les gamètes mâles, appelés spermatozoïdes, et de les introduire dans les voies génitales de la femme [8].

L'appareil génital mâle est à cet effet constitué par un ensemble d'organes et de structures participant à la formation, la maturation et l'émission sous pression des différents constituants du sperme. Ces organes et structures sont (figure 6) :

- Les testicules ou gonades mâles.
- Organes génitaux annexes :
 - ▼ Les voies spermatiques ou voies excrétrices : les canaux efférents, l'épididyme et les canaux déférents.
 - ▼ Les glandes annexes constituées par la prostate, les vésicules séminales et les glandes bulbo-urétrales ou glandes de Cowper.
- Les organes génitaux externes.

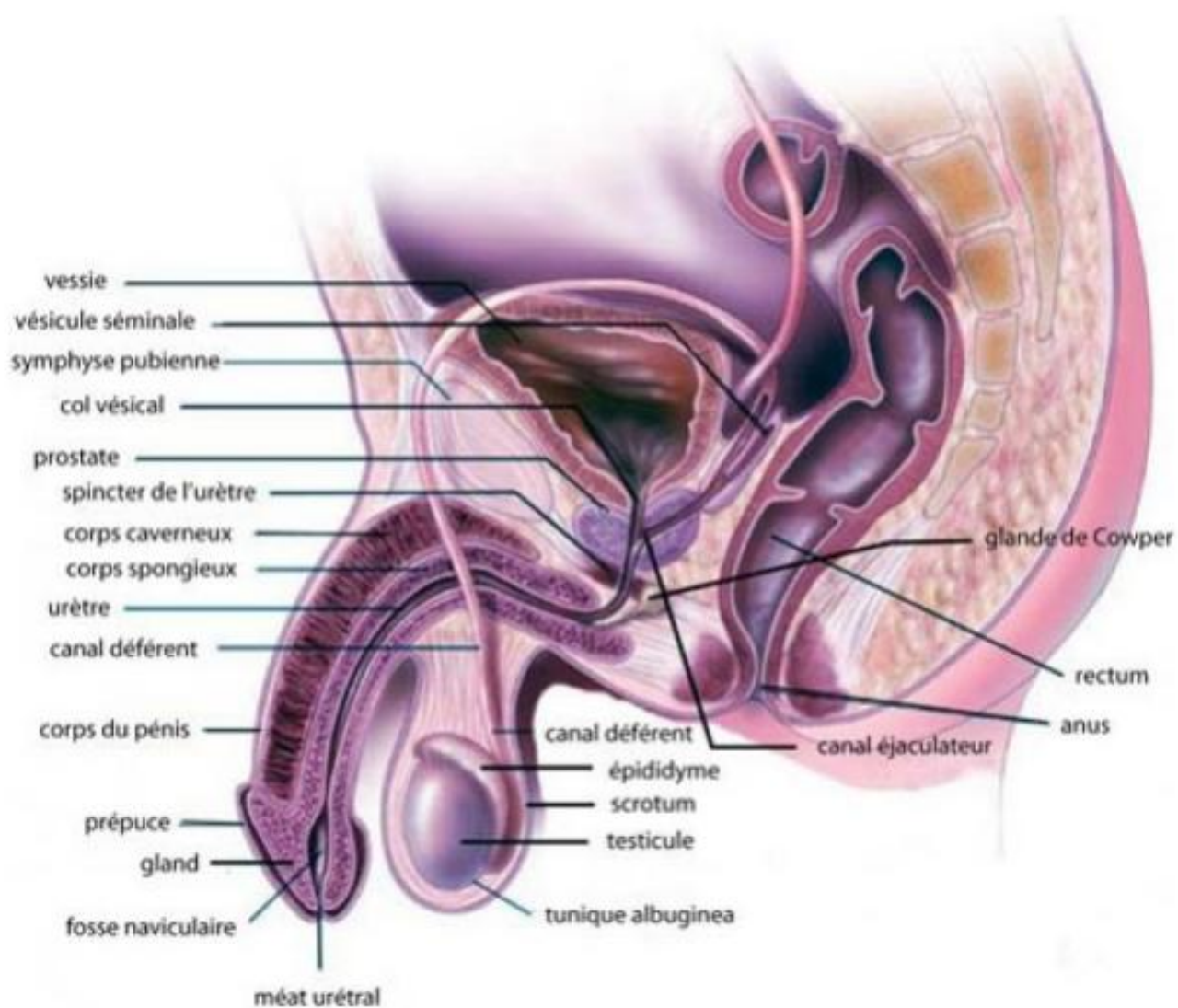


Figure 6 : Système génitale de l'homme [9]

2. Les testicules [10, 11, 12] (figure 7, 8) :

La gonade male ou testicule, est située dans les bourses, à la partie antérieure du périnée, sous la verge. Appendus au cordon spermatique, le testicule gauche en général situé un peu plus bas que le droit, ils sont mobiles sous l'effet des fibres crémaster et de la pesanteur.

Le testicule est une glande paire, ovoïde, lisse et brillante de couleur nacrée,

Sa consistance est ferme et régulière. Il mesure, en moyenne 4 à 5 cm de longueur, 2 à 3 cm de largeur, 2,5 cm d'épaisseur, et pèse 20g.

Généralement, chez les sujets qui présentent une azoospermie sécrétoire, le testicule est de taille très diminuée, et la consistance est molle.

On lui décrit :

- Deux faces :

- ▼ latérale : convexe.

- ▼ Médiane : à peu près plane.

- Deux bords :

- ▼ Postéro-supérieur : en rapport avec l'épididyme.

- ▼ Antéro-inférieur : convexe et libre.

- Deux extrémités :

- ▼ Antéro-supérieure : arrondie, surmontée par la tête de l'épididyme.

- ▼ Postéro-inférieure : donnant attache au ligament scrotal, qui la fixe au fond du scrotum.

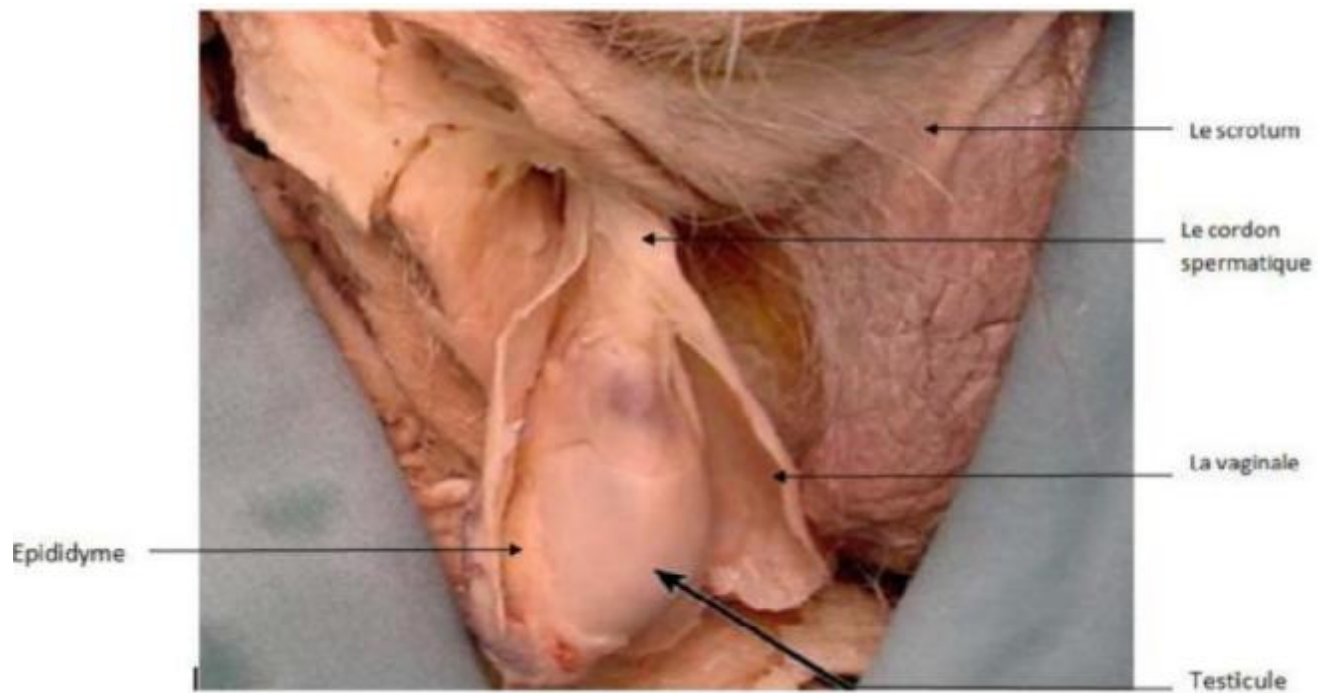


Figure 7 : Vue cadavérique de bourse disséquée [12].

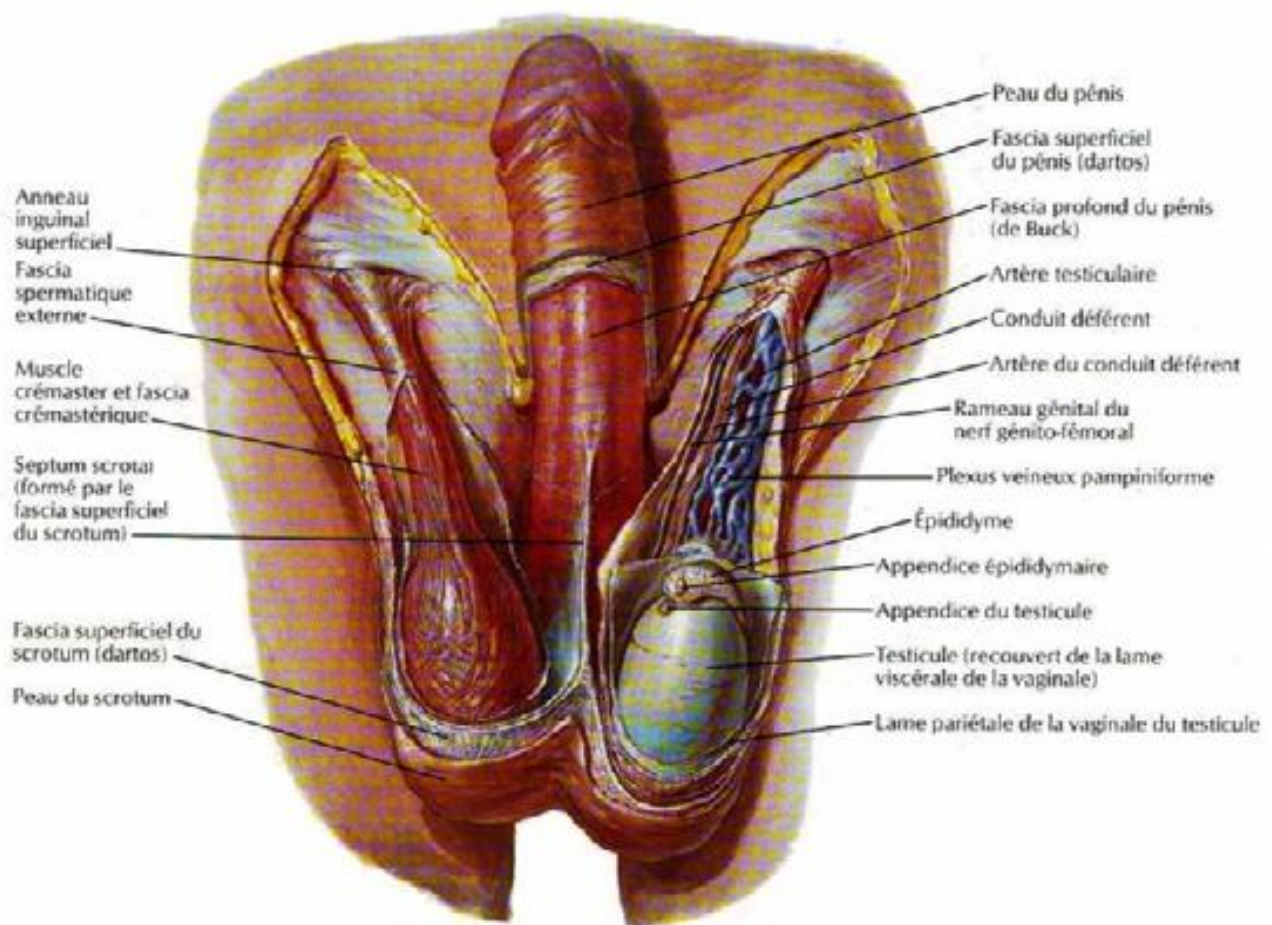


Figure 8 : vue antérieure des deux testicules [13].

3. Organes Génitaux annexes :

3.1. Les voies spermatiques (Figure 9):

Les spermatozoïdes élaborés dans les tubes séminifères vont être évacués grâce à un système de canaux constituant les voies excrétoires du sperme. À ces conduits, sont annexés des glandes dont les produits de sécrétion participent à la constitution du sperme. On distingue 2 catégories de voies spermatiques : les voies spermatiques intra testiculaires et les voies spermatiques extra testiculaires.

3.1.1. Les voies spermatiques intra testiculaires :

3.1.1.1. Les tubes séminifères contournés :

Chaque lobule contient environ 40 tubes séminifères contournés qui atteignent dans le testicule mature un diamètre de 140 à 300µm et à l'état déroulé une longueur de 30 à 60 mm. C'est dans ces tubes que se forment les spermatozoïdes qui sont ensuite transportés dans les tubes séminifères droits [11].

3.1.1.2. Les tubes séminifères droits :

Les tubes séminifères droits à une longueur de 1mm. Ils relient les tubes séminifères à un réseau de canalicules appelé rete testis.

3.1.1.3. Le rete testis ou réseau de Haller :

C'est un réseau de canalicules contenu dans un épaissement de l'albuginée appelé le médiastinum testis. Longtemps considérés comme de simples canaux vecteurs, on leur attribue des fonctions d'échange contribuant à modifier la composition du fluide testiculaire.

Les spermatozoïdes, immatures et immobiles, traversent les voies spermatiques intra testiculaires, poussés par la pression du liquide séminal primitif sécrété de façon continue par les cellules de Sertoli. Ce liquide serait remanié lors de son passage dans les tubes droits et le rete testis.

3.1.2. Les voies spermatiques extra-testiculaires :

3.1.2.1. Canalicules efférents :

Par l'intermédiaire du rete testis, les spermatozoïdes pénètrent dans 12 à 20 canalicules efférents qui représentent la majeure partie de la tête de l'épididyme.

Chaque canalicule efférent a une longueur d'environ 20 cm mais il se tortille en un petit peloton conique de 2 cm dont le sommet commence à la pointe du rete testis et dont la base s'abouche dans le canal épидидymaire.

3.1.2.2. Epididyme (figure 10) :

C'est une formation allongée d'avant en arrière, en forme de virgule, long d'environ 3.8cm. il coiffe le testicule à la manière du "cimier d'un casque" [11]. On lui décrit trois parties d'avant en arrière :

- La tête : arrondie, lisse et volumineuse, elle est unie intimement au pôle antérieur du testicule
- Le corps : prismatique triangulaire, présente trois faces :
 - ▼ Antérieure : séparée du testicule par un faible espace, le cul de sac inter-épididymo-testiculaire.
 - ▼ Interne : croisée par les vaisseaux du cordon spermatique.
 - ▼ Supéro-externe : tapissée par la vaginale.
- La queue : aplatie de haut en bas, unie au pôle postérieur du testicule, elle se prolonge, sans ligne nette de démarcation, par le canal déférent.

3.1.2.3. Canal déférent :

Il s'étend depuis la queue de l'épididyme jusqu'à la base de la prostate. Il chemine sur la face médiale du testicule puis traverse successivement la racine des bourses, la région inguinale, la fosse iliaque et la cavité pelvienne.

Sa longueur est de 35 à 45 cm, diamètre externe de 2 à 3 mm, sa paroi très épaisse lui confère une résistance particulière qui permet de le palper facilement car : il se déroule sous les doigts [12].

Le canal déférent se dilate à son extrémité distale pour constituer l'ampoule du déférent. La structure de cette ampoule est comparable à celle des vésicules séminales. Elle s'ouvre dans sa partie basse et marque le passage du canal déférent au canal éjaculateur. L'ampoule du canal déférent elle apparaît comme un réservoir à l'intérieur duquel s'accumule le sperme dans l'intervalle des éjaculations.

Les anomalies du canal déférent peuvent être à l'origine d'une infertilité masculine de type excrétoire. Pour ces anomalies, il y a celles qui sont congénitales (agénésie) et acquises (post-infectieuse).

3.1.2.4. Canal éjaculateur :

Il est formé par l'union de la vésicule séminale et du conduit déférent correspondant, est situé dans la quasi-totalité dans l'épaisseur de la prostate. Il s'abouche dans l'urètre au niveau d'une zone bombée : Le colliculus séminal ou veru montanum long de 2 cm sur 1 mm de diamètre, son calibre diminue progressivement de son origine à sa terminaison. Le canal éjaculateur est un simple conduit vecteur [11].

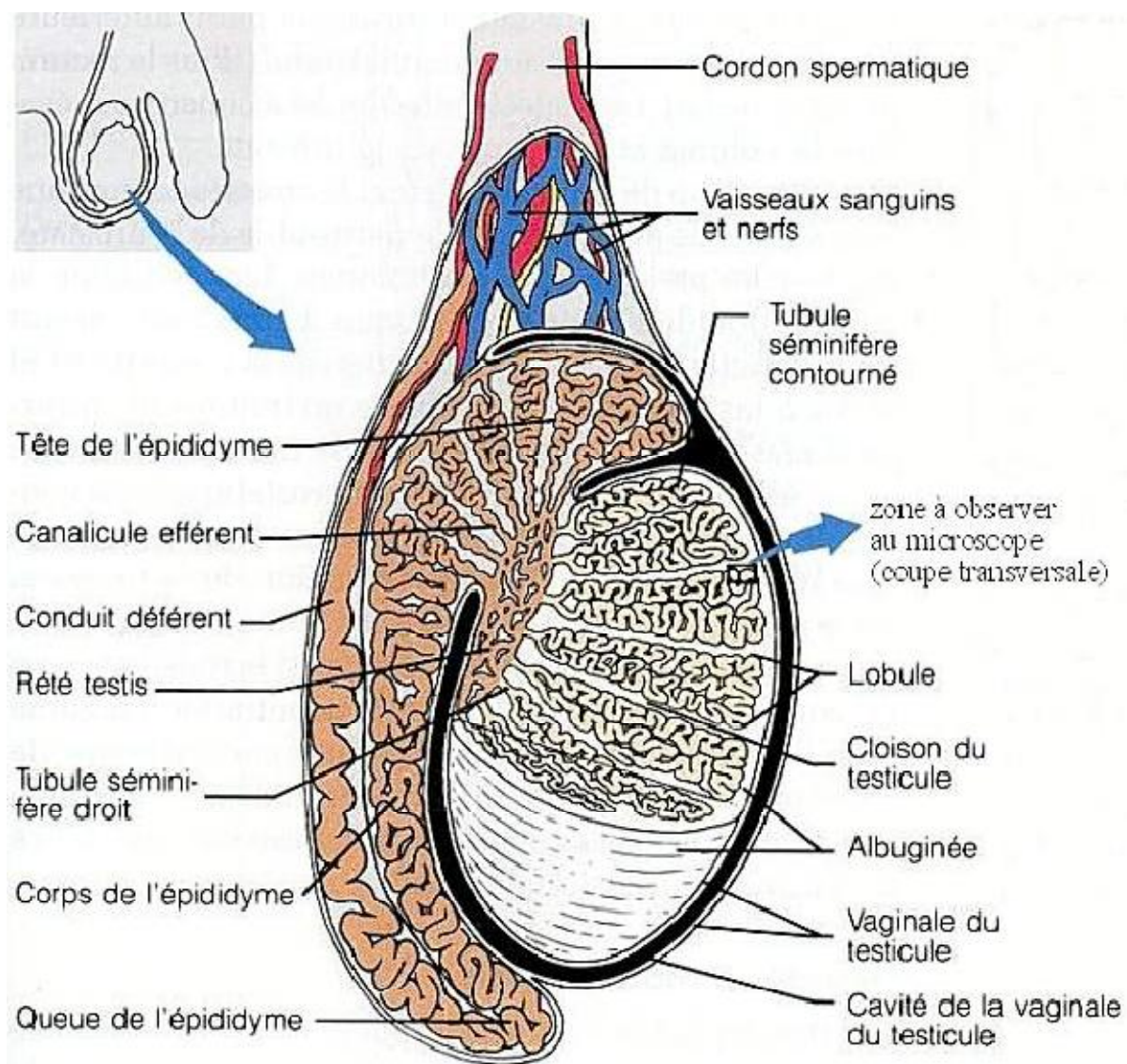


Figure 9 : coupe longitudinale du testicule [14].

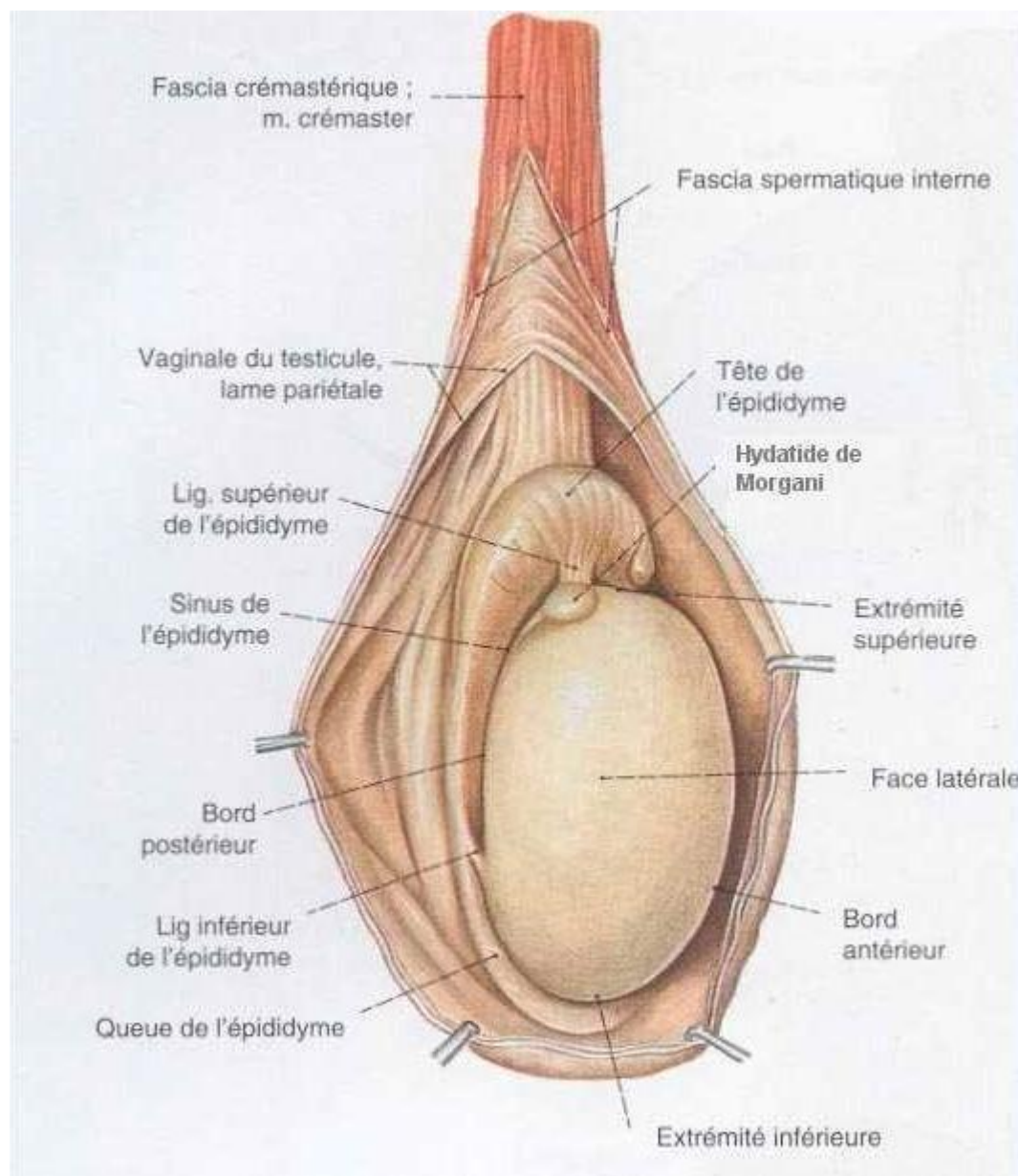


Figure 10 : Vue latérale du testicule et de l'épididyme après ouverture du scrotum

[11]

3.2. Les glandes annexes :

Trois glandes sont annexées aux voies excrétrices masculines : les deux vésicules séminales (droite et gauche), la prostate (impaire et médiane) et les deux glandes de Cowper. Ces glandes produisent la majeure partie du sperme.

3.2.1. Les vésicules séminales [15] :

Ce sont deux réservoirs membraneux dans lesquels s'accumule le sperme dans l'intervalle des éjaculations. Chacune d'elles est branchée sur l'extrémité terminale de l'un des canaux déférents et s'étend en dehors de lui, entre la vessie et le rectum, suivant une direction oblique en dehors, en arrière et un peu en haut. Elles sont longues de 5 à 7 centimètres, de la forme d'un petit doigt. Les vésicules séminales sécrètent un liquide clair, visqueux et alcalin, qui agit sur l'état physiologique des spermatozoïdes en maintenant normale leur mobilité et en leur assurant une vitalité maximale dans le sperme.

Extérieurement, les vésicules séminales apparaissent comme des organes allongés aplatis d'avant en arrière et bosselés sur toute leur surface. Leur diamètre augmente depuis leur origine sur le canal déférent, jusqu'à leur extrémité supéro-externe. Le bord interne de chaque vésicule correspond à l'ampoule du déférent. Le bord externe est en rapport avec le plexus veineux important séminal et vésiculo-prostatique.

Le col de la vésicule est enfin dans la base de la prostate. Il s'unit avec la terminaison du déférent à angle très aigu de telle sorte qu'il existe là un véritable éperon.

Le fond de la vésicule, externe, arrondi, répond à la terminaison de l'urètre dans la paroi vésicale souvent, ce fond fait saillie sous le péritoine déterminant un petit cul-de-sac vesico-seminal en avant du grand cul de sac sémino-restal, subdivision du cul de sac de Douglas.

3.2.2. La prostate (Figure11) :

Elle apparaît comme un organe musculo-glandulaire impair et médian. Elle est située entre le fond de la vessie et le muscle transverse profond du périnée de 1 à 1,5 cm en arrière de la symphyse et en avant du rectum à partir duquel elle peut être palpée. Elle mesure en moyenne 3 cm de haut, 4 cm de large et 2 cm de profondeur chez un adulte jeune et pèse alors 20 à 25 grammes. La prostate est perforée par l'urètre et par les deux canaux éjaculateurs. Elle possède deux sphincters :

- Un sphincter interne formé de fibres musculaires lisses (sphincter lisse) entoure la partie supérieure de l'urètre. La tonicité de ce sphincter empêche l'écoulement l'éjaculation rétrograde.
- Un sphincter externe, formé de fibres musculaires striées (sphincter strié) comprend un anneau à la partie inférieure de l'urètre prostatique, et une extension en forme de bouclier sur les faces antérieure et antérolatérales de la prostate. Le sphincter externe est responsable de la continence urinaire.

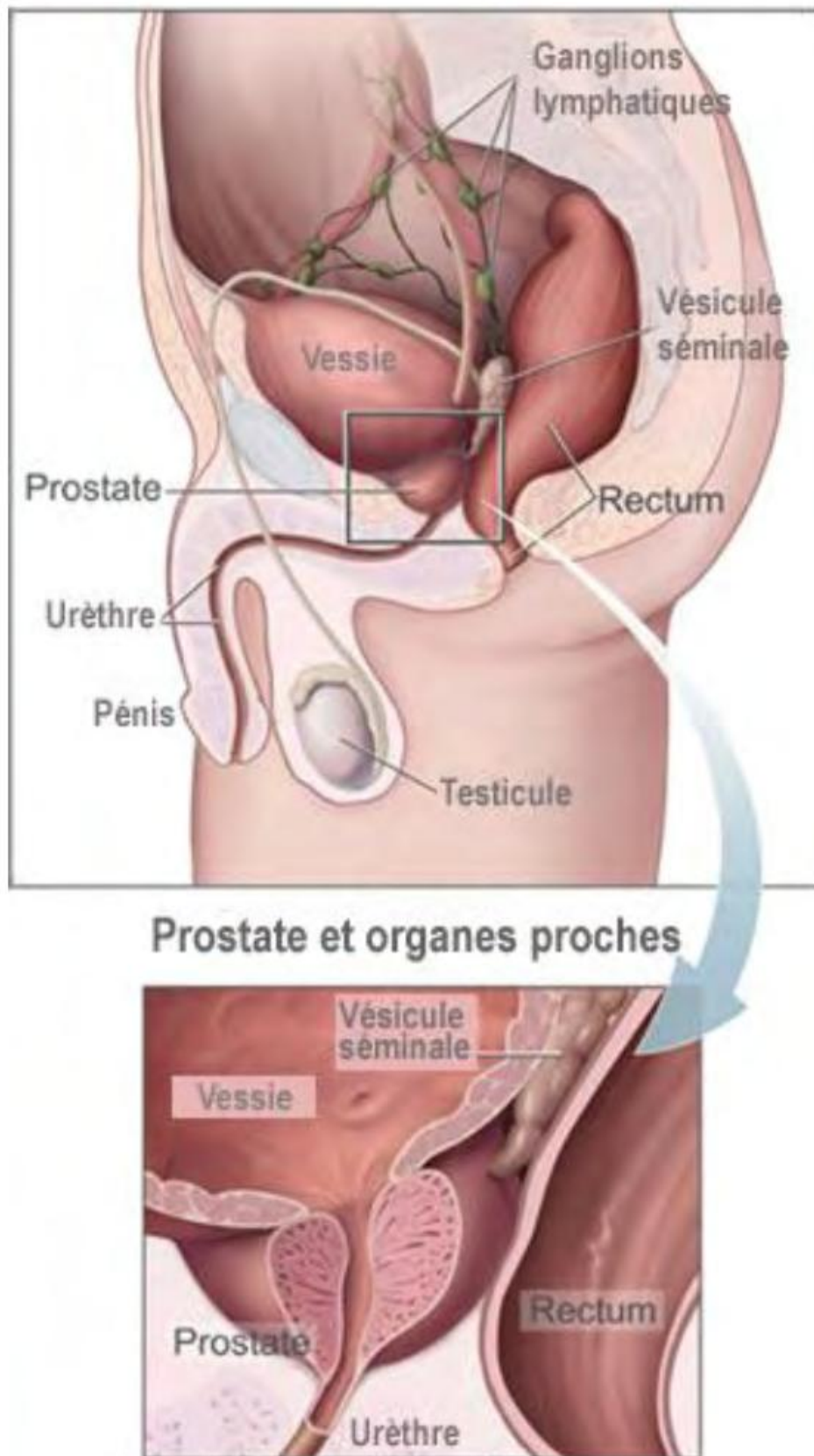


Figure 11 : Vue sagittale de la prostate et des organes au contact de la glande [16].

3.2.3. Les glandes de COWPER :

Elles sont encore appelées glandes de MERY-COWPER. Elles sont constituées de deux petites masses glandulaires de la taille de petites noisettes situées à la jonction de l'urètre spongieux dans l'épaisseur de l'aponévrose pénienne moyenne. Elles possèdent un canal excréteur relativement long chez l'homme adulte, qui atteint 30 à 40 mm de long et il s'ouvre sur la paroi postérieure de l'urètre pénien au niveau de la partie antérieure du cul-de-sac du bulbe. Elles sécrètent un liquide mucoïde, semblable au liquide prostatique, qu'elles déversent dans la région postérieure de l'urètre membraneux [17].

4. Organes génitaux externes :

Les organes génitaux externes sont constitués par la verge et les bourses. La verge ou pénis est l'organe de la copulation et de la miction. Les bourses contiennent les testicules assurant un double rôle sécrétoire, endocrine et exocrine en permettant la formation de manière continue des spermatozoïdes.

4.1. La verge (Figure 12) :

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.

La verge 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 [18].

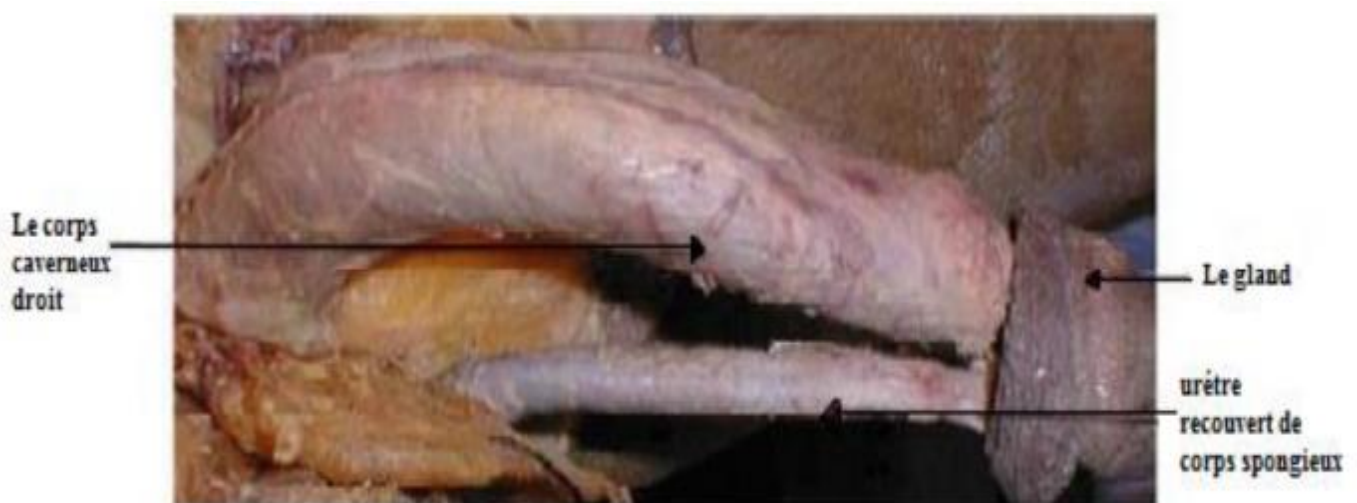


Figure 12 : Vue cadavérique de la verge disséquée [12].

4.2. 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.

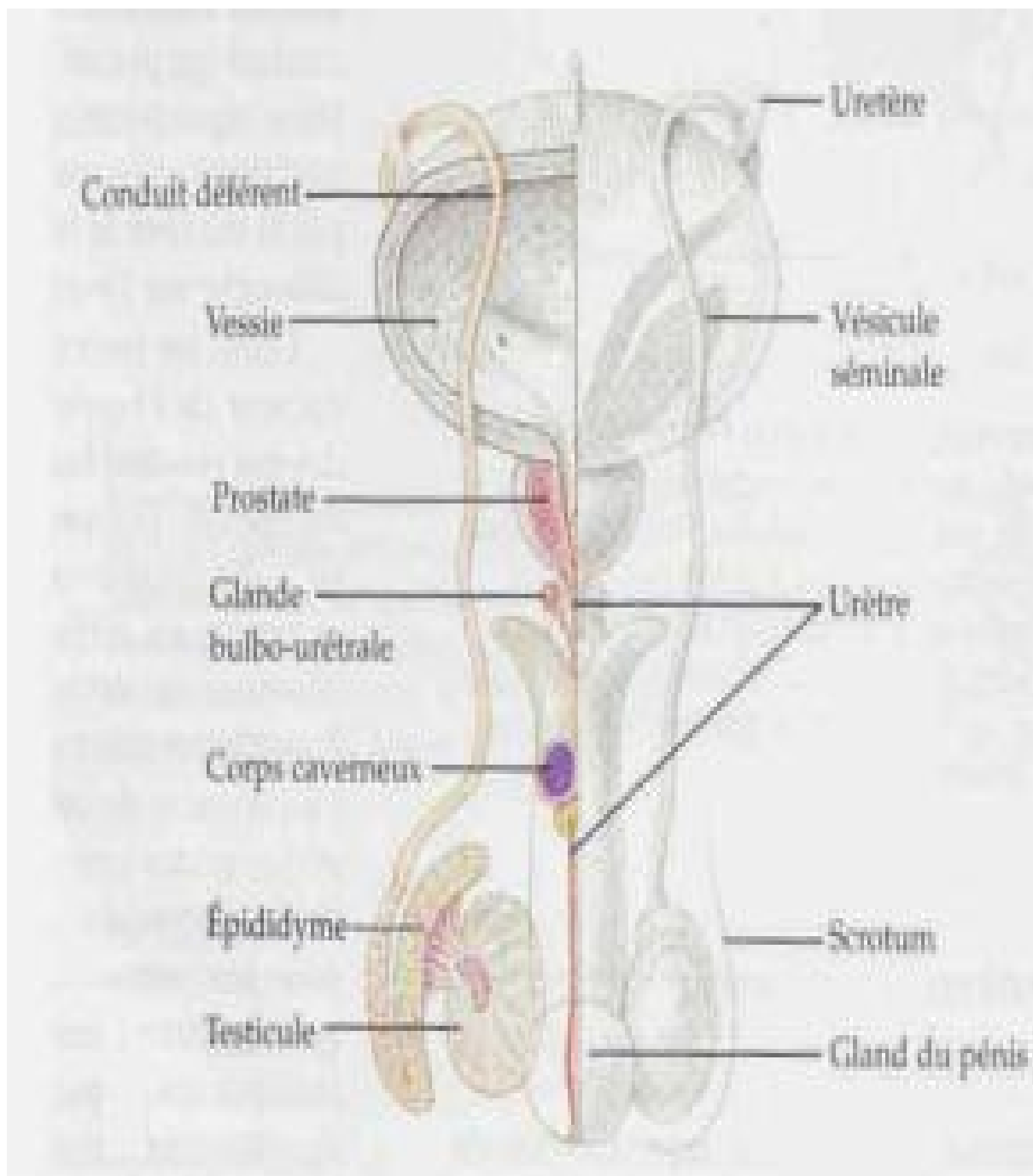


Figure 13 : Les organes génitaux annexes mâles [18].

RAPPEL HISTO - PHYSIOLOGIQUE

1. Histologie et fonctions des testicules :

1.1 Les tubes séminifères :

Les tubes séminifères sont le lieu de la production des gamètes mâles, spermatogénèse. La paroi de chaque tube est constituée par l'épithélium séminifère, où sont associées les cellules somatiques de Sertoli et les cellules de la lignée germinale, reposant sur une enveloppe péritubulaire ou lamina propria (Figure 14).

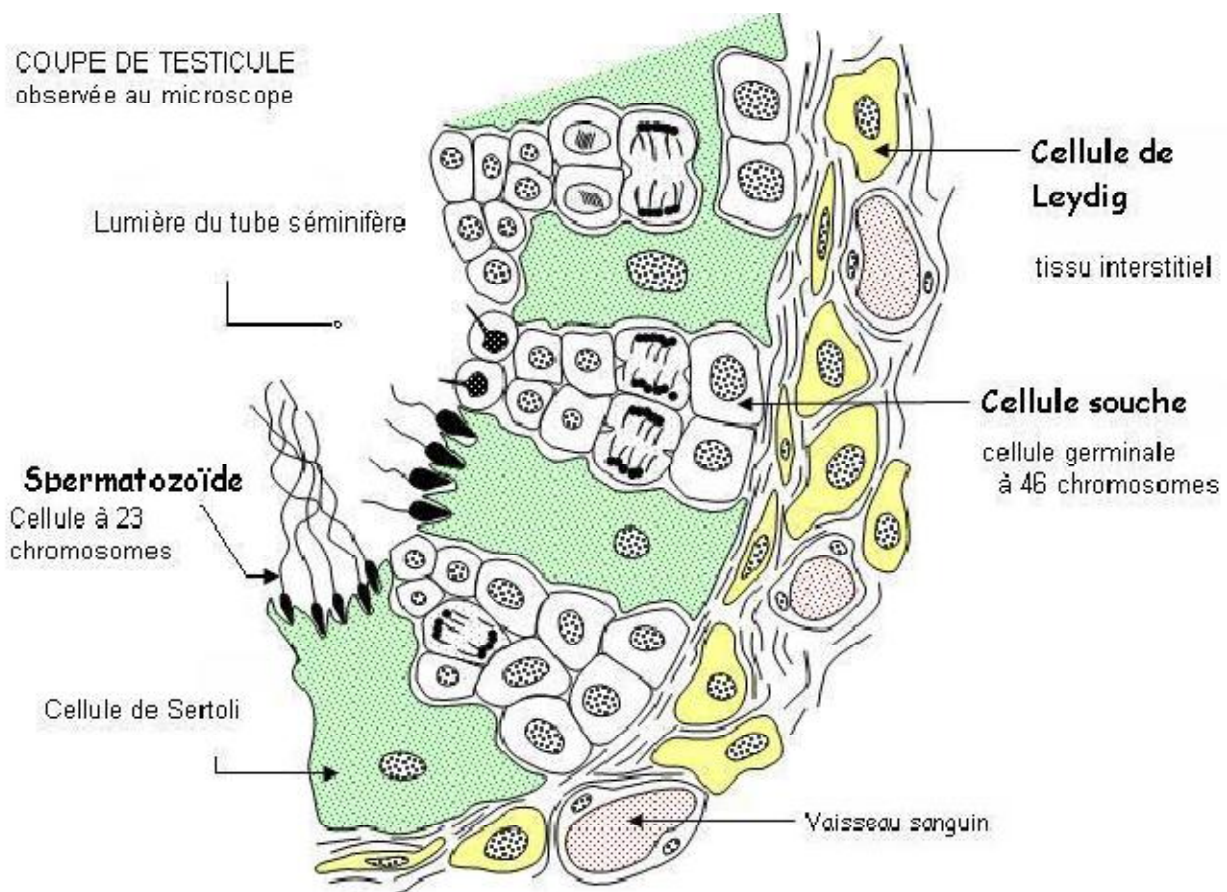


Figure 14 : Schéma montrant la structure du tube séminifère [18].

1.1.1 L'enveloppe péri tubulaire :

L'enveloppe périvitubulaire ou lamina propria est composée d'une lame basale et de trois ou quatre couches concentriques de cellules périvitubulaires séparées par du matériel fibrillaire et collagène. Les cellules périvitubulaires, contractiles, permettent la progression du contenu luminal vers les voies excrétrices. Les altérations de cette enveloppe sont un signe d'accompagnement constant des atteintes de la spermatogenèse [19].

1.1.2 Les cellules de Sertoli :

Ce sont des cellules fixes qui occupent toute la hauteur de l'épithélium séminifère (70 micromètre) et envoient des expansions autour des cellules germinales. Les cellules de Sertoli ont un rôle important pour la bonne marche de spermatogénèse :

- Rôle structural :

Par les jonctions étanches qu'elles établissent entre elles vers leur pôle basal elles constituent une barrière physique séparant un compartiment basal en rapport avec l'interstitium contenant les capillaires sanguins et les cellules de Leydig et un compartiment apical, elles forment ainsi la barrière hémato testiculaire [20]. Du côté basal, les spermatogonies et les spermatocytes préleptotènes restent en équilibre avec le compartiment interstitiel. Du côté apical, les spermatocytes leptotènes, les spermatides et les spermatozoïdes baignent dans un environnement constitué d'éléments synthétisés et transportés par les cellules de Sertoli. Il en va de même pour le fluide tubulaire ou plasma séminal primitif dont la constitution est entièrement contrôlée par les cellules de Sertoli.

Le principal effet de la barrière sang-testicule est d'empêcher la reconnaissance de sites antigéniques exprimés sur les éléments de la lignée germinale à partir des stades méiotiques, par les cellules du système immunitaire

maintenues en deçà du dispositif de jonctions serrées. Toute rupture importante de cette barrière, traumatique, post infectieuse, post biopsique, est à l'origine d'un processus d'auto-immunisation pouvant évoluer dans les cas sévères vers une azoospermie [21].

- Rôle dans la progression des cellules germinales :

Elles exercent des fonctions mécaniques, par leur cytosquelette associé à des protéines contractiles, elles permettent aux cellules germinales de migrer au fur et à mesure de leur maturation, en direction de la lumière du tube séminifère.

- Rôle trophique :

Elles exercent aussi des fonctions trophiques en assurant la maturation de la lignée germinale. Elle assure une fonction paracrine à l'égard des cellules germinales et elles sont responsables de la production du plasma séminal primitif [19, 22].

- Rôles sécrétoires :

Les cellules de Sertoli ont une activité de sécrétion importante notamment pour le soutien et la maturation des cellules germinales. Parmi les protéines qui sont sécrétées on retrouve des protéases, des anti-protéases, des hormones, des substrats énergétiques, des facteurs de croissance, des facteurs autocrines et paracrines et des composants de la matrice extracellulaire [22]. L'une des premières protéines à avoir été identifiée est « l'androgen Binding Protein » (ABP) permettant le transport de la testostérone depuis la partie basale vers les cellules germinales chez les rongeurs. Parmi les protéines synthétisées par les cellules de Sertoli, nécessaires au contrôle de la prolifération, la différenciation et au métabolisme des cellules germinales :

- L'inhibine et l'activine :

L'inhibine est constituée de deux sous-unités α et β reliées par deux ponts disulfures. L'activine est un homodimère de 2 sous-unités β . Il existe une grande

homologie de structure entre ces deux glycoprotéines et les facteurs de croissance de la famille du TGF β , impliqués dans la régulation de la prolifération et différenciation cellulaire. Dans le testicule, l'inhibine et l'activine sont principalement produites par les cellules de Sertoli. La sécrétion d'inhibine par la cellule de Sertoli est directement influencée par la FSH qui stimule la production de la sous-unité α sans modifier celle de la sous-unité β [23]. À côté de leur action hormonale sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, l'inhibine et l'activine sont des facteurs paracrines, intervenant au cours du développement embryonnaire du testicule et dans la régulation des fonctions testiculaires [24]. Elles sont respectivement responsables de l'activation et l'inhibition de la stéroïdogénèse.

- L'AMH ou müllerian inhibiting substance (MIS) :

C'est une glycoprotéine, dont la structure la rattache à la famille des facteurs de croissance, en particulier du TGF β . L'AMH est un dimère stabilisé par des ponts disulfures. Elle est produite par les cellules de Sertoli immatures chez le fœtus mâle sous contrôle du gène SRY. Elle est maximale à la huitième semaine [25], progressivement décroissante pendant la gestation, chez l'enfant et à la puberté, avec une variation inversement proportionnelle entre testostérone et AMH. Elle est responsable de la régression des canaux de Müller et serait un facteur de régulation paracrine de la prolifération des cellules de Leydig [24].

1.1.3 La spermatogénèse :

Les spermatogonies souches sont, issues des cellules germinales primordiales (CGP) dérivant, elles-mêmes, de l'épiblaste. Après colonisation des crêtes génitales, les CGP seront englobées par les cellules de Sertoli formant ainsi l'ébauche des cordons séminifères, délimités par une membrane basale. Les CGP vont alors se différencier en pré spermatogonies encore appelé les gonocytes. Après la naissance, les gonocytes se différencient en spermatogonies souches [26]. Entre la puberté et

la sénescence, les spermatogonies souches vont permettre la production de gamètes matures haploïdes, les spermatozoïdes.

La spermatogenèse est le processus par lequel les cellules germinales se différencient afin de donner les spermatozoïdes. Ainsi, des cellules germinales diploïdes ($2n$ chromosomes), les spermatogonies souches, génèrent des gamètes masculins haploïdes (n chromosomes), les spermatozoïdes. Ce processus de maturation des cellules germinales a lieu dans le tube séminifère. La spermatogenèse a une durée fixe pour chacune des espèces mais variable d'une espèce à l'autre (74 jours dans l'espèce humaine) [27]. D'un point de vue fonctionnel, la spermatogenèse peut être scindée en trois phases impliquant des types de cellules germinales différents (figure 15).

- La phase proliférative :

C'est la première phase de la spermatogenèse reposant sur la mitose des cellules germinales souches : les spermatogonies. La division mitotique des spermatogonies de type A a lieu de manière continue et permet le maintien et le renouvellement de l'épithélium séminifère [19]. Au départ, une spermatogonie indifférenciée et isolée de type A_s (single) appartenant au stock de cellules germinales souches se divise de manière asymétrique en 2 cellules filles : une spermatogonie de type A_s qui permet le maintien du pool de spermatogonies souches et une spermatogonie de type appariée A_{pr} . Ces dernières subissent plusieurs cycles de divisions mitotiques successifs en passant par différents stades de spermatogonies A ($A_{pr} \rightarrow A_{al} \rightarrow A_1 \rightarrow A_2 \rightarrow A_3 \rightarrow A_4$) et aboutit aux spermatogonies I_n , intermédiaires, qui se divisent en spermatogonies de type B. Une mitose finale des spermatogonies de type B permet de donner naissance aux spermatocytes primaires (spermatocytes I) dits préleptotènes.

- La phase méiotique :

La méiose est ainsi constituée d'une succession de deux divisions cellulaires consécutives. La première division méiotique (méiose I) ou division réductionnelle comporte une prophase I longue (se subdivisant en 5 stades : leptotène, zygotène, pachytène, diplotène et diacinèse), la métaphase I, l'anaphase I et la télophase I. Au cours de la prophase I a lieu le brassage génétique qui assure la diversité génétique des gamètes. De cette manière, les spermatocytes I donnent des spermatocytes II. Ces spermatocytes II subissent la seconde division méiotique (méiose II) ou division équationnelle où les chromatides sœurs se répartissent entre les deux cellules filles pour donner les spermatides rondes.

- La spermiogénèse :

Au cours de cette phase les spermatides rondes immatures se différencient en spermatozoïdes. Lors de leur différenciation en spermatozoïde, les spermatides subissent plusieurs modifications et changements morphologiques. Tout d'abord, leur noyau se condense et se place en position sous-membranaire. On assiste également au remplacement des histones par des protéines nucléaires plus basiques, les protamines. L'acrosome se forme par le rassemblement des vésicules de l'appareil de Golgi, il contiendra notamment les enzymes protéolytiques nécessaires lors de la fécondation. Au niveau de la partie proximale, les mitochondries s'assemblent en spirale au niveau de la pièce intermédiaire. Le flagelle se développe à partir du centriole distal. Des microtubules se développent en arrière de l'acrosome et les corps résiduels (fragments de cytoplasme non utilisés) seront éliminés par la cellule puis phagocytés par les cellules sertoliennes.

Au cours de la spermiogénèse (la tête des spermatides fait face au compartiment basal des tubes séminifères et la dernière étape consiste en la

translocation des spermatozoïdes de la partie adluminale du tube séminifère vers la lumière du tube. Cette phase de libération des spermatozoïdes matures, où ils se détachent de la cellule de Sertoli dans la lumière du tube séminifère, est appelée spermiation(figure 16).

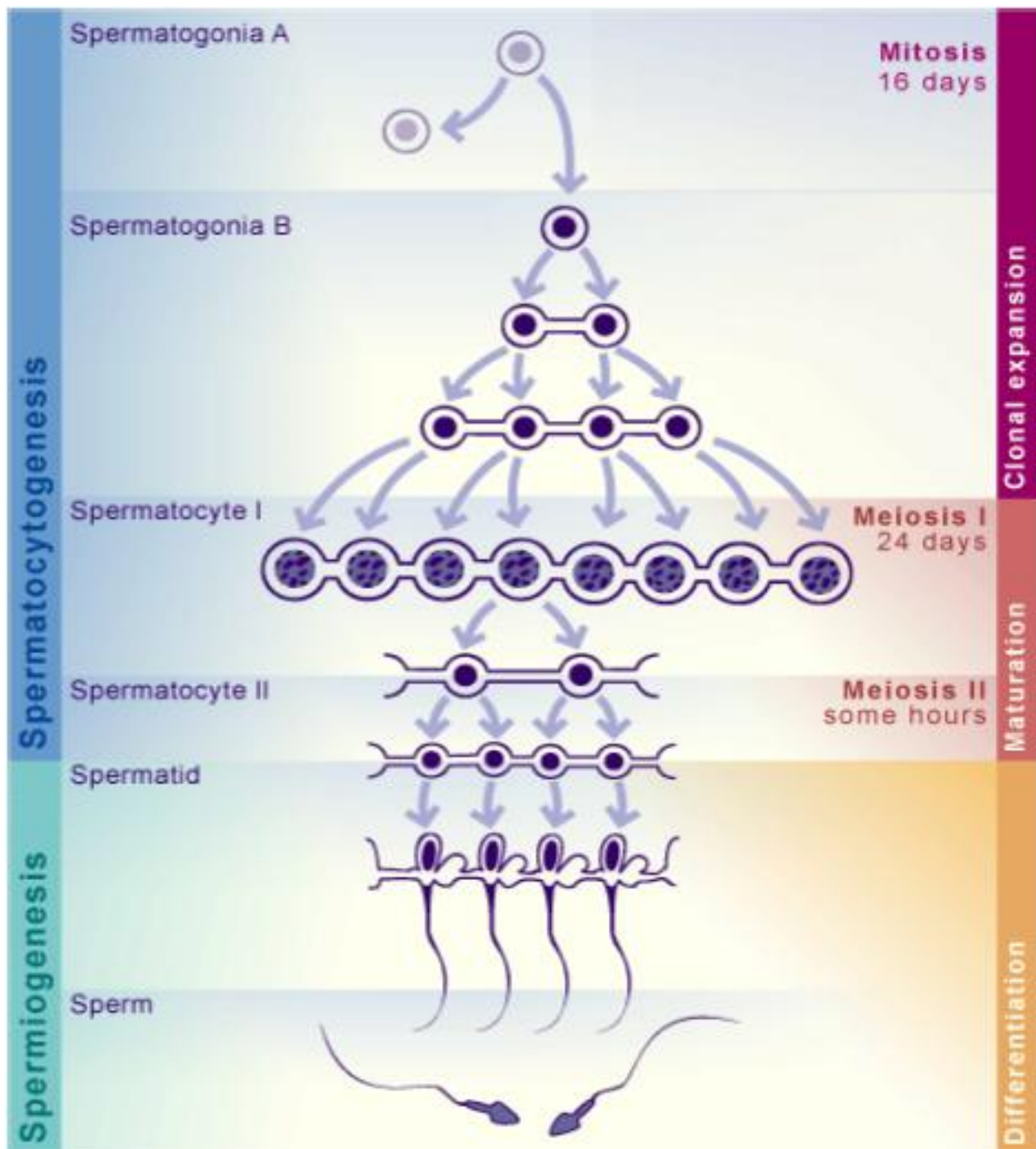


Figure 15 : Les étapes de la spermatogénèse [19].

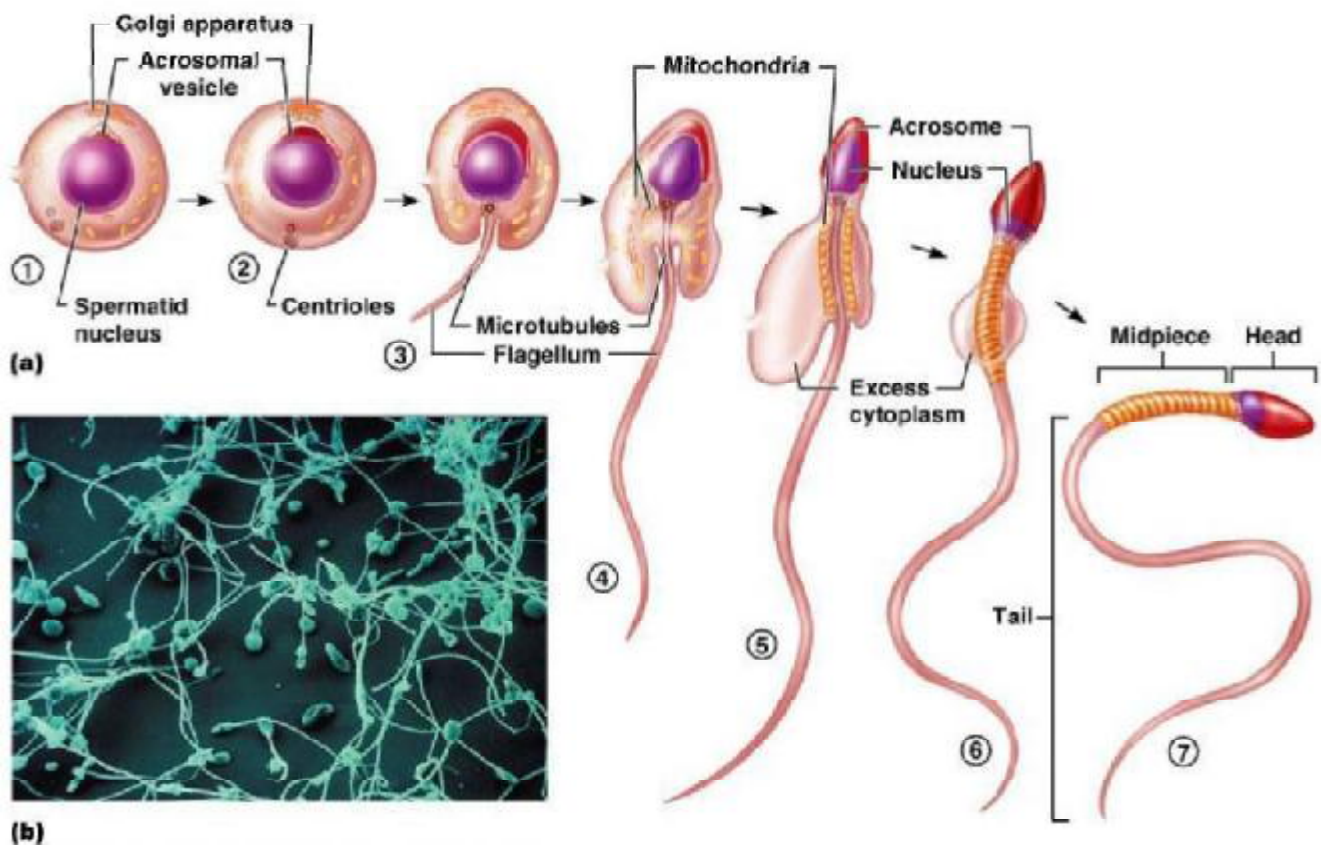


Figure 16 :Les étapes de la spermiogénèse [29].

1.2 L'espace interstitiel et sa fonction

1.2.1 L'espace interstitiel :

Ce compartiment est constitué par les cellules de Leydig situées dans le tissu conjonctif lâche entre les espaces inter tubulaires. Sur le plan histologique, les cellules de Leydig apparaissent comme des cellules polyédriques de 10 à 15 micromètre de diamètre groupées autour des capillaires sanguins et entourées par une lame basale discontinue. La présence dans le cytoplasme d'un abondant réticulum endoplasmique lisse, de nombreuses mitochondries à crêtes lamellaires ou tubulaires, d'un appareil de Golgi développé et d'inclusions lipidiques sont caractéristiques d'une activité de stéroïdogénèse. Elles renferment également des enclaves pigmentaires et des inclusions protéiques spécifiques (cristalloïdes de Reinke). Les fonctions endocrines consistent de la production des hormones stéroïdes (95 % de la testostérone plasmatique) est assurée par les cellules de Leydig [30].

1.2.2 La fonction endocrine des cellules de Leydig [31] :

Les cellules de Leydig synthétisent la testostérone et des substances intermédiaires de testostérone. Ces hormones sont issues d'un précurseur commun, le cholestérol. Différentes enzymes permettent la transformation du cholestérol en trois principaux stéroïdes testiculaires : la testostérone, la dihydrotestosterone et le 17- β -œstradiol.

La testostérone est le principal androgène circulant. La sécrétion globale de la testostérone est de 5 à 7,5 mg / 24h chez l'homme adulte normal. Quant à la dihydrotestosterone, c'est l'androgène actif au niveau des tissus périphériques (prostate, épидидyme, vésicule séminale) grâce à la présence de l'enzyme 5- α réductase dans ces tissus. Le 17- β - estradiol sécrété par le testicule ne représente que 20 % du 17- β - estradiol circulant.

Les androgènes ont pour principales fonctions la différenciation sexuelle masculine, le développement des organes génitaux internes et externe, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. La testostérone agit directement pour la différenciation des canaux de Wolff, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. Mais la testostérone doit être métabolisée en DHT pour induire la virilisation du sinus urogénital et des organes génitaux externes, le développement de la prostate et du follicule pilosébacé à la puberté. La testostérone a, par ailleurs, une action anabolisante au niveau de tous les tissus, en particulier musculaire et osseux, et intervient dans le dimorphisme sexuel cérébral et la physiologie du comportement sexuel. En association avec la FSH, la testostérone est essentielle pour l'initiation et le maintien de la spermatogenèse. Elle agit sur les cellules de Sertoli, et sur les cellules péri-tubulaires, via des récepteurs spécifiques, stimulant indirectement la spermiogénèse par une voie paracrine.

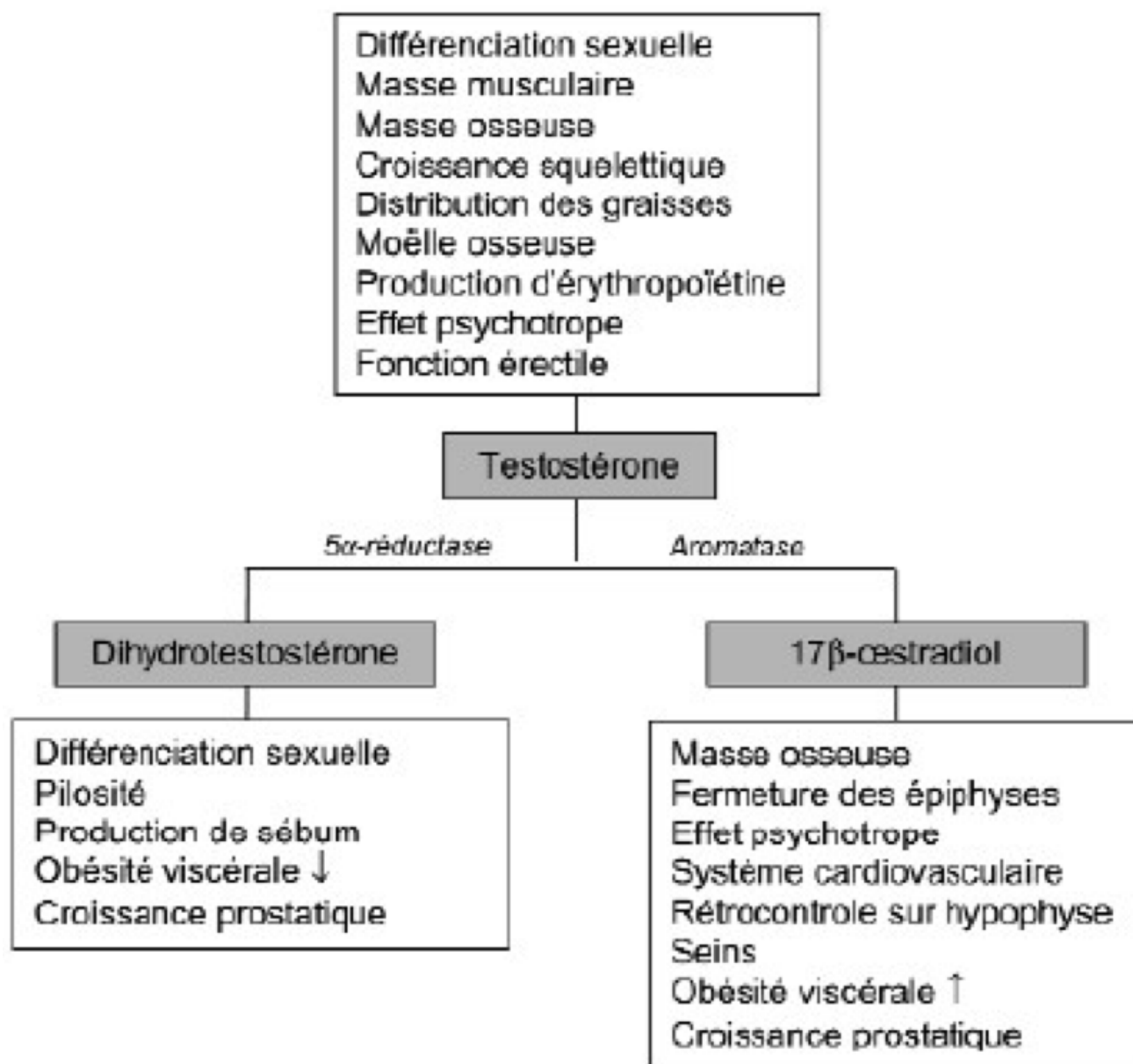


Figure 17 : Résumé des différentes actions tissulaires et fonctionnelles des androgènes chez l'homme.

2. Régulation de la spermatogenèse :

La spermatogenèse normale résulte d'un équilibre entre les processus de prolifération, de différenciation et d'apoptose des cellules germinales.

2.1. Régulation hormonale(Figure 18) :

La régulation des fonctions testiculaires est placée sous le contrôle du système hypothalamo-hypophyso-testiculaire, dont l'activité est modulée par un rétrocontrôle assuré par les hormones testiculaires de nature stéroïdienne (Testostérone) ou protéique (inhibine).

L'hormone lutéinisante (LH) a pour cible les cellules de Leydig et stimule la synthèse des androgènes. L'hormone folliculo-stimulante (FSH) en association avec la testostérone agit sur les tubes séminifères par l'intermédiaire des cellules de Sertoli pour assurer l'initiation et le maintien de la spermatogenèse [32].

La sécrétion des deux gonadotrophines, élaborée conjointement par les cellules gonadotropes dans les lobes antérieur et tubéral de l'hypophyse est contrôlée par un décapeptide d'origine hypothalamique qui est le GnRH. Cette hormone se fixe sur les récepteurs membranaires spécifiques des cellules gonadotropes [33].

D'autres hormones circulantes peuvent participer à la régulation de la spermatogénèse, notamment la prolactine qui module la production de testostérone, mais le mécanisme de cette action n'est pas encore bien élucidé. Chez l'homme, l'hyperprolactinisme chronique s'associe à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire et à une diminution de la sécrétion de testostérone [33].

Chez l'adulte, la spermatogenèse est entièrement dépendante de LH/testostérone, et la récupération quantitative nécessite aussi de la FSH. En effet, il existe une bonne corrélation entre le taux de FSH et le nombre de spermatogonies [34].

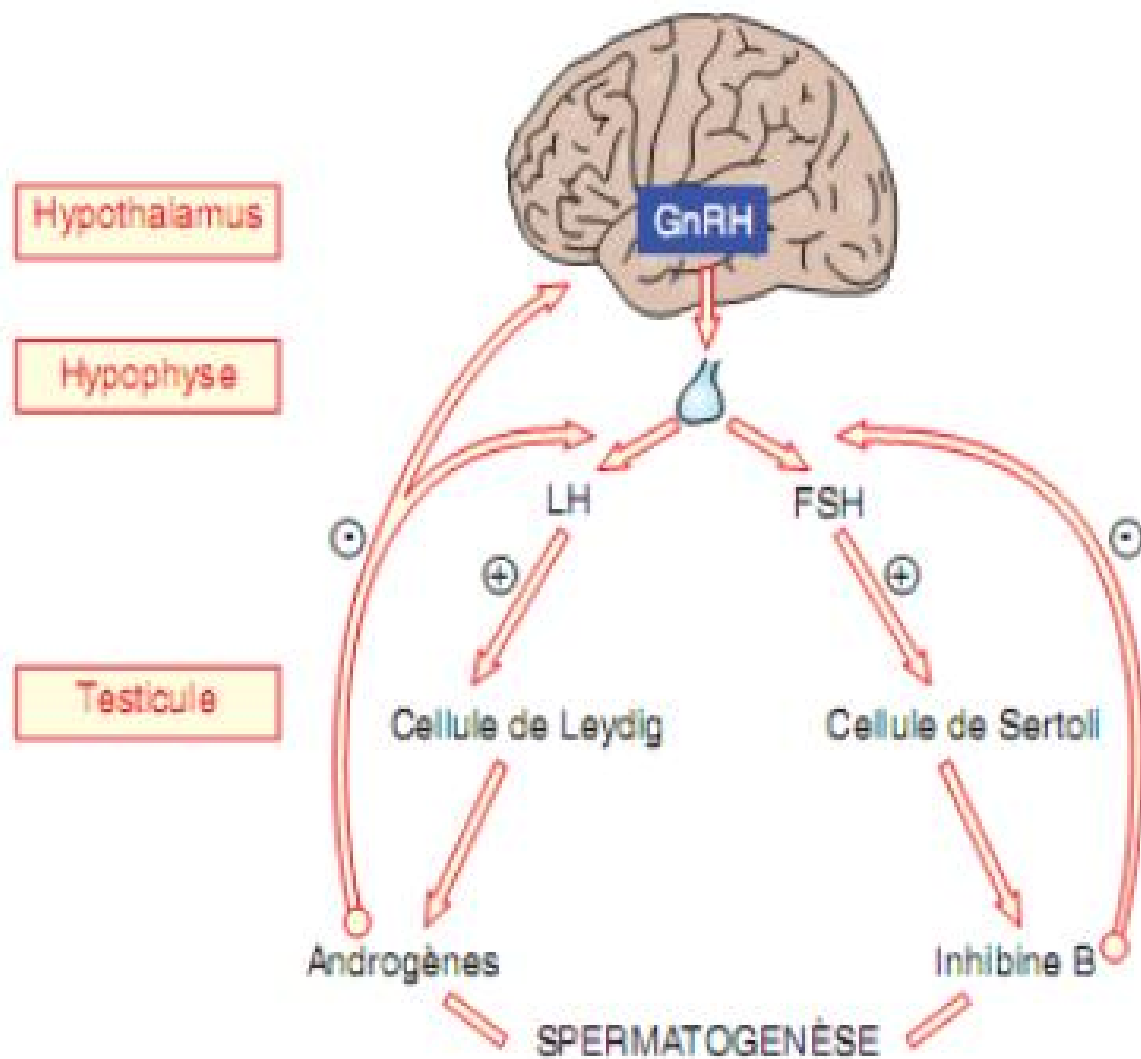


Figure 18 : La régulation hormonale de la spermatogénèse [18]

2.2 La régulation paracrine (figure 19) :

Elle est due à des substances sécrétées par une cellule ou un groupe de cellules, qui agissent sur des cellules voisines à l'intérieur du testicule.

Ces substances sont responsables d'interactions réciproques entre les cellules de Leydig, les cellules de Sertoli et cellules germinales [20].

La cellule de Sertoli synthétise un grand nombre de substances, notamment :

- Les inhibines et activines :

Dans le contexte de la régulation paracrine du testicule, elles ont un rôle opposé. L'inhibine est sécrétée lorsque la production de spermatozoïdes est élevée. Cette protéine inhibe la synthèse d'ADN et les mitoses des spermatogonies [35]. En revanche, l'activine favorise les mitoses de spermatogonies.

- L'IGF I :

Elle joue un rôle important dans la régulation des fonctions endocrine et exocrine du testicule. La part respective de l'IGF I circulant et de l'IGF I produit in situ par les cellules de Leydig et Sertoli sous influence de LH et FSH, est difficile à préciser. L'IGF I a une action mitogène sur les cellules somatiques et germinales. Il augmente le nombre de récepteurs à LH et la capacité stéroïdogénique de la cellule de Leydig. Il stimule, dans la cellule de Sertoli, la production de lactate et de l'activateur du plasminogène, facteurs importants d'interaction avec les cellules germinales.

- TGF β :

Il est produit et agit sur les cellules somatiques en inhibant leurs fonctions différenciées en réponse aux gonadotrophines. Il diminue l'activité de plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse et la production de testostérone de la cellule de Leydig ; il inhibe la production de lactate de la cellule de Sertoli. Il a des effets opposés à l'IGF I.

- L'EGF et TGF α :

Ce sont deux peptides proches agissant via le même récepteur et pourraient être des modulateurs de la spermiogénèse et des fonctions leydigiennes et sertoliennes.

- Les IL 1 et 6 :

Elles sont sécrétées principalement par les cellules de Sertoli où elles interviendraient comme régulateurs essentiels des stades précoces de la spermatogenèse [36].

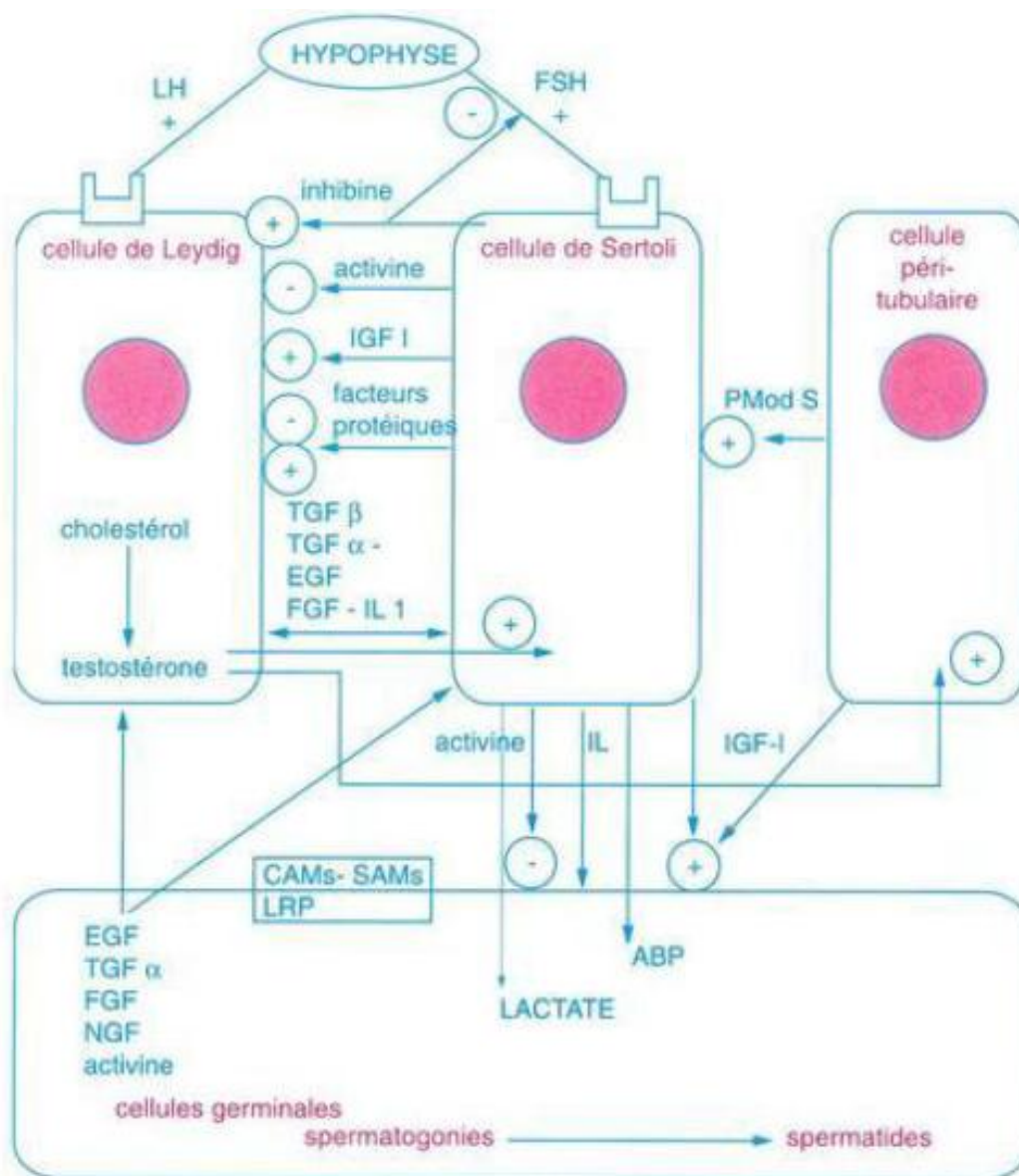


Figure 19 : Régulation paracrine intra testiculaire [34].

EPIDEMIOLOGIE

La fréquence de l'infécondité est évaluée selon les divers auteurs et organismes, en se basant sur les critères de la définition de l'OMS. Elle 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 [37]. La dernière enquête nationale périnatale française (ENP) s'intéressant à cette donnée soit en 2003 la chiffre à 17.7% [38], l'observatoire épidémiologique de la fertilité en France la chiffre à 24% [39], l'association Européenne d'urologie (EAU) à 25% [40] et l'association française d'urologie (AFU) à 15% [41].

Selon l'OMS, 186 millions de couples sont concernés dans les pays en voie de développement [42]. Au Maroc un total de 800.000 personnes, soit 15% des couples marocains souffrent de l'infertilité, dont 30% chez les femmes, 30% chez les hommes et 40% chez les couples selon le Collège marocain de fertilité (CMF).

L'indicateur le plus fréquemment utilisé pour mesurer l'infertilité est la fécondabilité ou probabilité mensuelle de conception (Hammamah et al., 1999). Elle est considérée comme constante pour un couple donné sur une certaine période, mais différente d'un couple à l'autre.

Au temps 0 de désir de grossesse, la moyenne de fécondabilité des couples est estimée à 25%, c'est-à-dire que les couples ont en moyenne 25% de chance de procréer par cycle. La fécondabilité fait intervenir un facteur temps essentiel à prendre en compte pour la prise en charge du couple. En effet les couples les plus fertiles obtiendront rapidement la grossesse et disparaîtront de la cohorte de départ. Au fur et à mesure des années, la proportion des couples infertiles deviendra de plus en plus importante avec une fécondabilité moyenne des couples restant diminuée. Ainsi il est estimé qu'après un an d'infécondité, la fécondabilité moyenne est de 12% : après 2 ans elle n'est plus que de 7.9% et après 5 ans, de 4% [43].

Deux enquêtes françaises servent de référence, la première réalisée en 1978 par Leridon estimait à 15 % la proportion des couples ayant des difficultés à concevoir et à 4% la proportion de femmes stériles, correspondant à une fécondabilité moyenne de 10 %. La deuxième, plus récente, il s'agit d'une étude multicentrique de Thonneau et al[44], menée dans trois départements français (Indre- et-Loire, Loire-Atlantique et Haute-Vienne) de juillet 1988 à juin 1989, sur 1686 couples ayant consulté pour une infertilité primaire ou secondaire de plus d'une année, estime la prévalence de l'infertilité à 14.1 % et conclut que 1 femme sur 7 consulterait pour infertilité au cours de sa vie reproductive, et qu'en termes de soins de santé, environ 60 000 femmes consulteraient par an.

FACTEURS DE RISQUE DE L'INFERTILITE

Il existe une certaine confusion entre "facteurs de risque d'infécondité masculine" d'une part et "paramètres spermatiques" qui sont un reflet indirect des premiers d'autre part. Ils sont à rechercher d'une manière la plus complète et la plus précoce possible et sans attendre le délai d'un an sans grossesse les principaux facteurs de risque :

1. L'Âge :

Un âge maternel supérieur ou égal à 35 ans est un facteur de risque bien connu de la reproduction humaine qui a été largement étudié par les démographes et les épidémiologistes [45]. À l'opposé, la question d'un effet de l'âge paternel a été très peu soulevée. Très peu d'études ont été réalisées dans le but d'étudier les effets de l'âge paternel sur la fertilité. Les études démographiques ont fourni la première preuve de l'effet de l'âge paternel. La probabilité d'avoir un enfant diminue lorsque l'âge paternel augmente [46]. Il a été montré que les taux de fécondité maximum se produisaient lorsque l'homme était âgé de 30 à 34 ans et que ces taux diminuaient lentement avec l'âge. À l'âge de 50 à 59 ans, l'effet de l'âge paternel était plus fort que l'effet d'un âge maternel de 40 à 44 ans [47] (figure 20).

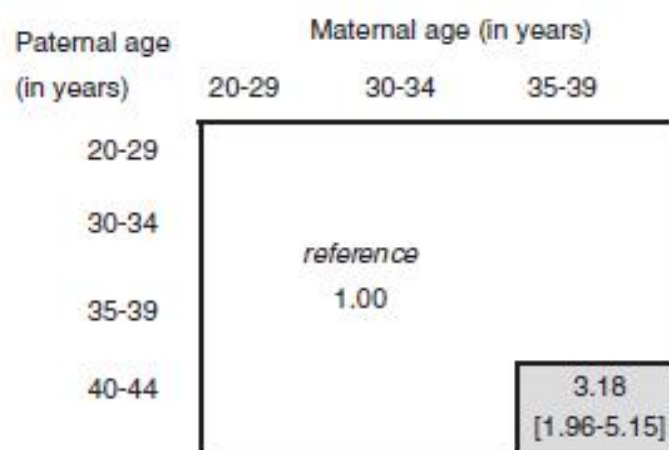


Figure 20 : Risque de l'infertilité en rapport avec l'âge maternel et paternel [48].

- ☐ Zone à risque standard.
- ☒ Zone à risque élevé d'infertilité

1.1. Modifications hormonales :

Le vieillissement masculin est marqué par des altérations de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. Indépendamment de phénomènes pathologiques, on observe une diminution très progressive de la testostérone plasmatique. Si cette baisse est principalement due à une atteinte testiculaire périphérique, il existe aussi un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope comme le prouvent la diminution de la réponse à l'HCG et la diminution de la sécrétion pulsatile de LH [49].

1.2. Modification des paramètres spermatiques :

Les études cliniques réalisées sur l'effet de l'âge masculin sur les caractéristiques du sperme ont également fourni des preuves d'un effet de l'âge paternel. Le volume et la motilité des spermatozoïdes sont modifiés et la proportion de spermatozoïdes normaux diminue chez les hommes âgés de 30 à 50 ans [50]. On note ainsi que la survenue d'une hypospermie qui peut être significative après 50 ans et que la mobilité spermatique diminuerait de et le taux de tératospermie augmenterait avec l'âge [51]. 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 associés notamment féminins.

1.3. Modifications histologiques :

Les altérations des tubes séminifères avec le vieillissement sont confirmées par les observations morphologiques qui retrouvent une réduction et une altération des cellules de Sertoli, s'accompagnant d'un épaissement de leur membrane basale et d'une diminution de la production de spermatozoïdes jugée sur l'histologie de la lignée germinale [52]. Le vieillissement s'accompagne également d'une

hypotrophie testiculaire [53]. La diminution de facteurs de croissance, comme l'IGF-I dont l'intervention dans les fonctions testiculaires a été établie, peut aussi contribuer à l'altération fonctionnelle testiculaire [54].

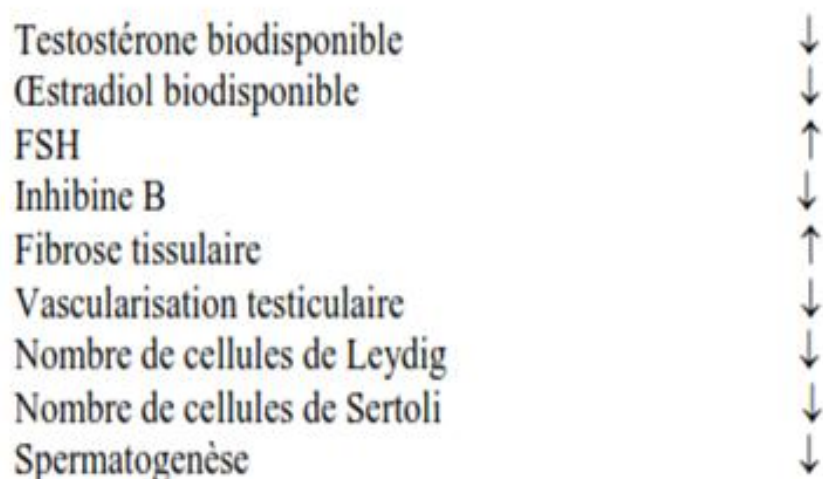


Figure 21 : Modifications testiculaires endocrines et exocrines liées au vieillissement [55].

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.

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. Malformations anatomiques :

2.1.Varicocèle :

La varicocèle est définie par la présence d'une dilatation variqueuse du plexus pampiniforme antérieur du testicule. Les testicules sont drainés par un réseau veineux schématiquement résumé en un plexus pampiniforme au niveau scrotal, puis par les veines spermatiques qui gagnent la cavité abdominale dans le cordon spermatique, par le canal inguinal. À droite, la veine spermatique se draine directement dans la veine cave inférieure. À l'inverse, la veine spermatique gauche se draine dans la veine rénale gauche et possède donc un trajet vertical plus long. Ainsi, 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 [56].

Le plus souvent, la dilation du plexus pampiniforme antérieur est primitive. Elle est majorée par la station debout qui favorise la stase du côté gauche du fait du long trajet veineux vertical et de l'angle droit entre la veine rénale gauche et la veine cave inférieure. De plus, une varicocèle droite peut être symptomatique d'une tumeur abdominale, en particulier une tumeur du pôle inférieur du rein droit. Ainsi, une étiologie organique est à rechercher si la varicocèle est unilatérale droite ou d'apparition rapide et prescrira une échographie abdominale de principe.

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% [56].

L'examen clinique doit être minutieux et complet. Il est réalisé en position allongée puis debout à la recherche d'une tuméfaction molle, vermiculée, indolore au niveau du cordon testiculaire. Cette masse apparaît et se tend en position debout et par la manœuvre de Valsalva. Elle est de plus parfaitement dépressible par une

simple pression manuelle et s'affaisse en position allongée. La palpation des testicules et l'évaluation de leur Volume est importante car une hypotrophie du testicule homolatéral à la varicocèle est souvent observée si celle-ci est cliniquement manifeste et ancienne.

Un consensus sur l'évaluation diagnostique d'une varicocèle a été établi par l'Organisation mondiale de la santé en 2000 [47]. En pratique clinique, la classification de l'OMS utilisée est la suivante :

- Varicocèle infra-clinique : varicocèle ni palpable ni visible au repos ou pendant la manœuvre de Valsalva mais mise en évidence par l'écho-doppler testiculaire.
- 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.

D'un point de vue fonctionnel, la varicocèle est responsable d'une altération de la spermatogénèse sous forme d'une oligo-asthéo-tératospermie. Le spermogramme peut également mettre en évidence une augmentation du nombre de cellules rondes par relargage inapproprié de cellules germinales et une leucospermie associée (tableau 1).

La perturbation de la fonction endocrine sera confirmée indirectement par un taux de FSH élevé, un taux d'inhibine B diminué. Enfin, la varicocèle entraîne très fréquemment une hypotrophie testiculaire homolatérale.

Tableau 1 : 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 azoospermie)
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.

Il semble admis qu'il n'existe aucun bénéfice à traiter une varicocèle infra-clinique, le traitement n'est proposé que selon certaines indications [48] :

- 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 sub-inguinale consistant en une ligature des veines spermatiques.
- La radiologie interventionnelle 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 [58].

2.2. Cryptorchidie :

La cryptorchidie signifie la non-présence d'un ou des deux testicules dans les bourses. Elle résulte d'un arrêt de migration d'un ou des deux testicules en un point donné de son trajet normal et conduit cliniquement soit à une absence de testicule palpable dans les bourses soit à un testicule palpable mais haut situé et non abaissable lors de l'examen clinique.

Les principaux diagnostics différentiels de la cryptorchidie sont l'ectopie testiculaire qui correspond à un testicule en position aberrante situé en dehors de son trajet de migration physiologique et l'anorchidie qui l'absence congénitale de testicule [59].

Actuellement, l'antécédent de cryptorchidie est une des principaux facteurs de risque d'azoospermie (15 à 20 % des azoospermies) [60].

Les mécanismes menant à l'infertilité masculine dans la cryptorchidie sont multiples (Figure 22).

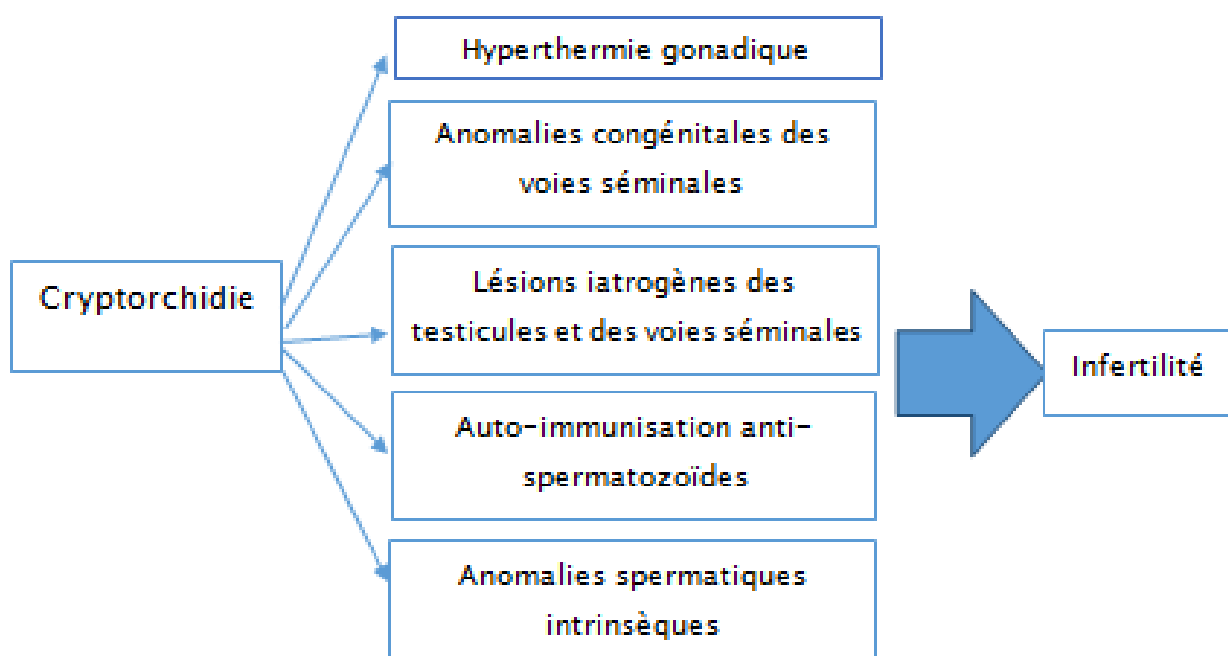


Figure 22 : Mécanismes physiopathologiques menant à l'infertilité en cas d'antécédent de cryptorchidie.

2.3. L'hypospadias :

L'hypospadias se caractérise par un abouchement de l'urètre en position pathologique sur la face ventrale du pénis, au niveau du scrotum ou du périnée. Toutefois, l'hypospadias n'est pas limité à une anomalie du méat, mais correspond à un défaut de développement des tissus de la partie ventrale du pénis.

Trois anomalies sont retrouvées chez un garçon porteur d'un hypospadias :

- Un méat ectopique ;
- Une hypoplasie des corps spongieux et du tissu cutané entraînant une « couture » plus ou moins prononcée
- Un tablier préputial dorsal.

Les causes restent hypothétiques mais le doublement de l'incidence en 30 ans pourrait être lié à l'exposition du fœtus à des perturbateurs endocriniens « oestrogen-like » utilisés dans l'industrie agroalimentaire notamment.

Les troubles de l'éjaculation sont plus fréquents, en lien avec une sténose, un diverticule, un kyste de l'utricule associé ou plus souvent un urètre hypotonique dont le sperme sera difficilement expulsé. Le risque d'infertilité est donc plus important chez ces hommes en raison de causes mécaniques ou obstructives sur les voies séminales et l'urètre et de l'association possible à une dysgénésie testiculaire[61].

3. infections et antécédents infectieux :

Les infections peuvent être à l'origine d'obstruction des voies spermatiques, de production d'anticorps anti-spermatozoïdes et d'une leucospermie qui génère un stress oxydant délétère pour les spermatozoïdes [62].

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

3.1. Infections virales :

3.1.1. Le virus ourlien et les autres virus responsables d'orchite :

Le virus des oreillons, à tropisme glandulaire, est le seul virus connu pour avoir un tropisme spécifique pour les cellules testiculaires. Les cellules cibles du virus seraient les cellules de Leydig [63].

Il est responsable d'une parotidite ourlienne 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. 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-tératospermie). 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.

D'autres primo-infections virales notamment les infections à coxsackievirus, influenzae virus, Epstein Barr virus et adénovirus peuvent aussi se compliquer d'une orchite aiguë. Ces orchites d'origine virale peuvent provoquer une atrophie testiculaire mais pas de stérilité car elles sont généralement unilatérales.

3.1.2. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

Les orchites, l'hypogonadisme ou l'azoospermie ont été fréquemment décrits chez les hommes atteints de sida [64].

Ce sont les lymphocytes T et les macrophages présents dans le tissu interstitiel et dans les tubes séminifères qui sont infectés par le VIH et non les cellules germinales. Cependant, même si le VIH n'infecte pas directement les cellules germinales, il pourrait avoir un effet délétère sur la spermatogenèse notamment en provoquant une réaction inflammatoire associée aux cellules cibles infectées [65].

On observe alors une altération de la spermatogénèse symbolisée une détérioration de la mobilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules non spermatiques et qu'une diminution du volume de l'éjaculat et du nombre de spermatozoïdes totaux [66].

3.1.3. Le virus Herpès Simplex (HSV) de type 1 ou 2 :

Le virus HSV est responsable de l'herpès génital de diagnostic clinique facilité par l'émergence d'une éruption vésiculeuse caractéristique ulcéralive au niveau des organes génitaux externes avec extension possible au périnée, pubis et région anale.

Le virus de l'herpès semble jouer un rôle significatif dans l'infertilité masculine et sa détection va permettre une thérapie antivirale pour tenter de restaurer la Fertilité. La détection du virus herpétique dans le sperme pourra permettre un meilleur contrôle de la transmission de ce virus.

Chez l'homme la présence de l'ADN des HSV a été rapportée dans 24 à plus de 50 % d'échantillons de sperme provenant d'hommes infertiles [67].

3.2. Infections bactérienne :

3.2.1. Tuberculose urogénitale :

Si la prévalence de la tuberculose a beaucoup baissé dans les pays développés, elle reste encore élevée dans les pays émergents. De plus nous assistons actuellement à une recrudescence de l'affection avec la pandémie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Son incidence annuelle au Maroc, toute forme comprise, est de 100 cas pour 100.000 habitants, celle de la tuberculose urogénitale est d'un cas pour 100.000 habitants [68]. Le problème essentiel de la tuberculose génitale réside dans le diagnostic qui est souvent malaisé et tardif en l'absence d'autres localisations évocatrices, d'une notion de contagio ou d'un antécédent de tuberculose. En effet, il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de la tuberculose génitale. Le tableau est souvent celui d'une épидидymite chronique parfois d'une orchіépидидymite évoluant dans un contexte peu douloureux sauf en cas de surinfection, associé plus ou moins à des signes d'impregnation tuberculeuse. Elle survient soit par diffusion rétrograde de bacilles tuberculeux à partir de l'urètre prostatique ou des vésicules séminales, soit suite à une inoculation directe par voie hématogène.

Sa gravité tient au risque d'infertilité par obstruction de la voie séminale, par des processus desquamatifs et infiltratifs, expliquant l'azoospermie excrétoire.

Le diagnostic de la tuberculose urogénitale repose sur :

- La découverte de bacille de koch dans l'urine à l'examen direct ou après culture sur le milieu de Lowenstein. Des techniques d'amplification nucléaire par la PCR peuvent être utilisées pour la mettre en évidence l'ADN mycobactérien. Elles sont moins sensibles que la culture mais très spécifiques. Elle existe des sondes permet d'identifier les clones.
- Les images urologiques évocatrices de la tuberculose.
- La découverte sur les pièces opératoires des stigmates anatomopathologiques caractéristique de la maladie[69].

3.2.2. Infections à Gonocoque :

Il est responsable chez l'homme d'une épididymite et/ou urétrite aigue symptomatique avec écoulement purulent [70].

3.2.3. Infections à Chlamydia Trachomatis [71] :

50 à 80 fois plus fréquente que la gonococcie, elle 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 claire qui peut se compliquer d'une orchépididymite aigue responsable alors d'une altération transitoire et partielle de la fonction gonadique et de la spermatogénèse.

3.2.4. Syphilis :

Le germe responsable est le Tréponème 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 [72].

4. Expositions et infertilité :

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.

Lorsque l'analyse porte sur les expositions professionnelles, un résultat significatif est rapporté pour la chaleur, les solvants, les métaux lourds, les pesticides, les rayonnements non ionisants et les vibrations.

4.1. La chaleur :

L'hyperthermie scrotale et testiculaire peut être secondaire à de nombreux facteurs extérieurs environnementaux : forte exposition au soleil, lieu de vie sous un climat très chaud voire tropical, professions exposées à la chaleur, la prise de bains chauds 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 associées sous la forme d'une oligo-asthéo-tératospermie. L'intensité et la gravité de ces anomalies est en 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) [73].

4.2. Toxiques professionnels :

Les résultats par toxique professionnel rapportent des associations significatives entre exposition aux solvants et altération des paramètres spermatiques. On pourra citer les éthers de glycols, les solvants pétroliers, le diméthylformamide ou encore le disulfure de carbone. Pour les métaux lourds, un lien significatif a été retrouvé, notamment 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 ont été observé [74].

Les pesticides dans leur ensemble entraînent les mêmes types d'anomalies. L'étude de Sallemen et al appuie la responsabilité sur les pyréthrénoïdes, les carbamates et les organophosphorés [75].

Une association significative a été mise en évidence entre vibrations et altération des paramètres spermatiques à type d'une oligospermie et d'une tératospermie [76].

L'exposition aux rayonnements non ionisants ou champs électromagnétiques a été considéré ce qui couvre un très vaste spectre de rayonnements, en lien avec des applications très spécifiques ou, au contraire, très largement utilisées comme les écrans d'ordinateur ou les téléphones portables. Il est toutefois à noter que le travail sur écran est souvent lié à une position assise prolongée, ce qui est susceptible d'augmenter la température au niveau des bourses [76].

4.3. Tabac :

Les effets délétères du tabac sur la santé sont maintenant bien connus dans la population générale, notamment en ce qui concerne les conséquences cardiovasculaires, oncologiques ou pulmonaires chroniques. Cependant, les répercussions du tabagisme actif et passif sur la fertilité sont, quant à elles, moins connues du grand public.

La fumée de cigarette comprend plus de 40 composants qui sont reconnus comme étant mutagènes et carcinogènes et, ainsi susceptibles d'interférer avec la qualité des gamètes. Certaines de ces substances comme la cotinine (métabolite de la nicotine) ou le cadmium franchissent la barrière hémato-testiculaire depuis les artères testiculaires vers les tubes séminifères, et sont retrouvées dans le plasma séminal des fumeurs.

Ceci explique les anomalies présentes sur les spermogrammes des patients fumeurs. On note une tendance à une diminution de la numération des spermatozoïdes, une diminution relative de la vitalité des spermatozoïdes et une augmentation de la tératospermie avec une prédominance de spermatozoïdes microcéphales [77].

5. 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.

6. Cancer du testicule et ses traitements :

6.1. Relation entre cancer testiculaire et troubles de la fertilité :

Le cancer du testicule est la tumeur la plus fréquente chez l'homme entre 20 et 30 ans. Les traitements de ces tumeurs permettent actuellement d'obtenir des taux de guérisons importants, dépassant 90% pour les tumeurs de stade I, et 80% pour les tumeurs de stade II. Ces taux de guérison très élevés conduisent, à étudier précisément les séquelles des traitements utilisés pour tenter de les diminuer. Parmi elles, les risques d'altération de la fertilité représentent un point crucial chez ces hommes jeunes.

La fertilité initiale des patients, avant tout traitement est altérée. De multiples études ont permis d'illustrer ce phénomène 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 [78].

Avant le traitement, 54% des patients sont oligospermiques, 13% azoospermiques, 30% et 20% ont respectivement une FSH et une LH élevée. [79].

Les divers traitements utilisés dans les cancers du testicule ont tous un impact sur la fertilité ultérieure, que ce soit la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. De plus, ils sont parfois associés entre eux, augmentant ainsi leur impact sur la fertilité future.

6.1.1. Impact de la chimiothérapie sur la fertilité :

La chimiothérapie est une des armes majeures du traitement du cancer du testicule. Elle interrompt des mécanismes cellulaires obligatoires très présents dans les cellules en division rapide, expliquant la grande sensibilité des cellules germinales. Les drogues les plus toxiques sont les agents alkylants, comme le cisplatine. La toxicité est variable selon la dose totale utilisée, de l'âge du patient, et de sa fertilité initiale.

La chimiothérapie entraîne une disparition progressive de l'épithélium séminal pouvant aboutir au maximum à la persistance isolée des cellules de Sertoli. Elle est dose dépendante, et s'associe à une diminution du volume testiculaire, et une oligo- puis azoospermie. Par ailleurs, une diminution de la Testostérone libre de 50%, une augmentation nette de la FSH, et une diminution paradoxale de la LH peuvent être observée [80].

À 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 [81].

6.1.2. Impact de la radiothérapie sur la fertilité[82] :

Le testicule est un organe très radiosensible. Malgré les mesures de radioprotection il peut être atteint par les rayonnements diffusés et secondaires, qui sont d'autant plus importants que la dose délivrée est forte et que la limite du champ est proche du testicule. L'effet délétère de la radiothérapie dépend de la dose reçue.

Les cellules les plus sensibles sont les spermatogonies, mais à forte dose toute la lignée germinale est atteinte. Il existe une azoospermie pour des doses supérieures à 50 cGy. Elle est réversible si la dose reste inférieure à 200 cGy. Au-delà de cette dernière limite, les lésions restent irréversibles. L'installation de l'azoospermie est différée de quelques mois, mais d'autant plus rapide que la dose reçue est importante.

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.

7. 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.

L'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.

8. 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), aura forcément des répercussions d'une façon indirecte sur la reproduction. On se trouvera alors dans une situation d'hypofertilité. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs mécanismes :

- On distingue l'effet sédatif des drogues adrénolytique à impact central 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.

Les 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.

9. Antécédents familiaux d'infertilité :

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 notamment la mucoviscidose, la trisomie, syndrome de Klinefelter.

10. Autres facteurs de risques :

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

DEMARCHE

DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic d'une infertilité masculine nécessite une approche méthodique, tout d'abord un interrogatoire complet dans le but d'identifier tous les facteurs potentiels d'infertilité et un examen clinique minutieux. Les examens biologiques et radiologiques permettent de conforter le ou les diagnostic(s), d'évaluer le pronostic et les possibilités de traitement de l'infertilité.

Chacun des partenaires d'un couple essayant sans succès d'avoir un enfant depuis plus d'un an de rapports réguliers non protégés doit bénéficier d'une telle démarche diagnostique.

Une évaluation devrait être réalisée avant ce terme s'il existe les éléments suivants :

- Des facteurs de risque d'infertilité masculine
- Des facteurs de risque d'infertilité féminine, parmi lesquels figure l'âge de la femme (plus de 35 ans)
- Une interrogation du couple concernant la fertilité de l'homme
- Une interrogation de l'homme sur sa propre fertilité en l'absence de partenaire actuelle.

1. Interrogatoire du partenaire de sexe masculin [83] :

L'interrogatoire représente le temps principal de la consultation. Il doit être méthodique et éventuellement structuré pour identifier tous les facteurs potentiels d'infertilité.

1.1. Histoire reproductive :

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

- La fréquence des coïts et leur calendrier.
- Les conditions et la qualité de la sexualité du couple notamment le contexte psychologique et social, la présence ou non de troubles érectiles et/ou éjaculatoires, utilisation de lubrifiants potentiellement toxiques pour les spermatozoïdes.

- La durée d'infertilité et la fertilité antérieure du couple et des deux partenaires.
- La fécondabilité et l'âge de la partenaire.
- Les pathologies de l'enfance et l'histoire du développement.
- Les pathologies de système notamment diabète sucré et affections respiratoires et les chirurgies antérieures.
- L'histoire sexuelle incluant les infections sexuellement transmises.
- L'exposition à des facteurs délétères pour la spermatogenèse.
- L'absence effective de tout moyen de contraception.

1.2. Facteurs de risques :

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

- Antécédents infectieux :
 - Infections virales, notamment les oreillons après la puberté avec orchite ourlienne.
 - Tuberculose.
 - Maladie sexuellement transmissible : gonococcie, infection à Chlamydiae.
- Antécédents toxiques :
 - Antécédents de chimiothérapie ou de radiothérapie.
 - 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 ou Orchidopexie.
- Traumatisme testiculaire avec hématome scrotal, hémospemie 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 :

Tout homme infertile ou ayant un facteur de risque d'infertilité masculine doit faire l'objet d'une expertise urologique ou andrologique à la recherche d'anomalies urogénitales. Il en est de même en cas de réduction de la qualité du sperme.

2.1. Examen général :

L'examen physique général fait partie intégrante de l'évaluation de l'homme infertile. L'inspection recherche les signes d'hypoandrisme évoquant une atteinte de la fonction endocrine testiculaire (une gynécomastie, une répartition gynoïde des graisses, une raréfaction de la pilosité pubienne et thoracique) ainsi que la recherche des cicatrices chirurgicales abdominales et/ou pelviennes.

2.2. Examen urogénital :

L'examen est réalisé sur le patient allongé puis debout et doit évaluer tout l'appareil génital : verge, testicule, épидидyme, déférent et prostate.

2.2.1 Examen des organes génitaux externes :

Il comporte :

- L'examen de la verge :

- La position du méat : apical, hypospadias ou épispadias.

- La présence d'une éventuelle courbure du pénis.

- L'examen des testicules :

- La localisation intra-scrotale ou ectopique des testicules.

- Le volume testiculaire : Il est corrélé à la spermatogenèse [84]. Chez les patients minces, sans anomalies annexielles volumineuses, il peut être évalué par l'orchimètre de Prader, l'orchimètre de Takihara ou un pied à coulisse.

Un testicule est dit hypotrophique pour un volume compris entre 6 et 15 ml, atrophique en delà de 6 ml. L'asymétrie entre deux testicules est significative lorsqu'elle dépasse 30 %. [83]

- La recherche d'indurations localisées.
- La recherche d'une dilatation veineuse au niveau du cordon et du pôle supérieur du testicule gauche, majorée en position debout et lors de la manœuvre de Valsalva.

2.2.2 Examen des voies génitales :

- La palpation des épидидymes :

L'épididyme normal est à peine palpable avec un contour régulier, une consistance molle et une palpation indolore. L'examen recherche la présence d'une dilatation évoquant un obstacle d'aval, la présence de nodules, de kystes, ou de douleurs provoquées.

- La palpation des canaux déférents :

À la recherche d'une agénésie congénitale bilatérale des déférents, la présence de nodules avec une consistance dure évoque une cause infectieuse. Dans notre contexte la tuberculose génitale est à évoquer en premier.

2.2.3 Le toucher rectal :

Le toucher rectal doit être systématique. Il évalue la prostate, sa souplesse et l'existence de formations kystiques. Une petite prostate peut être due à un déficit androgénique.

2.3. Evaluation du retentissement psychologique :

Il est nécessaire d'évaluer l'impact psychologique du trouble sur le patient et les répercussions que cela pourrait engendrer sur la vie de couple au quotidien. On pourra ainsi proposer un accompagnement spécialisé si nécessaire.

3. Bilan d'exploration de la fonction de reproduction masculine :

Le premier examen à demander chez un homme présumé infertile est l'analyse de la qualité spermatique. Elle est cependant appréciée par le bilan spermatique, qui pourrait être ultérieurement complété par d'autres examens paracliniques propres à chaque patient.

3.1 Bilan spermatique :

Le sperme doit être prélevé après un délai d'abstinence sexuelle de 3 à 5 jours. Le recueil doit être fait au sein du laboratoire, sinon il doit y parvenir dans l'heure qui suit le prélèvement. Le récipient doit être adapté au recueil et être obligatoirement stérile en cas de manipulation ou conservation des gamètes. L'éjaculation doit être précédée d'une miction et d'une toilette au savon de la verge décalottée. L'examen du recueil, qu'il est conseillé de maintenir à l'étuve au gaz carbonique à 37 °C, est réalisé environ 30 minutes après l'éjaculation, après la liquéfaction du plasma séminal [1].

Le bilan spermatique doit être répété au moins une fois et à trois mois d'intervalle en raison des fluctuations des paramètres spermatiques dépendants des facteurs externes : fièvre, stress, fatigue ou infections intercurrentes [85].

3.1.1 Spermogramme :

C'est un examen biologique permettant l'analyse des différents paramètres constituant le sperme, comprenant une analyse macroscopique et microscopique du sperme (Tableau 2).

3.1.1.1 Analyse macroscopique :

- Aspect de l'éjaculat :

L'échantillon liquéfié est normalement d'aspect laiteux (gris opalescent). Il peut être plus translucide s'il contient peu de spermatozoïdes. Si l'échantillon contient des érythrocytes, il peut être de couleur rouge brunâtre. Il peut également avoir une coloration plus jaunâtre si le patient souffre d'ictère ou prend certains suppléments de vitamines ou médicaments [86].

- Viscosité :

Le sperme de viscosité normale se coagule dès l'émission et se liquéfie dans un délai de 30 à 60 minutes grâce aux enzymes protéolytiques d'origine prostatiques devenant visqueux. Une liquéfaction différée (supérieure à 1 heure) voire impossible avec une hyperviscosité témoignent d'une dysfonction prostatique.

La mesure de la viscosité est faite grâce à une baguette en verre que l'on trempe dans le flacon contenant le sperme (méthode de HOTCHKISS).

Le sperme est dit :

- De viscosité normale si la goutte s'étire à l'extrémité de la baguette.
- Hypo visqueux si la goutte se détache immédiatement.
- Hyper visqueux si la goutte reste suspendue à l'extrémité de la baguette.

- Volume spermatique :

Il est normalement compris entre 1,5 et 6ml pour trois jours d'abstinence sexuelle. Il est le reflet des capacités sécrétoires des glandes annexes.

Les anomalies du volume spermatique sont :

- L'aspermie : C'est l'absence totale d'éjaculat ou un volume de sperme inférieur à 0,5 ml. Elle peut être à cause d'une éjaculation rétrograde ou en cas d'anéjaculation.
- L'hypospermie : volume entre 1.5 ml et 0,5 ml. Elle peut être due soit une abstinence très courte, un déficit de sécrétion glandulaire, ou à un hypogonadisme [87].
- L'hyperspermie : Volume total de l'éjaculat supérieur à 6 ml, elle évoque la présence de lésion infectieuse des glandes annexes et en particulier des vésicules séminales. Elle peut être due aussi à une abstinence trop longue.
- PH spermatique :

L'éjaculat est un mélange de sécrétions prostatiques acides (blanchâtres) et de sécrétions vésiculaires basiques (jaunâtres).

Puisqu'il est reconnu que le pH d'un échantillon augmente au fil du temps, il faut idéalement mesurer ce paramètre moins de 30 minutes après l'éjaculation, sans dépasser une heure.

- Un pH acide $< 7,2$ traduit une insuffisance ou une absence de sécrétions vésiculaires et peut aussi indiquer une possible contamination de l'éjaculat par de l'urine [88].
- Un pH basique $> 7,8$ évoque une insuffisance prostatique [89].

3.1.1.2 Analyse microscopique :

- Agrégation non spécifique :

Il s'agit d'amas de spermatozoïdes immobiles ou de l'agglomération de spermatozoïdes mobiles à des filets de mucus, des débris ou d'autres types de cellules. La présence d'agrégats non spécifiques peut influencer sur la proportion de spermatozoïdes mobiles observée [86].

- Agglutination de spermatozoïdes :

Il s'agit d'amas de spermatozoïdes mobiles liés les uns aux autres par la tête, le cou et/ou le flagelle. L'agglutination est évocatrice de la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes, sans toutefois la confirmer. Seule la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes peut confirmer une cause immunologique à ce phénomène [86].

- Cellules rondes :

L'expression cellules rondes désigne les spermatozoïdes immatures et les leucocytes.

Un éjaculat devrait normalement en contenir moins de 1 million par ml. Une concentration supérieure ou égale à 1 million par ml correspond à une leucospermie [86]. Une leucospermie n'est pas forcément la traduction d'une infection génitale, mais il faut bien sûr la rechercher, et à l'inverse une infection génitale ne s'accompagne pas toujours de leucospermie.

- Erythrocytes :

La présence d'une grande quantité d'érythrocytes est souvent révélée par la couleur rougeâtre (sang frais) ou brunâtre (épanchement sanguin moins récent) du sperme. Normalement, le sperme ne devrait pas contenir d'érythrocytes. La présence de quelques érythrocytes dans un éjaculat n'a pas nécessairement d'incidence clinique.

- Motilité spermatique :

La motilité est exprimée par le pourcentage de spermatozoïdes classés dans chacune des catégories de mouvement suivantes :

- Motilité progressive: les spermatozoïdes se déplacent, en ligne droite, en zigzag ou en formant de grands cercles) peu importe leur vitesse.

- Motilité non progressive: les spermatozoïdes qui bougent, mais dont les mouvements ne permettent pas le déplacement (petits cercles, faibles battements déplaçant à peine la tête, battements de flagelle seulement).
- Immobiles : les spermatozoïdes ne font aucun mouvement.

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'asthénospermie.

- Vitalité :

La vitalité correspond au pourcentage de spermatozoïdes vivants, l'OMS propose de l'évaluer lorsque la motilité des spermatozoïdes progressifs est inférieure à 40 % [6]. Elle 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 nécropermie définit l'absence totale de spermatozoïdes vivants dans l'éjaculat.

- Concentration et nombre de spermatozoïdes :

La concentration désigne le nombre de spermatozoïdes, exprimé en millions, dans un millilitre d'éjaculat. La valeur absolue désigne le nombre de spermatozoïdes dans l'échantillon complet et se calcule en multipliant la concentration des spermatozoïdes par le volume de l'éjaculat. Elles sont toutes deux considérées comme de bons indicateurs des chances de conception. Toutefois, la valeur absolue constitue un meilleur indicateur de la fonction testiculaire, car, contrairement à la

concentration, elle ne dépend pas du volume de sécrétions produites par les glandes accessoires [86].

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

- L'azoospermie : c'est l'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat (altération de la spermatogénèse, présence d'un obstacle sur les voies excrétoires).
- L'oligospermie : Une concentration spermatique inférieure à 15 millions par millilitre d'éjaculat.
- La cryptozoospermie : présence de très rares spermatozoïdes, inférieurs à 100.000 dans la totalité de l'éjaculat.
- La polyspermie : La numération des spermatozoïdes est supérieure à 200 millions par millilitre d'éjaculat.

Tableau 2 : Spermogramme selon les normes de l'OMS et anomalies associées [86].

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

3.1.2 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 ainsi que de l'incidence des différents types d'anomalies morphologiques [80]. Il permet parfois de poser le diagnostic étiologique.

Depuis la publication de la cinquième édition du manuel de l'OMS, au moins 4 % des spermatozoïdes doivent avoir une forme normale.

3.1.2.1 Évaluation morphologique des spermatozoïdes :

Le spermatozoïde est une cellule haploïde (contient un seul exemplaire de chaque chromosome) qui mesure 50 à 60 μm de longueur et qui est constituée de trois parties distinctes : la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle [90] (figure 23) :

- La tête est ovale et de contour régulier. Elle comprend le noyau, qui renferme le matériel génétique condensé sous forme de chromatine, et l'acrosome, qui occupe entre 40 et 70 % de la tête [86]. L'acrosome est chargé d'enzymes hydrolytiques capables de percer la zone pellucide de l'ovocyte lors de la fécondation.
- La pièce intermédiaire très concentrée en mitochondries fabrique l'énergie nécessaire au mouvement flagellaire. Elle est centrée sur l'axe longitudinal de la tête. En présence de goutte cytoplasmique plus petite que le tiers de la surface de la tête, la pièce intermédiaire est considérée normale.
- Le flagelle est mince, non enroulé et a un contour bien défini. Elle mesure environ 10 fois la longueur de la tête (soit 45 μm) pour un diamètre de 0,4 à 0,5 μm , et permet au spermatozoïde de se déplacer à une vitesse normale allant de 20 à 25 $\mu\text{m/s}$.

Une équipe de l'hôpital de Tygerberg (Afrique du Sud) a travaillé sur la morphologie des spermatozoïdes et a établi des critères stricts très précis pour l'évaluation de la morphologie du sperme. 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 [6](Tableau 3).

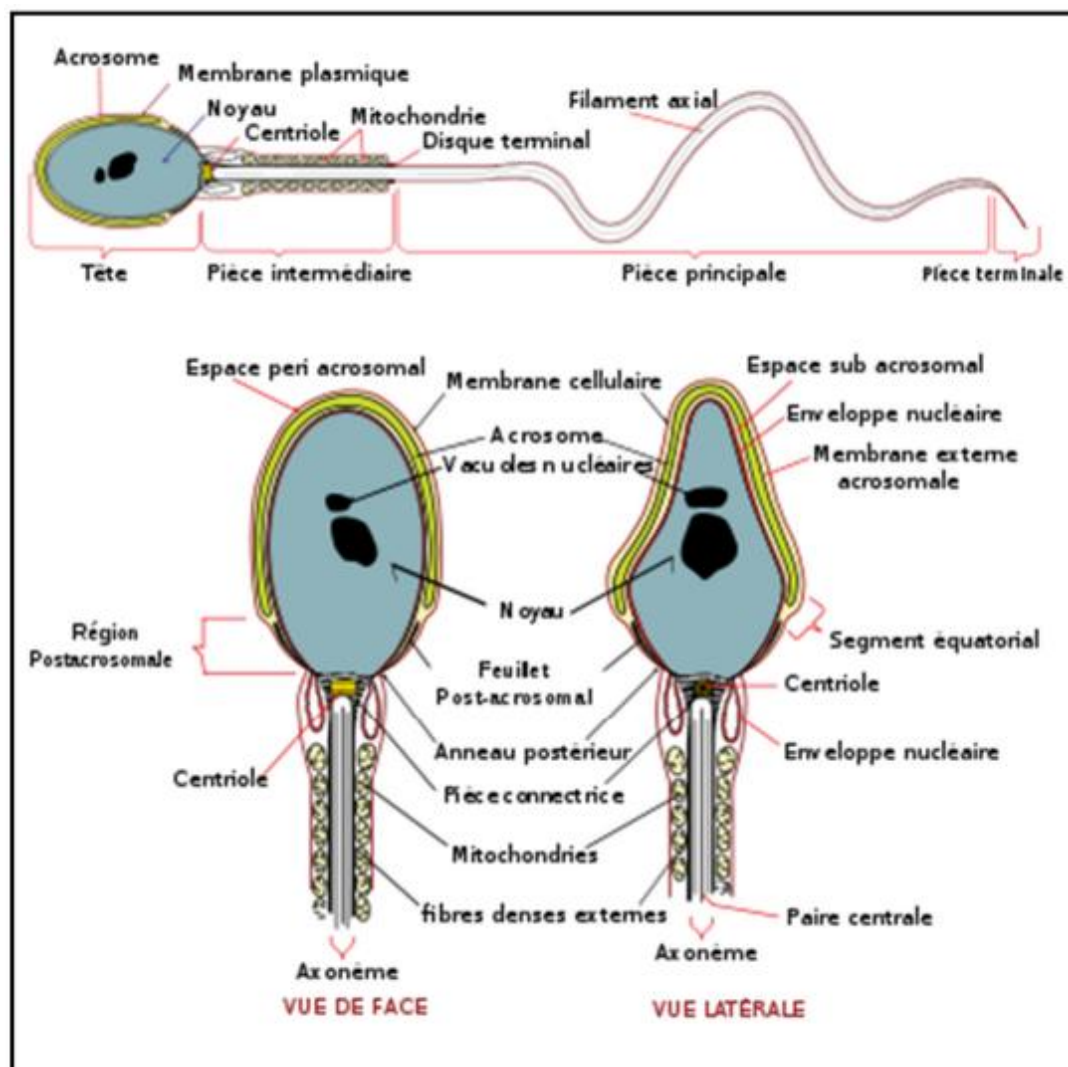


Figure 23 : Morphologie normale du spermatozoïde [91].

Tableau 3 : Les critères stricts de Tygerberg pour les spermatozoïdes de morphologie normale [92].

Têtes	Configuration ovale lisse		
	Dimensions ²		
	Coloration	Longueur	Largeur
	Papanicolaou	3,0–5,0 µm	2,0–3,0 µm
	Diff -Quike 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		

3.1.2.2. Les anomalies morphologiques :

La morphologie du spermatozoïde constitue un paramètre important dans l'exploration de la qualité du sperme d'un homme infertile. Cependant, son évaluation est dépendante de la méthodologie utilisée et de l'entraînement de l'observateur à cette méthodologie.

Les anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont généralement polymorphes, hétérogènes 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 [86].

Une dizaine de systèmes de classification des anomalies morphologiques des spermatozoïdes humains ont été proposés depuis la fin des années 50, sans consensus encore actuellement sur une méthode de classification universelle. Deux

principales classifications sont actuellement utilisées : La classification de David modifiée et la classification de Kruger recommandée par l'OMS.

- Classification de David modifiée [88]:

La méthode de David a été proposée en 1972 lors d'un colloque sur la fécondité et la stérilité masculine et a été publiée en 1975. Elle a été modifiée et améliorée au début des années 1990 par l'équipe de Jouannet puis par Auger & Eustache en 2000.

La classification de David modifiée recense en dehors des spermatozoïdes morphologiquement normaux (Figure 24) :

- sept anomalies de la tête : têtes allongées, amincies, microcéphales, macrocéphales, multiples, acrosome anormal ou absent et base (région post acrosomique) anormale.
- trois anomalies de la pièce intermédiaire : reste cytoplasmique, pièce intermédiaire grêle, pièce intermédiaire angulée.
- cinq anomalies de la pièce principale : absente, écourtée, de calibre irrégulier, enroulé et multiple.

Compte tenu de l'inhomogénéité du sperme humain et de la faible fréquence de certaines anomalies, 100 spermatozoïdes au minimum doivent être classés pour fournir une évaluation correcte du pourcentage de spermatozoïdes typiques et du profil des différentes atypies. Cette recommandation est cependant parfois impossible à suivre lorsque la concentration de spermatozoïdes est très faible. Dans ces cas, la classification peut être faite à partir de 50 spermatozoïdes, mais le résultat pour les spermatozoïdes normaux et anormaux ne doit pas être rendu en pourcentage et la conclusion doit tenir compte de la fiabilité diminuée des fréquences des anomalies retrouvées, notamment lorsqu'il s'agit d'anomalies rares.

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.

Elle permet également le calcul d'un facteur prédictif d'infertilité, c'est l'index d'anomalies multiples. Il correspond au rapport du nombre total d'anomalies recensées au nombre total de spermatozoïdes anormaux. Il est donc un indicateur du nombre moyen d'anomalies associées par spermatozoïde anormal. Toute valeur de l'index d'anomalies multiples supérieure à 1.6 va dans le sens d'une hypofertilité [93].

<i>Anomalies de la tête</i>	Allongé	
	Aminci	
	Microcéphale	
	Macrocéphale	
	Multiple	
	Base anormale	
	Acrosome anormal ou absent	
<i>Anomalies de la pièce intermédiaire</i>	Reste cytoplasmique	
	Amincie	
	Angulée	
<i>Anomalies du flagelle</i>	Absent	
	Ecourté	
	Irrégulier	
	Enroulé	
	Multiple	

Figure 24 : Les anomalies morphologiques selon la classification de David modifiée.

- Classification de Kruger (figure 25) :

La classification de Kruger est décrite comme étant plus sévère et plus discriminante que les autres classifications avec une meilleure valeur prédictive positive sur les résultats de fécondation in vitro (FIV) que la classification de David [94].

Il est recommandé d'analyser au moins 100 spermatozoïdes pour fournir une évaluation acceptable du pourcentage de spermatozoïdes typiques, la référence étant 200 spermatozoïdes [86].

Par ordre d'importance, l'anomalie est recensée d'abord sur l'acrosome, puis viennent dans l'ordre les anomalies de la tête, de la pièce intermédiaire et du flagelle. Aussitôt qu'une anomalie est recensée, le spermatozoïde est directement classé dans les « anormaux ». L'absence totale d'anomalie définit le spermatozoïde typique.

L'index de tératospermie peut être calculé. Il correspond au nombre moyen d'anomalies par spermatozoïde anormal. Une valeur supérieure à 1,46 va dans le sens d'une hypofertilité [95].

Trois groupes ont ainsi été individualisés en fonction du pourcentage de spermatozoïdes typiques et la valeur pronostic sur leur pouvoir fécondant [96]

- Formes typiques > 14 % : sperme normal.
- 4 % < Formes typiques < 14 % : groupe G-pattern, groupe de bon pronostic.
- Formes typiques < 4 % : groupe P-pattern, groupe de mauvais pronostic.

Ces deux derniers groupes correspondent à une classification liée au pronostic en 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 chute jusqu'à 37%.

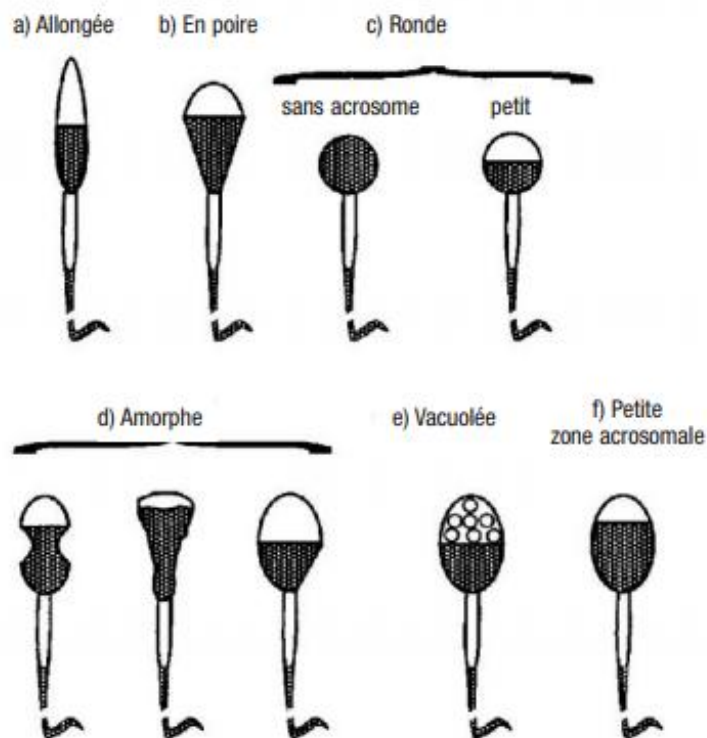
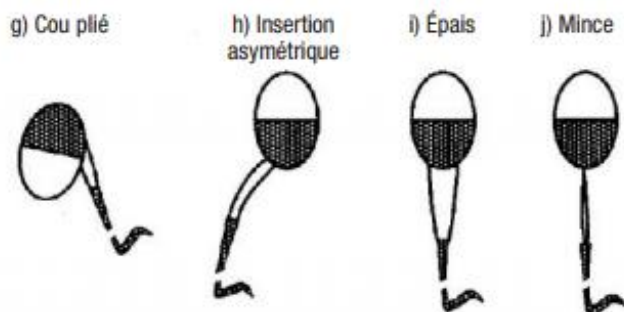
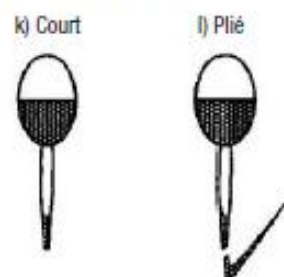
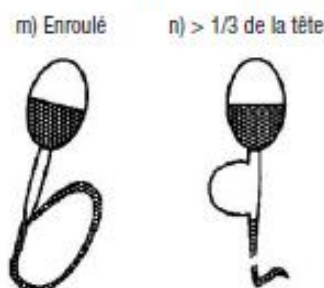
A. Défauts de la tête**B. Défauts du cou et de la pièce intermédiaire****C. Défauts du flagelle****D. Extrusion cytoplasmique**

Figure 25 : les anomalies morphologiques des spermatozoïdes selon la classification de Kruger [86].

3.1.2.3. Intérêt clinique de l'analyse cyto-morphologique des spermatozoïdes [97, 98] :

L'évaluation des anomalies morphologiques des gamètes mâles et la caractérisation de leur gravité donnent un aperçu sur les pathologies testiculaires qui affectent la spermatogénèse et/ou la spermiogénèse, notamment la cryptorchidie, le varicocèle et les orchites, 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 se traduisant essentiellement par des macrocéphalies et des anomalies de l'acrosome.

Le pourcentage de spermatozoïdes de morphologie anormale présent dans le sperme constitue une valeur prédictive de l'infertilité masculine, à travers l'index d'anomalies multiples selon les critères de David soit l'index de tératospermie selon les critères de Kruger.

Enfin, la morphologie spermatique joue un rôle significatif dans les résultats de l'aide médicale à la procréation. Elle est reconnue comme étant le facteur le plus prédictif sur les résultats de FIV pour un nombre important d'auteurs. 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.

3.1.3 Test post coïtal de Hühner :

Cet examen étudie le comportement des spermatozoïdes dans la glaire cervicale, étape préalable à la fécondation. Il n'est pas réalisé systématiquement et n'a de signification qu'en cas de spermogramme normal. Il doit être réalisé en

période ovulatoire immédiate ou sous glaïre optimisée par la prise d'œstrogènes, après une abstinence sexuelle de 2 à 3 jours. Il apprécie, idéalement de 8 à 12 heures après un rapport sexuel, la qualité de la glaïre (abondance, filance, transparence, cristallisation), le degré de dilatation du col et le nombre moyen de spermatozoïdes à mobilité progressive par champ.[99].

Le test est considéré comme positif si la glaïre est normale et s'il y a au moins cinq spermatozoïdes à mobilité progressive par champ ($\times 400$).

Au terme de ce bilan, un test de Hühner positif associé à un spermogramme normal permet a priori d'écarter une infertilité d'origine masculine. L'exploration du sperme peut alors être arrêtée en attendant la fin des investigations féminines [100].

3.1.4. Spermoculture :

Les infections chroniques du tractus génital masculin de nature bactérienne, fongique, parasitaire ou virale, sont impliquées dans près de 15 % des infertilités masculines [101].

Les bactériospermies pathogènes(présence de bactéries dans le sperme) et les infections génitales des glandes annexes masculines peuvent retentir à des degrés divers sur la spermatogenèse, la maturation spermatique, le transport des spermatozoïdes, les fonctions migratrices et fécondantes du spermatozoïde et sur la fertilité de la partenaire en cas d'infection cervico-vaginale et/ou tubaire associée[102]. De ce fait, la spermoculture fait partie intégrante du bilan de première intention du couple consultant pour infertilité [103].

Conformément aux règles de bonnes pratiques, les consignes de recueil données au patient doivent donc être claires, écrites et verbales, pour éviter les contaminations par la flore manu- ou aéroportée et optimiser l'asepsie du prélèvement. Le patient doit respecter un délai d'abstinence sexuelle compris entre deux et cinq jours. Après une miction, un lavage rigoureux des mains et une

désinfection du pénis, du gland, du méat urétral et du sillon balano-préputial à l'aide d'une solution antiseptique suivie d'un rinçage soigné avec de l'eau stérile, le recueil s'effectue par masturbation dans un réceptacle stérile à ouverture évasée. L'examen nécessite un lavage des mains, de la verge et du prépuce, ainsi qu'une miction avant le recueil dans un récipient stérile [103].

Elle est indiquée en cas de pH séminal basique, d'hyperspermie, de leucospermie (plus de 1 million de leucocytes par millilitre), d'asthéo-tératospermie, d'antécédents infectieux et avant toute technique d'aide médicale à la procréation.

La culture est positive si la concentration en germes est significative ($> 10^3$ /ml) et associée à une leucospermie. Les leucocytes spermatiques sont identifiés parmi les cellules germinales rondes immatures par coloration immuno-histochimique ou anticorps monoclonaux [1].

En pratique :

- Plus de 10^5 germes : correspond à une infection patente.
- Entre 10^3 et 10^4 : correspond à une infection latente.
- En dessous de 10^3 germes : correspond à une absence d'infection.

Les espèces les plus fréquemment isolées sont : E. Coli, U. urealyticum, M. hominis, Gardnerella vaginalis et Corynebacterium seminale. Une recherche de germes anaérobies, de chlamydia, gonocoque est parfois nécessaire [102].

3.1.5. Tests de migration-survie :

Le test de migration survie, aussi appelé test d'aptitude à l'AMP ou test de migration sélective, est réalisé en cas d'oligo-asthéo-tératospermie. Il permet la sélection des spermatozoïdes mobiles et viables qui pourront être utilisés en assistance médicale à la procréation.

Les deux principales méthodes de sélection sont la centrifugation sur gradient de densité et la migration ascendante avec ou sans centrifugation. La survie à 24 heures des spermatozoïdes sélectionnés est un facteur pronostique favorable pour la fécondance du sperme [1].

3.1.5. Bilan d'auto-immunisation anti-spermatozoïdes :

L'auto-immunisation est recherchée en cas d'autoagglutinats spontanés du sperme, d'asthénospermie, de nécropermie, de stérilité inexplicée, de test post coïtal de Hühner négatif, d'antécédents de chirurgie urogénitale, d'obstruction congénitale ou acquise, d'infection ou inflammation génitale et en cas d'échec de fécondation in vitro [104].

La réaction d'agglutination mixte (MAR-test), très sensible, permet le dépistage de l'auto-immunisation de surface. Le test de fixation d'immuno-billes différencie le type d'immunoglobulines (A, G ou M) de surface et la partie du spermatozoïde recouverte par les anticorps.

Le rôle de l'auto-immunisation dans l'infertilité est probable si plus de 40 % des spermatozoïdes mobiles sont recouverts d'anticorps sur au moins un échantillon. Le facteur limitant la réalisation de ces deux tests est le nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat [105].

3.1.6. Biochimie du plasma séminal :

Le Dosage des marqueurs séminaux est réalisé dans le liquide séminal qui constitue la fraction liquidienne du sperme. Il est effectué 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'une atteinte infectieuse et/ou inflammatoire du tractus génital.

Les principaux marqueurs séminaux :

- 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. Ils sont diminués en cas de lésion épididymaire ou d'obstacle en aval.

- Le fructose est un marqueur caractéristique des vésicules séminales avec un taux moyen supérieur à 13 micromoles/éjaculat. Une baisse du fructose associée à un pH acide est le signe d'une agénésie des vésicules séminales ou d'une obstruction des canaux éjaculateurs.

- L'acide citrique et les phosphatases acides sont ceux de la prostate avec des dosages dépassant les 50 micromoles/éjaculat pour le premier et 200U/éjaculat pour le second.

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 doser une deuxième fois à distance, après traitement, afin d'en évaluer une cinétique et de visualiser l'évolution du processus inflammatoire au niveau du tractus génital [106].

3.2. Recherche d'une éjaculation rétrograde :

L'éjaculation rétrograde est suspectée si le nombre de spermatozoïdes retrouvés dans les urines est supérieur à celui de l'éjaculat ou s'il existe des spermatozoïdes dans la deuxième partie de la miction [1].

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. Cet examen différencie l'anéjaculation de l'éjaculation rétrograde complète en cas d'aspermie.

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[103, 107].

3.3. Bilan hormonal :

Il n'existe pas de réel consensus sur les indications du bilan hormonal chez l'homme infertile en dehors de l'azoospermie. Les sociétés américaines d'urologie et de médecine de la reproduction recommandent de réaliser un bilan hormonal s'il existe :

- Anomalies des paramètres spermatiques, particulièrement en cas d'oligozoospermiesévère(< 10 millions/ml).
- Une baisse de la fonction sexuelle
- Des signes cliniques évocateurs d'une endocrinopathie notamment un hypogonadisme ou une hyperthyroïdie. [108]

3.3.1. Bilan hormonal initial (tableau 4) :

3.3.1.1. : Dosage sérique de la testostérone :

Pour évaluer le taux de testostérone, plusieurs dosages sont disponibles :

- la testostérone totale : testostérone libre plus testostérone liée à l'albumine et Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). Elle est la plus facile à mesurer, par des techniques de dosages immunologiques par Radio Immuno Assay (RIA) ou par Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa), sans substance radioactive.
- La testostérone libre, non liée aux protéines, représente 2 à 3% de cette hormone. Son dosage se fait directement par une technique de dialyse à l'équilibre ou par calcul après mesure de la testostérone totale et de la SHBG.
- La testostérone biodisponible : testostérone libre plus testostérone faiblement liée à l'albumine. Elle est mesurée plus facilement en ajoutant au sérum de la testostérone marquée et après précipitation de la testostérone marquée liée à la SHBG.

Cependant, il existe des variations plasmatiques de testostérone dépendantes de l'âge, du sexe, de l'heure de prélèvement et de la présence ou non d'une pathologie intercurrente.

Un taux de testostérone totale normal doit être supérieur ou égal à 320 ng/dl (11,1 nmol). Il existe un hypogonadisme si le taux est inférieur à 200 ng/dl (6,9 nmol). Entre les deux, il est utile de réaliser un dosage de testostérone libre pour distinguer un eugonadisme d'un hypogonadisme. Un taux de testostérone libre égal à 6,5 ng/dl (0,23 nmol) et biodisponible égal à 150 ng/ dl (5,2 nmol) sont considérés comme les normes inférieures à la normale.

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. [109]

3.3.1.2. Dosage de la FSH :

Le dosage de FSH est plus simple et plus reproductible que celui de testostérone. Il est ainsi important de tenir compte des valeurs normales. Les taux d'une population normale d'hommes fertiles se situent entre 1,3 et 8,4 UI/l [110].

Tableau 4 : Diagnostic étiologique devant un bilan hormonal anormal [111].

Clinique	Volume testiculaire diminué	Volume testiculaire diminué	Volume testiculaire diminué	Volume testiculaire diminué	Volume testiculaire normal
Bilan hormonal initial	FSH augmentée Testostérone normale ou basse	FSH augmentée Testostérone basse	FSH normale ou diminuée Testostérone basse + IRM hypophysaire	FSH normale ou diminuée Testostérone basse + IRM hypophysaire	FSH normale Testostérone normale
Étiologies suspectées	Microdélétions du chromosome Y	Klinefelter Insuffisance testiculaire : infection, radiation, chimiothérapie	Hypogonadisme Hypogonadotrophique Acquis : tumeur hypophysaire, hémochromatose	Hypogonadisme Hypogonadotrophique Congénitaux avec ou sans anosmie	Obstruction Trouble de l'éjaculation Varicocèle Blocage de la spermatogenèse
Fréquence (%)	5	0	1	1	
Autres dosages hormonaux		LH diminuée ou normale	LH normale ou basse PRL Capacité de saturation de la transferrine	LH normale ou basse	

3.3.2. Bilan hormonal de deuxième intention :

- Dosage de l'inhibine B :

L'inhibine B est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de Sertoli. Elle représente un marqueur de la spermatogénèse, sa concentration sérique est corrélée à la concentration et la mobilité des spermatozoïdes éjaculés et au volume testiculaire.

Elle 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.

La technique actuelle de dosage immunoenzymatique utilisant deux anticorps spécifiques (type Elisa) permet de distinguer les deux types d'inhibines. Le taux normal d'inhibine B chez l'homme fertile est de 94 à 327 g/ml. [112]

- Dosage de la prolactine :

La prolactine est mesurée en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique. L'hyperprolactinémie est présente chez 1 à 5 % des hommes présentant un trouble de l'érection. L'hyperprolactinémie peut être secondaire à la prise de médicaments hyperprolactinémisants (neuroleptiques). En l'absence de prise médicamenteuse ou d'insuffisance rénale, l'augmentation de la prolactinémie est d'origine tumorale. Les adénomes à prolactine sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes.

- Dosage de l'hormone antimüllérienne :

C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de Sertoli. Son dosage dans le liquide séminal pourrait être un marqueur de la maturité des cellules de Sertoli et donc de la spermatogénèse.

- Dosage de la thyroestimuline ou TSHus :

La TSHus est dosée uniquement en cas de suspicion clinique d'hyperthyroïdie. Dans ce cas, elle est basse avec un taux de T4 libre élevé.

3.4. Bilan génétique :

Les anomalies génétiques peuvent être cause d'infertilité masculine en affectant la spermatogenèse ou le transport du sperme. Les anomalies chromosomiques entraînent un dysfonctionnement testiculaire, et sont présentes chez 7 % des hommes infertiles.

La fréquence des anomalies du caryotype est inversement proportionnelle au nombre de spermatozoïdes : 10 à 15 % en cas d'azoospermie, 5 % en cas d'oligospermie et moins de 1 % en cas de normospermie.

Le caryotype n'est pas réalisé d'une manière systématique dans le bilan de l'infertilité masculine. Il doit être proposé aux hommes qui présentent les cas suivants :

- Une azoospermie non obstructive
- Une oligospermie sévère inférieure à un million de spermatozoïdes/ml sur plusieurs prélèvements successifs
- Chez des sujets ayant une numération supérieure à un million/ml associée à des antécédents familiaux de troubles de la reproduction.

Les caryotypes anormaux les plus fréquents sont : le syndrome de Klinefelter 47, XXY (de 7 à 13 % des azoospermies), le syndrome du double Y (47, XYY) et les anomalies de structure dont la plus fréquente est la translocation robertsonnienne équilibrée [113].

Sur le plan génomique, l'étude du gène CFTR est indiquée en cas d'agénésie congénitale bilatérale ou unilatérale des déférents, d'azoospermie obstructive inexpliquée et avant l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde pour un conseil génétique.

Tout homme ayant une agénésie unilatérale ou bilatérale des déférents (ou épидидymes) ou des symptômes de mucoviscidose doit être informé de la forte

association entre agénésie vésiculo-déférentielle et mutation du gène de la mucoviscidose (gène ABCC7, ex-CFTR) qui doit être recherchée chez lui. La découverte d'une mutation chez un homme infertile implique la recherche de mutation d'ABCC7 chez sa compagne. À noter que l'absence de détection d'une anomalie du gène ABCC7 n'élimine pas complètement la présence d'une mutation rare car seules les mutations les plus fréquentes sont recherchées [114].

La recherche de micro délétions des régions AZF est indiquée en cas d'azoospermie ou d'oligozoospermie sévère (< 5 millions/ml) d'origine sécrétoire et avant injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes. Les séquences nucléotidiques étudiées permettent le dépistage de micro délétions en AZFa, b ou c [113].

3.5. Bilan radiologique :

3.5.1. Echographie-doppler couleur du contenu scrotal [115]:

L'échographie-doppler couleur scrotale est toujours réalisée dans le bilan d'infertilité. Elle permet une évaluation précise du volume et du contenu testiculaire, la recherche d'une varicocèle infra clinique et d'anomalies annexielles. L'exploration doit être bilatérale, s'effectue en position couchée puis debout et après une manœuvre de Valsalva.

Au niveau du testicule : elle objective les hypotrophies, elle dépiste les micro-calcifications ou les lésions kystiques intra testiculaires et localise les cryptorchidies.

Au niveau de l'épididyme, l'échographie diagnostique des kystes épидидymaires ou des spermatoocèles (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.

3.5.2. Echographie endorectale :

L'échographie transrectale permet l'exploration du carrefour vésiculo-prostatique dans les cas d'hypospermie, d'anomalie du toucher rectal, d'oligo-asthénospermie ou d'antécédents infectieux. Cet examen apprécie l'échogénicité de la zone transitionnelle prostatique, permet le diagnostic d'agénésie des vésicules séminales et des ampoules déférentielles. L'obstruction des canaux éjaculateurs peut se révéler par leur dilatation ($> 2,3$ mm) et par celle des vésicules séminales (> 15 mm), mais aussi par la mise en évidence d'une cause (utricule prostatique, kyste, tumeur, séquelles de prostatite) [116]. Elle est affirmée par la ponction et l'injection des vésicules séminales. Le diagnostic d'obstruction des canaux éjaculateurs repose alors sur la présence de spermatozoïdes intravésiculaires, les images d'obstruction de la vésiculographie ou l'absence de passage dans l'urètre du colorant injecté dans les vésicules séminales [116]. L'examen en imagerie par résonance magnétique du carrefour prostatovésiculodéférentiel avec antenne endorectale est une alternative diagnostique à l'échographie transrectale [1].

3.6. Biopsie testiculaire[117] :

Les biopsies testiculaires ne sont plus simplement un acte diagnostique ou pronostique, mais également un geste thérapeutique. Les biopsies testiculaires ne sont réalisées qu'en cas d'azoospermie de mécanisme incertain et de recours programmé à une ICSI, sans contre-indication d'ordre génétique. Elles doivent être couplées à une extraction et cryopréservation des spermatozoïdes, ce qui implique au préalable un bilan génétique. La recherche de carcinome in situ est réalisée en cas de facteur de risque. Les anomalies de la spermatogenèse regroupent les hypospermatogenèses, les arrêts de maturation de la spermatogenèse, l'aplasie germinale focale ou complète.

ETIOLOGIES

DE L'INFERTILITE

MASCULINE

Les infertilités masculines peuvent être expliquées par 3 principaux mécanismes dont la fréquence est inégale :

- Un hypogonadisme hypogonadotrope sévère qui empêche ou interrompt l'activation testiculaire nécessaire à la production de spermatozoïdes : il s'agit là d'une cause dite pré-testiculaire.
- Des maladies primitivement testiculaires altérant le déroulement de la spermatogenèse, causes dites testiculaire.
- Des affections ou lésions empêchant l'évacuation des spermatozoïdes en dehors du testicule, causes dites post-testiculaires ou par obstacle.

A côté de ces principaux mécanismes, il reste des infertilités masculines dites idiopathiques, où l'étiologie est difficile à identifier avec les outils diagnostiques actuels mais qui relèvent possiblement d'un des mécanismes ci-dessus.

1. Causes pré-testiculaire (tableau 5):

La fertilité masculine suppose qu'un homme soit capable à la fois de produire des spermatozoïdes et d'avoir une vie sexuelle normale. Ces deux conditions dépendent de l'intégrité des fonctions testiculaires endocrine et exocrine, contrôlées par les gonadotrophines hypophysaires. Tout déficit profond en gonadotrophines hypophysaires, quelle qu'en soit la cause, puisse à la fois être responsable d'un hypogonadisme et d'une infertilité par interruption de la production testiculaire de spermatozoïdes [118].

1.1. Hypogonadisme primaire :

Il correspond à l'absence de signes pubertaires après 14 ans. L'adolescent affiche une taille accrue avec macroskelie. 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 développée.

Les caractères sexuels secondaires et tertiaires sont également effacés. Le patient est alors infertile par azoospermie sécrétoire [119].

1.2. 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 [119].

Parmi les nombreuses causes, le dopage, par utilisation de testostérone et/ou de stéroïdes anabolisants chez les sportifs constitue une cause particulière. Ces stéroïdes inhibent, par rétrocontrôle négatif, les gonadotrophines hypophysaires ce qui conduit à une azoospermie avec hypotrophie testiculaire en cas d'utilisation prolongée et à fortes doses. Hormis ces cas de dopage, les hypogonadismes hypogonadotropes peuvent être diagnostiqués par la baisse simultanée de la testostérone et des gonadotrophines LH et FSH [120].

Tableau 5 : Étiologies des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et acquis responsables d'infertilité par atteinte pré-testiculaire [121].

Hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (HHC)

- **HHC normosmique isolé**
 - Mutations de *GNRH1*, *GNRHR*, *KISS1*, *KISS1R*, *TAC3*, *TACR3*
- **Syndrome de Kallmann** (= HHC + anosmie/hyposmie)
 - Mutations de *KAL1* (*ANOS1*), *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROKR2*, *WDR11*, *CHD7*, *SEMA3A*, *SOX10*, *FEZF1*, *IL17RD*, *FGF17*
- **Hypopituitarisme congénital** (interruption de tige et autres...)

Hypogonadismes hypogonadotropes acquis (HHA)

- **Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire**
 - Crâniopharyngiome
 - Adénomes hypophysaires
 - Dysgerminomes, gliomes
- **Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires**
 - Hémochromatose juvénile et post transfusionnelle
 - Hypophysite ou infundibulite
 - Sarcoïdose
 - Histiocytose
- **iatrogéniques et traumatiques**
 - Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire
 - Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique
 - Traumatisme crânien
- **Fonctionnels**
 - Hyperprolactinémie
 - Carence nutritionnelle (anorexie mentale, maladies chroniques, activité physique excessive)
 - Hypercortisolisme, tumeurs féminisantes
 - Causes médicamenteuses (androgènes, anabolisants, oestroprogestatifs, agonistes de la GnRH, corticoïdes)
 - Bloc en 21 hydroxylase avec sécrétion excessive de progestérone et de 17-OH-progestérone

2. Causes testiculaire (tableau 6) :

La production quantitativement et qualitativement normale de spermatozoïdes à partir des cellules souches spermatogoniales est, indépendamment de sa régulation hormonale, un processus extrêmement complexe et vulnérable. Des maladies très nombreuses et variées peuvent l'affecter.

2.1. Anomalies génétiques :

Des mutations ou des délétions de certains de ces gènes peuvent ainsi être responsables d'une altération de la spermatogénèse suite à une interruption d'une ou de plusieurs étapes de la cascade conduisant à la formation d'un spermatozoïde haploïde à partir d'une spermatogonie diploïde.

Le chromosome Y est porteur de 15 à 20 gènes essentiels à la spermatogénèse. Les micro délétions du bras long du chromosome Y sont les anomalies génétiques les plus fréquentes, trouvées chez plus de 10% des hommes avec azoospermie non obstructive et chez près de 5% des hommes avec oligospermie extrême. Ces micro délétions entraînent des pertes, plus ou moins importantes, de la région située en Yq11 appelée AZF (pour AZoospermia Factor) [122](figure 26).

D'autres causes monogéniques très rares altérant la spermatogénèse ont été mises en évidence comme la mutation du récepteur de la FSH découvertes il y a près de 20 ans et qui empêchent la stimulation des cellules de Sertoli par cette gonadotrophine et la mutation de TEX11 un gène situé dans le chromosome X et impliqué dans la méiose des cellules germinales [123].

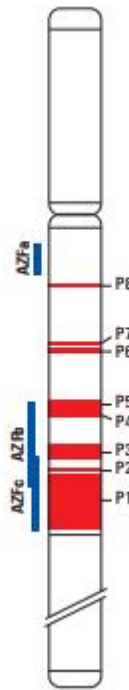


Figure 26 : Vision schématique du chromosome Y avec les régions AZF [121].

2.2. Anomalies chromosomiques :

La spermatogenèse testiculaire peut être aussi être directement affectée par des anomalies chromosomiques touchant les gonosomes (chromosomes sexuels X ou Y) ou les autosomes [124].

Le syndrome de klinefelter constitue une cause majeure d'infertilité masculine puisque trouvée chez près de 15% des hommes azoospermiques [125]. Il s'agit d'une anomalie chromosomique de nombre caractérisée par la présence d'un chromosome X supplémentaire dans un caryotype masculin. Au plan phénotypique, le syndrome de klinefelter est associé à une hypotrophie testiculaire majeure et parfois à un hypogonadisme avec gynécomastie. Le chromosome X surnuméraire induit une altération du renouvellement des cellules souches spermatogoniales et une apoptose des spermatogonies, ce qui provoque une interruption précoce de la spermatogenèse à un stade pré-méiotique [126].

2.3. Autres anomalies testiculaires :

Outre les causes génétiques et chromosomiques, la spermatogenèse peut être affectée considérablement et directement par des agressions physiques, chimiques et infectieuses notamment certaines chimiothérapies anticancéreuses, la radiothérapie touchant la sphère pelvienne ou scrotale, les oreillons, les traumatismes testiculaires de toute nature peuvent aussi provoquer une altération profonde de la spermatogenèse. Citons aussi les stérilités consécutives à des orchidectomies pour cancer testiculaire. La cryptorchidie, qu'elle soit isolée ou dans le cadre plus complexe d'une anomalie globale du développement sexuel, est associée, lorsqu'elle est sévère et bilatérale, à des atteintes partielles (oligospermie) ou complètes (azoospermie) de la spermatogenèse [125].

Tableau 6 : Etiologies des infertilités masculines par anomalie testiculaire d'origine chromosomique, génétique ou lésionnelle [121].

Chromosomiques Klinefelter (XXY) Anomalies du chromosome Y (Y isodicentrique) Hommes XX (<i>SRY</i> + ou -) Translocations et inversions
Génétiques Microdélétions du bras long du chromosome Y (régions <i>AZF</i>) Insensibilité très partielle aux androgènes (MAIS) Mutation du récepteur de la FSH Mutation de <i>TEX11</i>
Lésions testiculaires congénitales Cryptorchidie Dysgénésies gonadiques à phénotype masculin
Anomalies qualitatives des spermatozoïdes Globozoospermie Syndrome de Kartagener (cils immobiles) Macrocéphales
Lésions acquises Traumatisme scrotal Orchidectomie Torsion testiculaire Oreillons Orchites infectieuses Radiothérapie Chimiothérapie Inclusions surrénaliennes intra-testiculaires (Bloc 21-hydroxylase classique)
Idiopathiques Oligospermies, oligo-asthénos-tératospermie
Causes supposées Varicocèle (stade 3) Auto-immunes

3. Causes post-testiculaires (tableau 7) :

Au moment de l'éjaculation, l'ensemble du liquide séminal, comprenant les spermatozoïdes et les sécrétions des vésicules séminales et prostatiques est conduit vers l'urètre prostatique après passage dans les canaux éjaculateurs. La fermeture concomitante du sphincter vésical associé à un péristaltisme des muscles lisses assure l'expulsion du liquide séminal vers l'urètre pénien puis à travers l'orifice du méat urétral. Tout ce cheminement peut être le siège d'obstacles.

3.1. Agénésies bilatérales des canaux déférents (ABCD) [126] :

Elle représente une cause majeure d'obstacle post-testiculaire. 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. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive fréquente, liée à des mutations bi-alléliques du gène CFTR qui est aussi responsable de la mucoviscidose. Cette dernière maladie qui affecte le poumon, les glandes sudoripares, le tube digestif et le pancréas est provoquée par la présence de 2 mutations sévères de CFTR alors que l'ABCD isolée est la conséquence d'une mutation sévère associée à une mutation mineure de CFTR.

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 endorectale confirme le diagnostic devant l'absence d'ampoules déférentielles. Cette situation est très fréquente voire régulière chez les patients atteints de mucoviscidose qui est une maladie conséquente 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.

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

3.2. L'obstruction des canaux éjaculateurs :

On retrouve 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 [126].

3.3. L'obstruction épididymo-déférentielle post-infectieuse :

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

3.4. 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.

Tableau 7 : Etiologies des infertilités masculines par anomalie post-testiculaire [121].

Génétiques

- Agénésie bilatérale des canaux déférents par mutation du gène *CFTR*, aussi responsable de la mucoviscidose (sans malformation rénale)
- Agénésie des déférents avec agénésie rénale unilatérale
- Syndrome de Young (sinusites, infection pulmonaires, et azoospermie, *CFTR* normal)

Acquises

- Compression du rete-testis
 - inclusions surrénaliennes intra-testiculaires (Bloc 21-hydroxylase)
 - infectieuses
- Obstruction idiopathique de l'épididyme
- Obstruction des canaux déférents
 - Post vasectomie volontaire
 - Cure chirurgicale d'hernie inguinale avec ligature des déférents
- Obstruction des canaux éjaculateurs (infectieuse)
- Anomalies fonctionnelles de l'éjaculation
 - Neuropathie diabétique
 - Traumatisme de la moelle épinière
 - Sclérose en plaques
 - Lésions neurologiques chirurgicales par curage ganglionnaire retro-péritonéal

4. Infertilités masculine idiopathiques [127] :

Elles seraient à l'origine de près de 50% des infertilités. Il s'agit d'hommes ayant une fonction gonadotrope normale et chez qui l'exploration des voies excrétrices n'a pas permis de mettre en évidence d'obstacle. Chez ces patients le caryotype et les explorations génétiques de première ligne ne montrent pas d'anomalie. Les altérations de la spermatogenèse testiculaire sont fréquentes, ce qui suggère une maladie primitivement testiculaire.

TRAITEMENT

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.

1.1. Traitement médicamenteux :

Une fois le diagnostic est posé, le traitement médicamenteux est justifié dans le cas d'une étiologie potentiellement curable notamment un hypogonadisme hypogonadotrope, une hyperprolactinémie, un diabète, ou des infections spermatiques.

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

1.1.1. Traitements hormonaux :

Que ce soit par GnRH, hCG/human menopausal gonadotropin (HMG) FSH, androgènes ou bromocriptine, le traitement hormonal n'a pas montré d'effet bénéfique dans le cas d'infertilités masculines idiopathiques.

1.1.2. Traitements non hormonaux :

- Les antioxydants : Ils sont censés lutter contre les radicaux libres potentiellement délétères présents physiologiquement dans le liquide séminal. Qu'il s'agisse 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 [128].
- 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 [129].

1.2. 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.

1.2.1. La vasovasotomie :

Elle 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.

1.2.2. L'anastomose épидидymodéférentielle [130] :

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.

1.2.3. La reperméabilisation des canaux éjaculateurs :

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

1.2.4. La cure de la varicocèle clinique :

Peut être réalisée par sclérothérapie scrotale antérograde 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 médical à la procréation :

Les Procréations Médicalement Assistées ou techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sont l'ensemble des techniques médicales et biologiques qui comportent la manipulation des gamètes, avec ou sans Fécondation In Vitro (FIV), dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple qui sans cela risquerait de demeurer infécond. Ces techniques peuvent aussi s'appliquer dans le cas de risques importants de transmission à l'enfant de maladies graves et incurables de façon à ne transférer que les embryons qui en seraient indemnes. Malgré leur succès, les techniques d'AMP restent un traitement symptomatique de l'infertilité lorsque la cause n'a pas été identifiée et / ou corrigée.

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.

Les techniques d'AMP incluent en théorie :

- Les inséminations artificielles :
 - Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC).
 - Insémination Artificielle avec sperme du Donneur (IAD) (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 8).

Tableau 8 : Facteurs déterminant le type d'assistance médicale à la procréation.

	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.

2.1. Inséminations artificielles :

2.1.1 Inséminations intra utérines :

L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique fréquemment proposée dans la prise en charge des couples infertiles, quand les paramètres spermatiques et tubaires le permettent. L'IIU constitue le premier échelon dans les techniques d'AMP. Elle consiste à déposer des spermatozoïdes mobiles à l'intérieur des voies génitales féminines, et donc faciliter la rencontre des gamètes masculins avec les gamètes féminins [131]. Elle est très fréquemment associée à une stimulation de l'ovulation avec pour objectif une synchronisation précise de l'insémination intra-utérine et de l'ovulation, et une augmentation du recrutement folliculaire afin d'optimiser les chances de conception (figure 27).

Son efficacité a été prouvée dans différentes indications : stérilité cervicale par absence de glaire ou notion de glaire hostile, infertilité masculine en cas d'altération modérée des paramètres spermatiques et en cas d'infertilité inexpiquée. L'IIU peut également être proposée en cas d'éjaculation rétrograde.

Les spermatozoïdes sont parfois recueillis dans les urines, d'un éjaculat naturel ou provoqué. L'inséminât doit contenir environ 500 000 à un million de spermatozoïdes mobiles après sélection, concentrés dans un volume de 0,2 à 0,3ml.

L'insémination intra-utérine en cycle spontané n'a démontré son efficacité dans deux indications mécaniques : la stérilité cervicale isolée ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels complets. Dans tous les autres cas, elle ne donne de bons résultats qu'associée à une stimulation de l'ovulation. La stimulation doit être monitorée c'est-à-dire évaluée par échographie pelvienne et/ou dosages hormonaux plasmatiques pour réduire le risque de grossesse multiple [132].

La préparation est introduite au niveau du corps utérin à l'aide d'un fin cathéter qui franchit le col utérin. La stimulation permet aussi de déterminer exactement le moment de l'ovulation et donc de programmer le moment de l'insémination qui est un des facteurs essentiels du succès : 36 heures après l'injection d'HCG provoquant l'ovulation, avec injection lente du sperme préparé suivie d'une dizaine de minutes de repos.

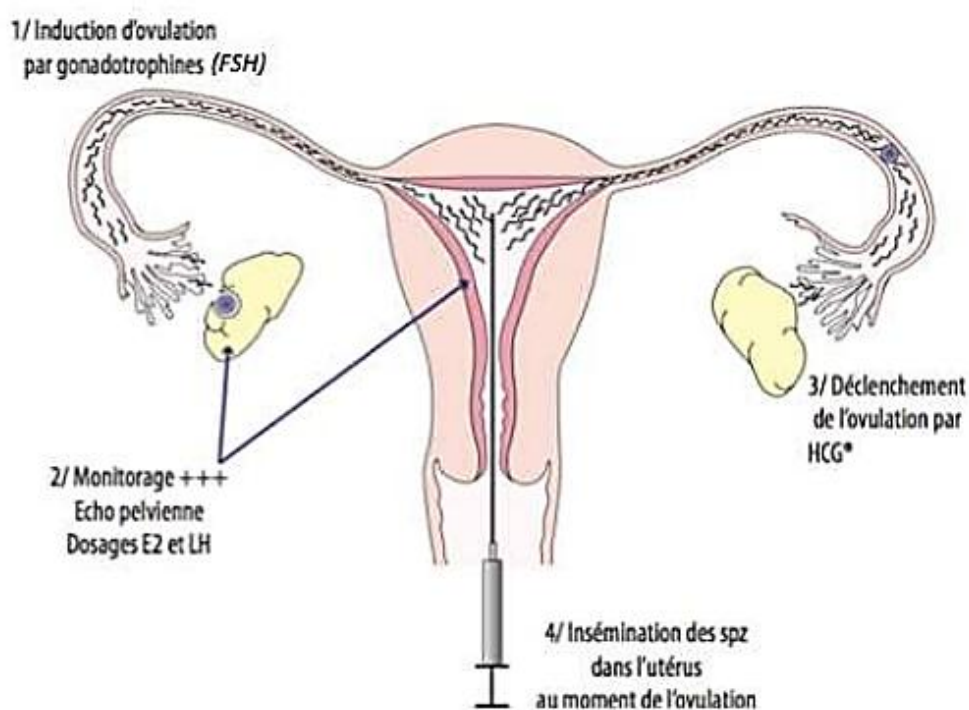


Figure 27 : Les différentes étapes schématisées d'une insémination intra-utérine.

2.1.2 Inséminations intra-cervicales :

Elle consiste à déposer des spermatozoïdes au niveau du col utérin. Les indications sont essentiellement d'origine masculine notamment en cas de troubles de l'éjaculation et / ou impossibilité de rapports sexuels.

Cette prise en charge s'adresse aux couples infertiles dont la femme est âgée de 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.

2.2. Fécondation in vitro conventionnelle :

Le principe de la FIV dite « classique », est de confronter les gamètes mâle et femelle en dehors de l'appareil génital féminin par insémination simple « in vitro », et d'obtenir ainsi un embryon qui pourra secondairement être transféré dans l'utérus maternel (figure 28).

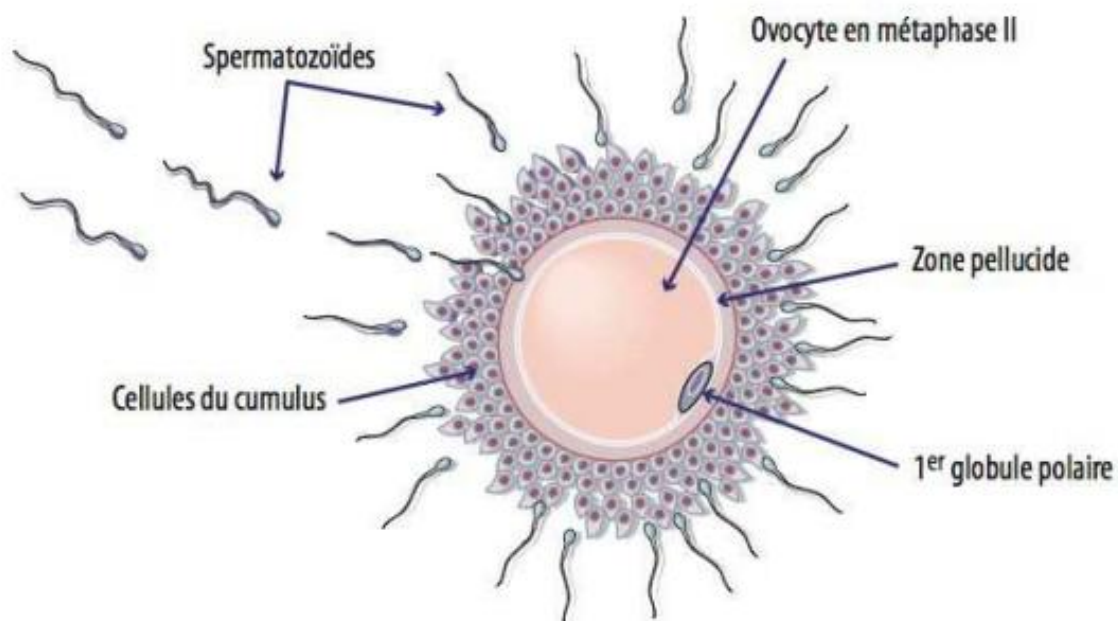


Figure 28 : Schéma représentant la rencontre des gamètes en FIV classique.

2.2.1 Étapes de la FIV [133] :

La FIV reproduit en laboratoire la fécondation et les premières étapes du développement embryonnaire. On découpe schématiquement le processus de FIV en quatre étapes : Stimulation ovarienne, obtention d'ovocytes matures et de spermatozoïdes fécondants, mise en fécondation et culture embryonnaire, transfert embryonnaire dans l'utérus (figure 29) :

2.2.1.1. Stimulation ovarienne multi-folliculaire :

En vue d'une FIV, une hyperstimulation ovarienne contrôlée est obtenue avec de fortes doses de gonadotrophines. L'objectif est de recruter suffisamment de follicules matures (diamètre $\geq 16\text{mm}$) pour recueillir 8 à 15 ovocytes permettant une meilleure probabilité de grossesse [134]. Une ovulation spontanée sera évitée grâce à l'association avec des agonistes ou antagonistes de la GnRH. La stimulation ovarienne s'associe à un monitoring de l'ovulation par échographies pelviennes et contrôles sanguins réguliers. On surveille ainsi la croissance et le nombre de follicules, la qualité de l'endomètre ainsi que l'évolution des taux hormonaux d'Œstradiol, de LH et de progestérone. Cette surveillance permet d'adapter la posologie de gonadotrophines et de décider du jour du déclenchement une fois le nombre de follicules matures optimal atteint.

2.2.1.2. Recueil de gamètes :

- Recueil des ovocytes fécondants :

La ponction des follicules ovariens matures est effectuée de façon à recueillir les ovocytes qu'ils renferment pour les féconder au laboratoire. Ce geste se fait en ambulatoire sous anesthésie locale ou générale, il est réalisé sous contrôle échographique par voie endovaginale environ 36h après le déclenchement de l'ovulation par HCG, sous 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.

- Obtention de spermatozoïdes fécondants :

Le recueil du sperme du conjoint se fait le jour de la ponction des ovocytes soit par masturbation soit par congélation préalable du sperme.

Quel que 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.

2.2.1.3. Mise en fécondation et culture embryonnaire :

La fécondation in vitro proprement dite consiste à inséminer les ovocytes avec les spermatozoïdes. Après 48 heures d'incubation à 37 °C, les embryons sont comptabilisés, analysés et évalués en grades selon des paramètres essentiellement morphologiques (nombre de blastomères, régularité, fragmentation) indiquant leur qualité. Ainsi, seuls les embryons considérés comme normaux à cellules régulières, ayant atteint le stade 2-4 cellules ou 5-6 cellules seront choisis pour le transfert ou, si nécessaire, pour une congélation.

2.2.1.4. Transfert embryonnaire dans l'utérus :

Le transfert a lieu au deuxième ou troisième jour après la ponction. Un cathéter contenant les embryons est introduit dans l'utérus par le canal cervical et les embryons sont déposés dans la cavité utérine.

Le choix du nombre d'embryons à transférer dépend de plusieurs facteurs au premier rang desquels figurent l'âge de la patiente, le nombre de tentatives, la qualité embryonnaire et, bien évidemment, le souhait de la patiente.

On transfère habituellement 2 à 3 embryons. Ce nombre peut être augmenté chez les patientes de plus de 38 ans chez lesquelles, en général, quatre embryons sont transférés. Certains auteurs ont observé que le transfert de 2 embryons sélectionnés pour leur bon grade permet de réduire le pourcentage de grossesses multiples sans diminuer le taux de grossesse [135].

Le début de grossesse est diagnostiqué par un dosage de la HCG à partir du 12 jour 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).

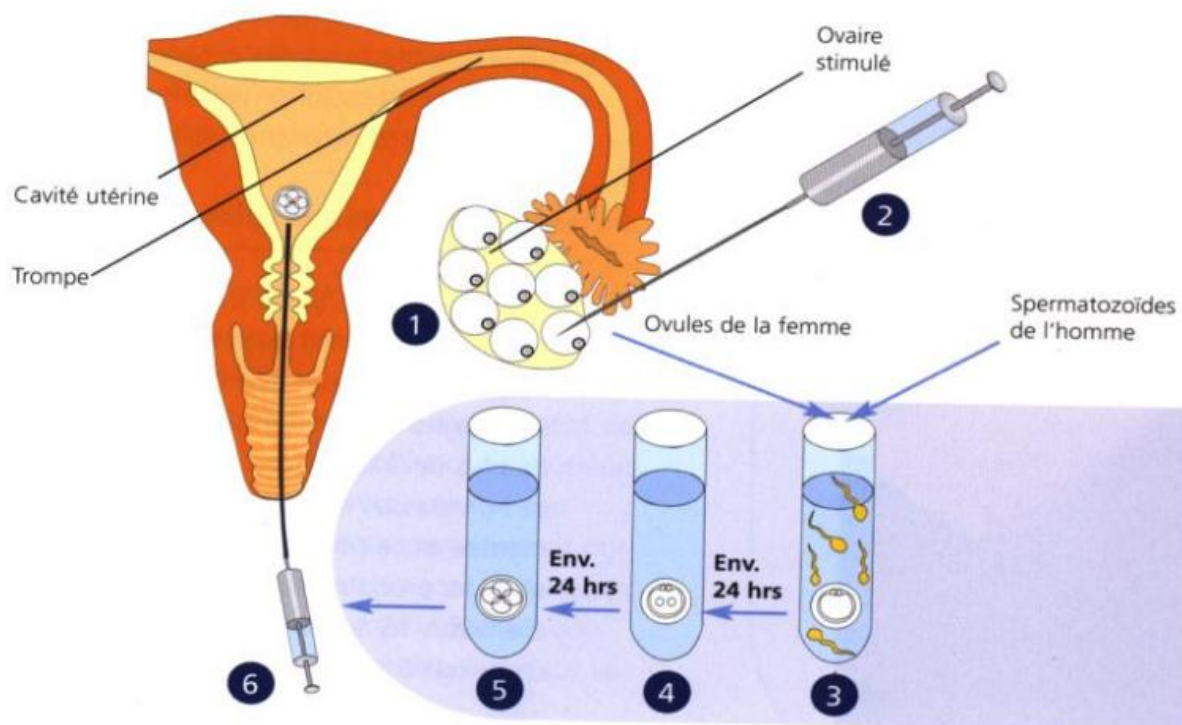


Figure 29 : Schéma représentant les étapes de la fécondation in vitro.

1. Stimulation ovarienne et déclenchement de l'ovulation 2. Ponction ovocytaire 3. Fécondation 4-5. Segmentations puis croissance embryonnaire 6. Transfert des embryons dans l'utérus.

2.3. Intra cytoplasmic sperm injection ou injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) :

Depuis 1990 se sont développées des techniques plus offensives dites de « fécondation assistée », visant à court-circuiter la zone pellucide et la membrane plasmique, les dernières barrières séparant le gamète mâle du cytoplasme ovocytaire. L'une d'entre elles, appelée familièrement ICSI, a révolutionné le traitement de la stérilité de l'homme. Elle permet de dépasser les échecs de FIV conventionnelle, de proposer des solutions en cas de déficiences spermatiques trop sévères pour réaliser une FIV ou en cas d'azoospermie excrétoire, voire sécrétoire grâce à l'utilisation de spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires.

Les ovocytes sont dépouillés des cellules du cumulus et de la corona radiata qui les entourent par action chimique (brève exposition à la hyaluronidase) et mécanique (pipetage répété). Le sperme est préparé classiquement par lavage et centrifugation et les spermatozoïdes mobiles sont ralentis dans leur vitesse de progression par une solution de polyvinylpyrrolidone, ce qui facilite leur capture et leur immobilisation mécanique. Chaque spermatozoïde est alors injecté dans le cytoplasme ovocytaire à l'aide d'une micropipette d'injection. Une fois le spermatozoïde en place, il déclenche l'activation ovocytaire qui s'accompagne, après un temps de latence variable, d'une élévation de calcium intra-ovocytaire, prolongé et oscillatoire comme au cours de la fécondation normale physiologique [136]. Et dès lors, la chronologie des événements de la fécondation après ICSI suit le même profil qu'après FIV conventionnelle. Les embryons seront transférés in utero au deuxième ou troisième jour après l'insémination, au stade de deux à huit cellules (figure 30).

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. Elle 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.

2.3.1 ICSI et infertilité masculine :

L'ICSI est considérée comme une solution majeure à une infertilité chez l'homme. Les couples candidats à l'ICSI peuvent être classés en plusieurs catégories selon les anomalies spermatiques de l'homme :

- Oligo-asthéo-tératospermie :

Lorsqu'après lavage et préparation d'un éjaculat, on ne recueille que 500 000 spermatozoïdes mobiles, les chances d'obtenir une grossesse après insémination intra utérine se réduisent considérablement. Il en va de même si l'on ne dispose que de 100 000 spermatozoïdes mobiles et normaux pour réaliser une FIV conventionnelle. À l'inverse, il suffit d'une dizaine de spermatozoïdes mobiles pour pouvoir réaliser la micro-injection. Aucun des paramètres du spermogramme, ni le nombre, ni la mobilité, ni la morphologie ne sont limitant. Les taux de fécondation et de grossesses sont identiques, que le sperme soit normal ou altéré au niveau d'un, deux ou trois de ses paramètres classiques [137].

Quelle que soit l'étiologie de l'OATS, l'efficacité de la micro-injection est la même : OATS secondaire à une ectopie testiculaire, à une infection, à un facteur toxique exogène, accompagnant une varicocèle, génétique ou idiopathique.

- Azoospermies excrétoires :

Avec l'avènement de la FIV et le prélèvement de spermatozoïdes épididymaires, nouvel espoir et nouvelle déception puisque les taux de fécondation des ovocytes en FIV classique, à partir de spermatozoïdes épididymaires, ne dépassent pas 10 % et les taux de grossesse par cycle 5 %. Grâce à la micro-injection, les taux de fécondations sont aussi bons qu'avec des spermatozoïdes éjaculés et l'on peut avec succès utiliser le sperme épididymaire congelé, ce qui permet de limiter le nombre des interventions [138].

Le recueil de spermatozoïdes épидидymaires n'est pas toujours possible dans les stérilités excrétoires, en particulier en cas d'agénésie épидидymaire, d'anomalie du rete testis ou lorsque les remaniements inflammatoires et la fibrose sont très importants, on recherchera alors les spermatozoïdes en amont par biopsie testiculaire. L'expression des tubules séminifères du fragment prélevé, ou leur dilacération, permet de retrouver suffisamment de spermatozoïdes pour pratiquer l'ICSI. Ces spermatozoïdes testiculaires, parfois à peine mobiles, sont capables de féconder après micro-injection intra cytoplasmique.

- Azoospermies sécrétoires :

Dans les azoospermies sécrétoires, surtout en présence d'une hypotrophie testiculaire et d'une élévation de la FSH plasmatique, l'abstention était de rigueur puisque l'augmentation de la FSH avait été corrélée à un blocage de la spermatogenèse avant le stade de spermatocyte II ou de spermatide. Lorsque la biopsie diagnostique fait état d'une spermatogenèse normale ou réduite mais complète, on a 90 à 100 % de chances de retrouver des spermatozoïdes testiculaires [139].

A partir du moment où des spermatozoïdes sont accessibles, les résultats en termes de grossesses par transfert sont identiques, même dans les indications les plus sévères, à ceux des azoospermies obstructives ou sécrétoires à spermatogenèse normale.

- Autres indications de l'ICSI :

L'ICSI est aussi proposée en cas d'infertilité inexpliquée, d'échecs de FIV répétés ou devant un âge maternel avancé (Van der Westerlaken et coll 2005).

Si le succès de l'ICSI en thérapeutique de l'infertilité est indéniable, son innocuité est néanmoins mise en cause en raison de son caractère invasif et de l'apparente augmentation des anomalies chromosomiques, surtout sexuelles, observée chez les enfants conçus par cette technique. L'étude des conséquences sur le patrimoine génétique de ces enfants doit notamment être poursuivie à long

terme, car si l'ICSI ne crée pas l'anomalie génétique, elle permet néanmoins sa transmission. Ainsi, tout couple candidat à une ICSI pour une infertilité d'origine masculine devrait bénéficier d'un conseil génétique, afin d'être informé des risques potentiels encourus par sa descendance [140].

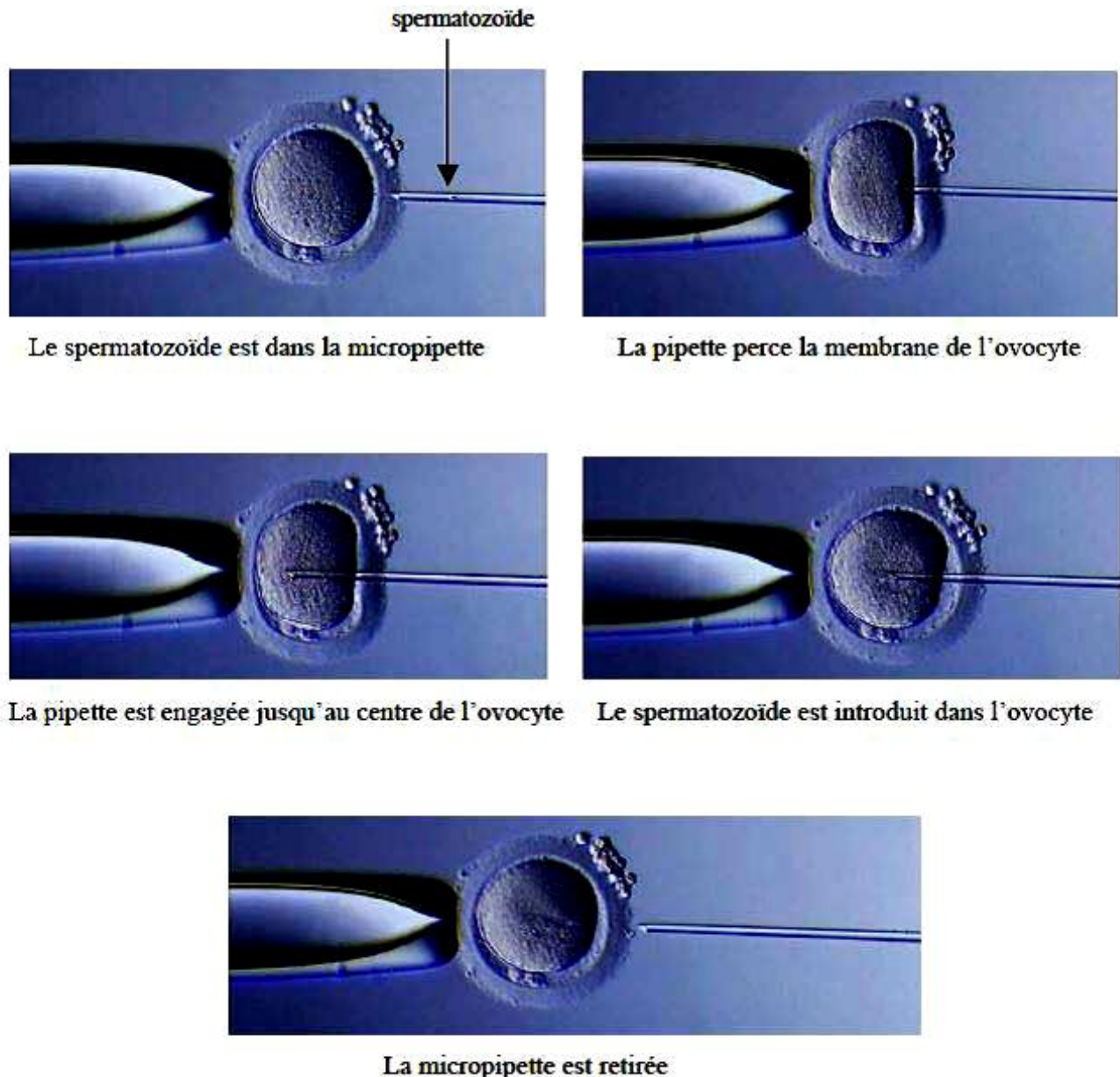


Figure 30 : Les différentes étapes d'une injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes [141].

MATERIEL

ET METHODES

1. Population étudiée :

1.1. Critères d'inclusion :

Était inclus dans l'étude, tout patient venu consulter pour infertilité vus en consultation d'urologie à l'hôpital Hassan II de Fès, pour troubles de fertilité entre janvier 2013 et décembre 2016, ayant un dossier médical complet.

1.2. Critères d'exclusion :

Les patients avec un dossier médical incomplet, les patients perdus de vue ou sans 2 spermogrammes à 3 mois d'intervalle étaient exclus de l'étude.

1.3. Population retenue :

D'après les critères de sélection sus-cités, 123 dossiers médicaux ont été retenus pour notre étude.

2. Recueil des données :

Une fiche de renseignements (Annexe.1) a été éditée pour recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude. Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

Pour atteindre nos objectifs nous avons retenu les paramètres suivants :

2.1. Paramètres épidémiologiques

- Âge : Il est déterminé pour le patient et sa conjointe.
- Statut matrimonial : Chaque patient doit préciser s'il est monogame ou polygame.
- Profession : chaque patient doit préciser sa profession.

- Expositions à la chaleur : Tout patient est interrogé s'il est exposé à des températures élevées dans le milieu de travail.
- Expositions professionnelles : aux agents toxiques notamment les pesticides et métaux lourds.

2.2. Paramètres cliniques :

- Type d'infertilité : primaire ou secondaire.
- Durée d'infertilité :
 - Pour l'infertilité primaire : on cherche à savoir depuis combien d'années le couple désire un enfant.
 - Pour l'infertilité secondaire : pendant combien d'années le couple n'a pas pu procréer après le dernier enfant.
- Habitudes toxiques : Tabac et alcool.
- Antécédents urogénitaux : Antécédents de varicocèle, hydrocèle, ectopie testiculaire, hernie inguinale, orchite, torsion du cordon spermatique, de cryptorchidie, traumatisme des bourses, cancer testiculaire, tuberculose urogénitale.
- Antécédents chirurgicaux : Cure d'hydrocèle, orchidectomie unilatérale ou cure de hernie inguinale.
- Données de l'examen clinique : L'examen clinique cherche les signes d'hypoandrogénie (une hypopilosité du visage, des creux axillaires et des régions sexuelles, une gynécomastie, un micropenis, une répartition gynoïde des graisses), la présence d'une macroskelie, la présence d'une varicocèle, d'un nodule ou kyste épидидymaire et l'appréciation du volume testiculaire à l'aide de l'orchidomètre de Prader.

2.3. Paramètres paracliniques :

- Données du spermogramme : Volume du sperme, viscosité, numération des spermatozoïdes, nombre de spermatozoïdes mobiles.
- Bilan hormonal : Dosage de la FSH et de la testostéronémie.
- Echographie du contenu scrotal.
- Caryotype.
- Recherche des micro délétions de chromosome Y.

Tous les spermogrammes retenus ont été réalisés dans différents laboratoires privés. Une abstinence sexuelle de 3 à 5 jours a été exigée et respectée. Le prélèvement est fait au laboratoire par masturbation. Le recueil du sperme est fait dans un flacon 3 centimètres de diamètres en verre ou en plastique, stérile, gradué et bouché.

Les dosages hormonaux et les examens échographiques ont été réalisés à l'hôpital universitaire Hassan II de Fès, ainsi que dans différents laboratoires privés.

Les caryotypes et la recherche des micro délétions de chromosome Y ont été réalisés à l'hôpital universitaire Hassan II de Fès.

3. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 123 dossiers de patients vus en consultation d'urologie à l'hôpital Hassan II de Fès, pour troubles de fertilité entre janvier 2013 et décembre 2016.

RESULTATS

1. Âge

Notre étude a porté sur un échantillon de 123 patients. L'âge moyen des patients était de 37 ans avec des extrêmes de 25 et 50 ans. La tranche d'âge comprise entre 35 et 40 ans est la plus fournie avec 50 patients (37.9%) suivie par celle de 40 et 45 ans avec 34 cas (27.6%). Près de 3,3% des patients, soit 4 patients, avaient entre 25 et 30 ans et 5.6% des cas (n=7) avaient entre 45 et 46 ans (Figure 31).

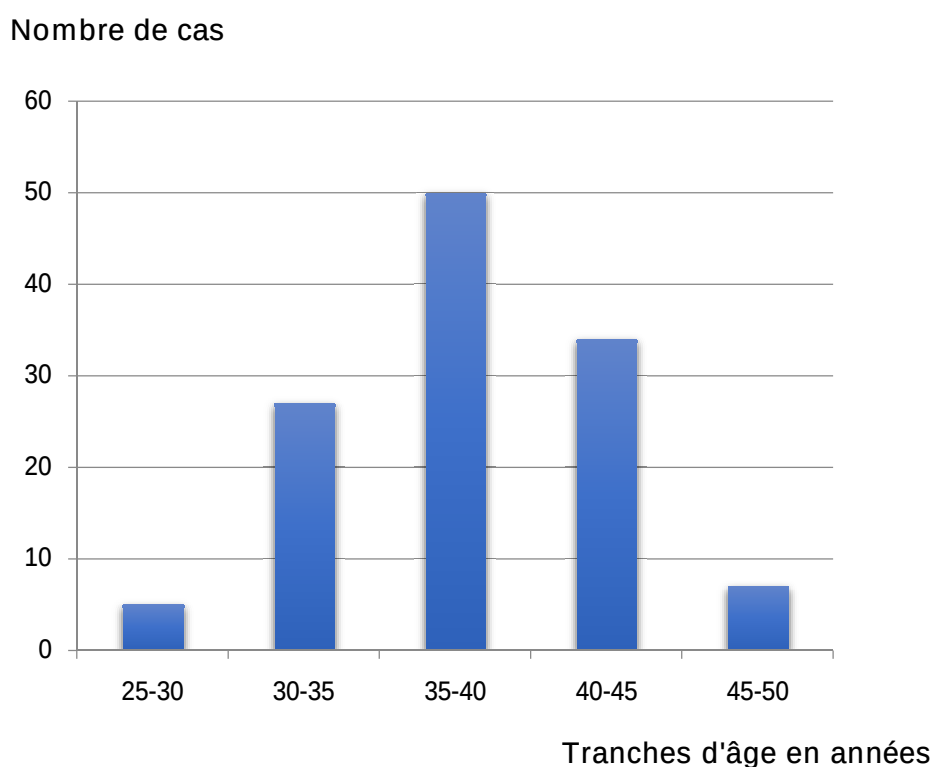


Figure 31 : Distribution des patients par tranche d'âge en années.

2. Type et durée d'évolution de l'infertilité :

L'infertilité était de type primaire dans 75,6 % des cas (n=93) et de type secondaire dans 24,4% (n=30) (tableau 9) avec une durée moyenne d'évolution de l'infertilité de 5.5 ans pour des extrêmes de 2 et 10 ans (figure 32).

Tableau 9 : Répartition des patients selon le type d'infertilité.

Type d'infertilité	Effectifs	Pourcentage (%)
Primaire	93	75,6%
Secondaire	30	24,4%
Total	123	100%

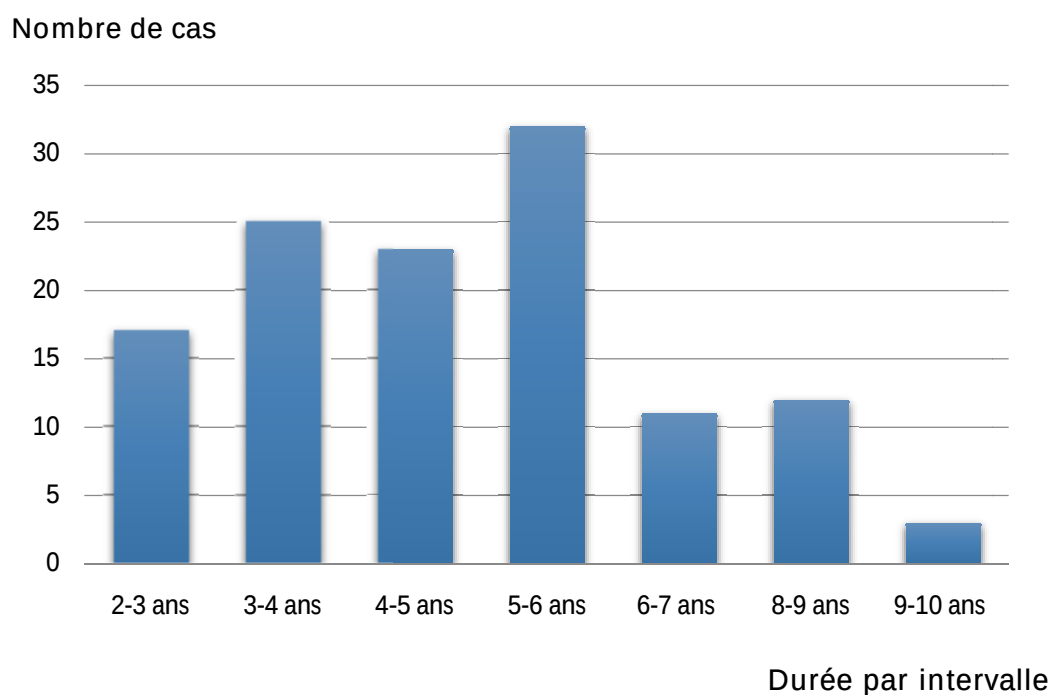


Figure 32 : Distribution des patients selon la durée de l'infertilité.

3. Statut matrimonial :

La majorité des cas étaient monogames (n=118), soit 96 % des cas, contre seulement 4% des patients (n=5) qui étaient polygames. Parmi les polygames, 80 % (n=4) avaient une varicocèle.

4. Habitudes toxique :

4.1. Statut tabagique des patients :

S'agissant des comportements à risque, parmi les cas étudiés, 39,9% des patients (n= 49) étaient des fumeurs contre 60,1% des patients (n=74) qui ne fumaient pas.

Dans notre étude, le profil spermiologique des fumeurs n'a pas montré une différence significative avec le profil spermiologique des patients non-fumeurs.

4.2. Consommation d'alcool :

À l'interrogatoire, la notion d'éthylisme a été retrouvée chez 10 patients soit 8,1% des cas et absente chez 113 patients soit 91,9% des cas.

5. Exposition professionnelle :

La notion d'exposition professionnelle a été retrouvée chez 9,76 % des cas (n=12) : 4 cadres de bureau, 3 chauffeurs de taxi, 2 ouvriers en métallurgie, 2 boulangers et un cuisinier (tableau 10).

Tableau 10 : Distribution des cas en fonction de l'exposition professionnelle.

Exposition professionnelle	Effectif	Pourcentage (%)
Chaleur	12	100%
Toxines environnementales	3	25%
Agents toxiques	2	16,6%
Radiations	0	0%

6. Paramètres cliniques :

6.1. Antécédents pathologiques :

Sur les 123 patients que nous avons recensé au cours de cette étude, 82,10% des patients (n=101) ne présentaient pas d'antécédents pathologiques. Par contre, pour le reste de la population étudiée, 22 patients soit 17,90% ont des antécédents urogénitaux dont nous avons noté une prédominance de l'antécédent d'orchite ourlienne chez 8,1% des patients (n=10), suivie de l'antécédent de cryptorchidie chez 2,43% des patients (n=3), ainsi que l'antécédent de traumatisme des bourses chez 1,62% des cas (n=2) et l'antécédent de cure d'hydrocèle chez 1,62% des cas (n=2). L'antécédent de cure d'hernie inguinale a été retrouvé chez un patient et l'antécédent d'orchidectomie unilatérale chez un patient. En dehors des antécédents urogénitaux, deux patients présentaient une cécité associée à une hypoacousie et un patient présentait un antécédent de tuberculose pulmonaire (Tableau 11)

Tableau 11 : Répartition des antécédents chez les patients.

Antécédents	Effectifs	Pourcentage (%)
Orchite ourlienne	10	8,13%
Cryptorchidie	3	2,43%
Traumatisme des bourses	2	1,62%
Cure d'hydrocèle	2	1,62%
Cécité associée à une hypoacousie bilatérale	2	1,62%
Cure d'hernie inguinale	1	0,81%
Tuberculose pulmonaire	1	0,81%
Orchidectomie unilatérale	1	0,81%

6.2. Données de l'examen clinique :

Certains patients, en plus de leur infertilité, présentaient des anomalies à l'examen clinique. Une varicocèle a été retrouvée chez 44,7% des patients (n=55). La deuxième anomalie la plus fréquemment retrouvée était l'atrophie testiculaire qui concernait 17 % des patients (n=21), suivie des anomalies de l'épididyme, nodule ou kyste épидидymaire, retrouvés chez 9,7 % des cas (n=12). Une macroskelie associée à un aspect longiligne et des testicules de petite taille a été constatée chez un patient. L'association d'une gynécomastie, de testicules de petite taille, d'une hypopilosité et d'un micropenis a été retrouvée chez 1,62% des patients (n=2). Deux patients soit 1,62% des patients présentaient un micropenis. Chez 30 patients, soit 24,4% des cas, l'examen clinique n'a révélé aucune anomalie (Figure 33).

Le pourcentage de varicocèle était de 69,6 % chez les infertiles primaires, et de 30,4 % chez les infertiles secondaires. Dans 25 % des cas, la varicocèle était associée à une atrophie testiculaire.

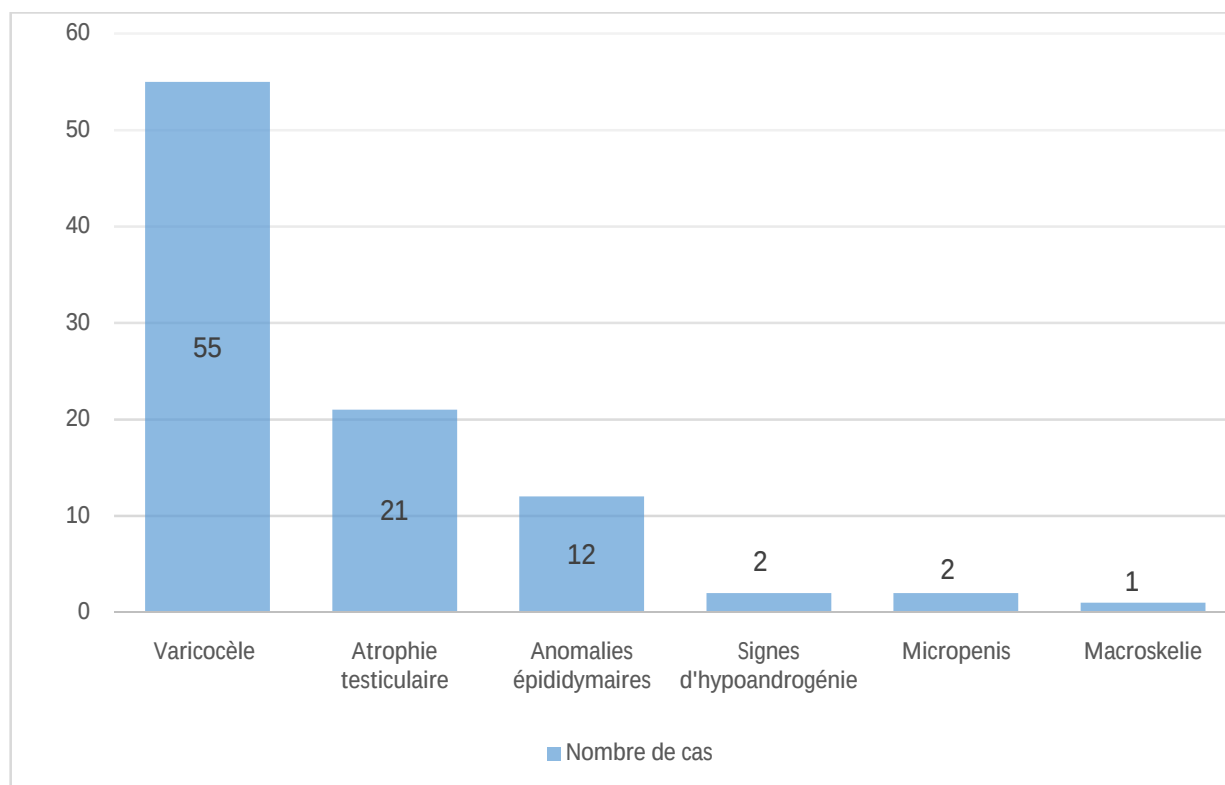


Figure 33 : Distribution des patients selon les anomalies retrouvées à l'examen clinique.

7. Paramètres paracliniques :

7.1. Spermogramme :

Les résultats des spermogrammes ont été interprétés selon les critères de l'OMS version 2010. Le spermogramme était perturbé dans 69.9 % des cas. Les anomalies étaient quantitatives : oligospermie dans 36,5 % et azoospermie dans 24,3 % des cas et qualitatives : asthénospermie dans 33% des cas, tératospermie dans 21% des cas et nécrospermie chez 17% des cas (Figure 34).

Le profil du spermogramme chez les porteurs de varicocèle est rapporté à la figure 35.

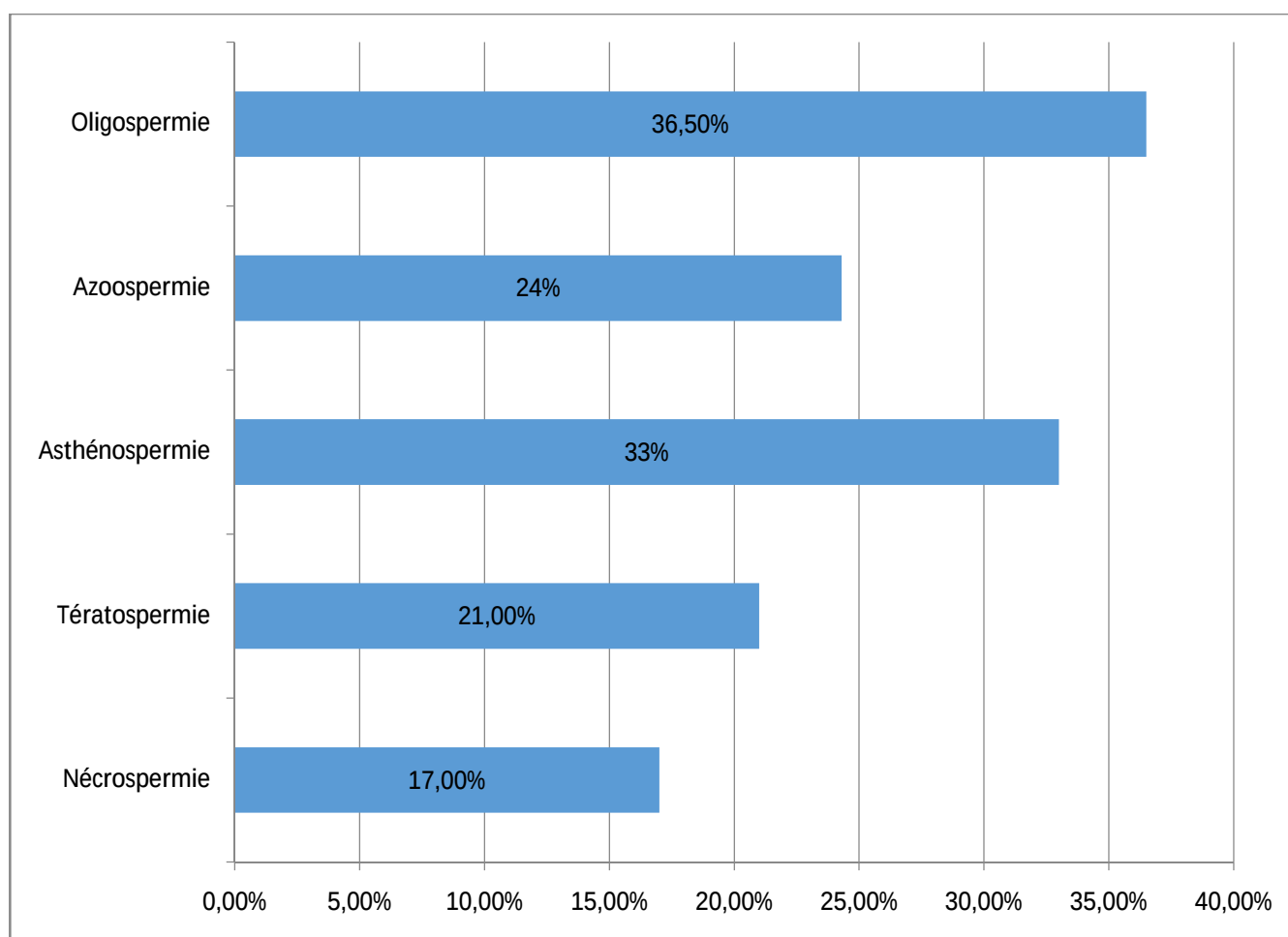


Figure 34 : Distribution des patients selon le profil spermologique.

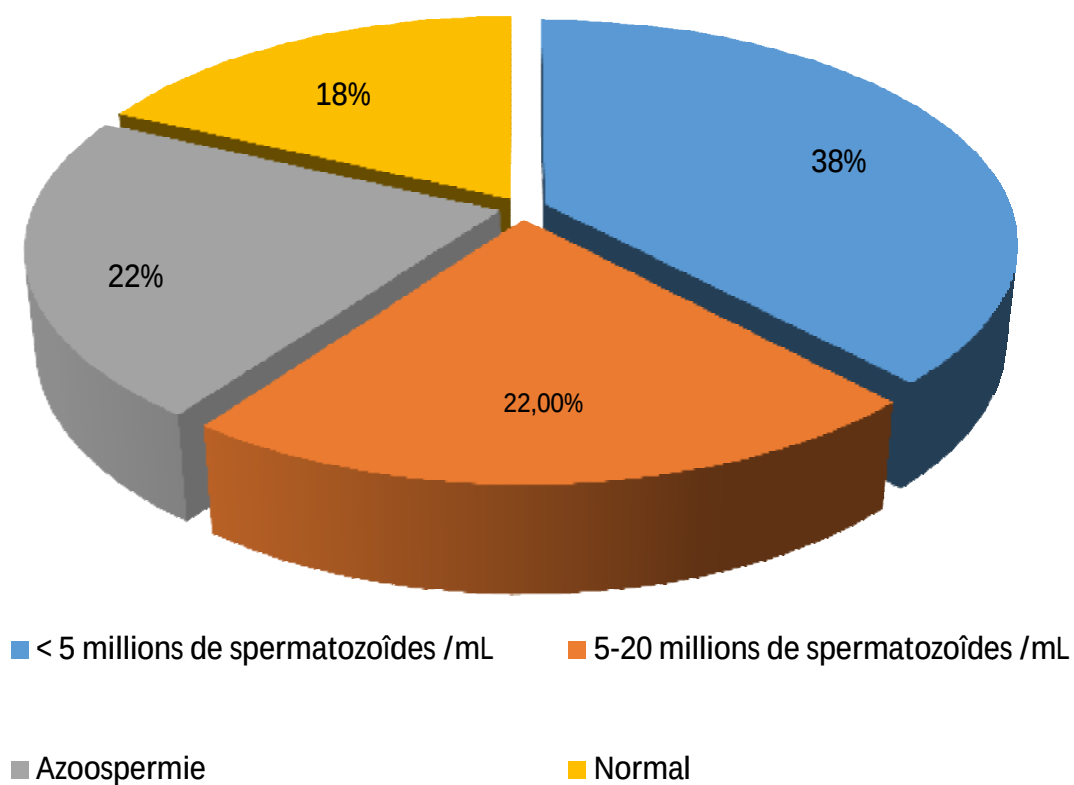


Figure 35 : Distribution des patients selon la numération de spermatozoïdes/ml chez les patients porteurs de varicocèle.

7.2. Bilan biologique (tableau 12) :

Un bilan hormonal de première intention (FSH, testostéronémie totale) a été réalisé chez 51 patients (41% des patients) qui présentaient une azoospermie ou une oligospermie sévère.

La testostéronémie était basse chez 7 patients soit chez 13,7% et normale chez le reste des patients soit chez 86,3%.

La FSH était basse chez 2 patients soit chez 4% des cas, normale chez 29 patients soit chez 57% des cas, et élevée chez 20 patients soit 39% des cas. L'élévation de la FSH était associée à une azoospermie chez 6 patients.

Tableau 12 : Profil hormonal de notre série.

Dosage hormonal	FSH	Testostérone
Elevé	20 (39%)	0
Bas	2 (4%)	7 (13,7%)
Normal	29 (57%)	44 (86,3%)

7.3. Bilan radiologique :

Dans le cadre du bilan d'infertilité, une échographie doppler du contenu scrotal a été effectuée chez :

- § Les patients à examen scrotale difficile.
- § Les patients présentant des facteurs de risque de cancer testiculaire (cryptorchidie, antécédents de cancer du testicule, testicule atrophique).
- § Les patients présentant une varicocèle, une anomalie épидидymaire ou signes d'hypoandrogénie.

Le nombre de patients dans notre série répondant à ces critères est 97 patients soit 78,8% des cas. Les résultats de l'échographie doppler du contenu scrotal sont rapportés à la figure 36.

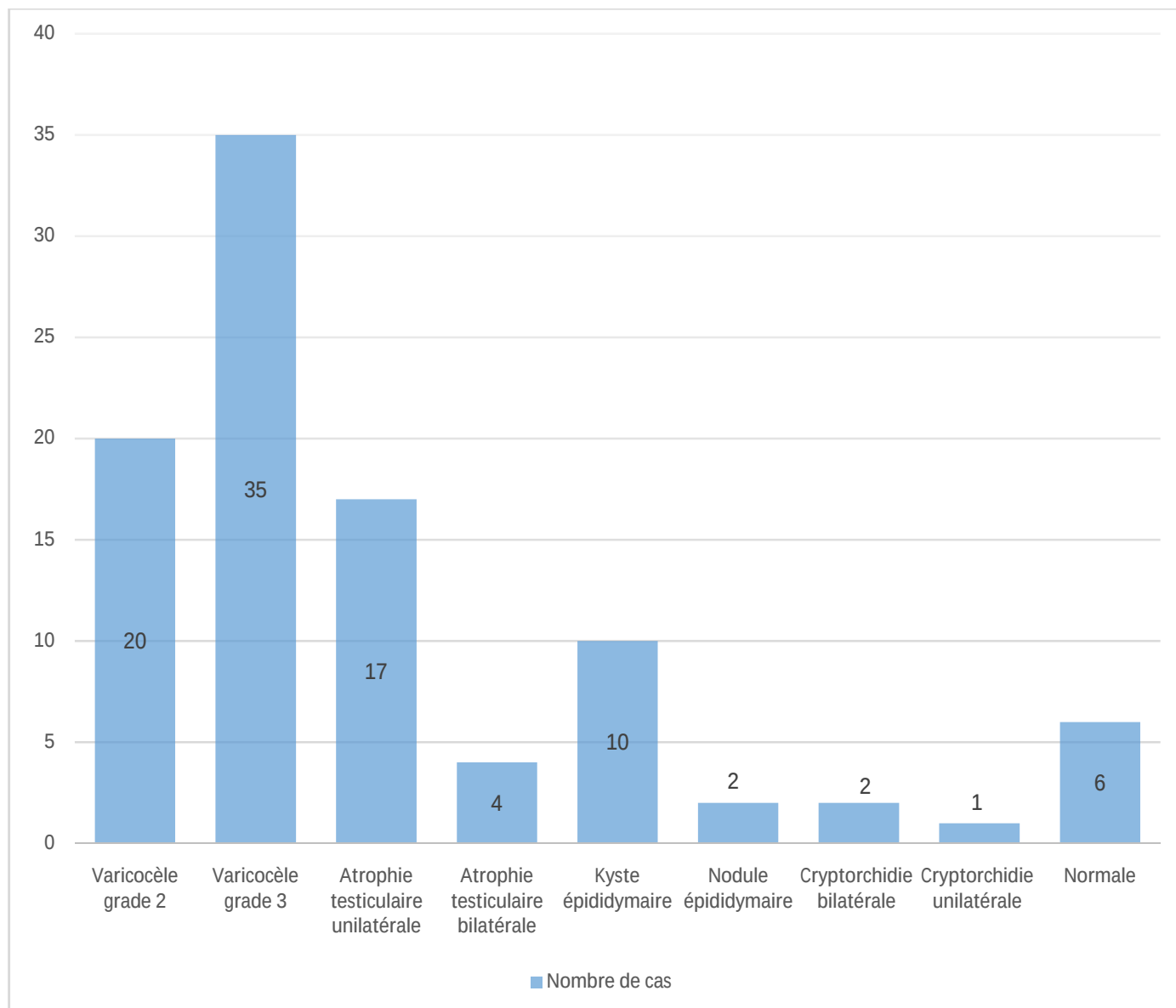


Figure 36 : Distribution des patients selon les résultats de l'échographie doppler du contenu scrotal.

7.4. Bilan génétique :

Un caryotype a été réalisé chez 35 patients soit chez 28,45% des cas, dont 3 patients présentaient un ou plusieurs signes cliniques typiques du syndrome de Klinefelter et 32 patients présentaient une azoospermie ou une oligospermie sévère.

Le caryotype est revenu normal chez 30 patients. Trois caryotype étaient en faveur du syndrome de Klinefelter (47, XXY) soit 2,4% des cas tandis que deux caryotypes étaient en faveur du syndrome de Klinefelter en mosaïque : mos47,XXY[8]/46,XX[3] et mos47,XXY[14]/46,XY[2]. (Tableau 13).

Les patients souffrant du syndrome de Klinefelter ont tous présenté une azoospermie totale au spermogramme, une FSH élevée et une testostéronémie totale diminuée.

La recherche de micro délétion des régions AZF a été effectuée chez 15 patients dont le caryotype était normal et présentant au spermogramme une azoospermie ou une oligospermie sévère. Aucune micro délétion n'a été trouvée dans notre étude.

Tableau 13 : Distribution des patients en fonction des résultats du caryotype.

	Effectif	Pourcentage (%)
Caryotype normal	30	85,7%
Syndrome de Klinefelter homogène	3	8,5%
Syndrome de Klinefelter en mosaïque	2	5,7%
Total	35	100%

8. Étiologies (figure 37) :

Au terme du bilan d'infertilité réalisé dans notre étude, la cause de l'infertilité a été révélée chez 80 patients de notre échantillon soit dans 65% des cas. Chez 43 patients, soit dans 35% des cas, la cause n'a pas été révélée.

- Varicocèle : 55 patients (44,7%) présentaient une varicocèle.
- Causes infectieuses :
 - 10 patients (8,13%) avaient comme antécédent une orchite ourlienne.
 - Deux patients (1,62%) ont une tuberculose uro-génitale. Le diagnostic a été affirmé par la présence de bacilles acido-alcool-résistants à l'examen cyto bactériologique des urines chez un patient, et par PCR pour l'autre patient.
- Lésions testiculaires :
 - Un patient (0,81%) présentait une cryptorchidie unilatérale.
 - Deux patients (1,62%) avaient comme antécédent un traumatisme des bourses.
- Syndrome de klinefelter : 5 patients (4%) présentaient un syndrome de Klinefelter.
- Causes iatrogènes :
 - Deux patients (1,62%) ont été opérés pour une cure d'hydrocèle.
 - Un patient (0,81%) a été opéré pour une cure d'hernie inguinale.
- Causes endocriniennes : Il s'agissait de deux frères, issus d'un mariage consanguin, qui ont été admis initialement pour infertilité primaire. Ils présentaient une hypoacousie bilatérale, une cécité et un micropenis à l'examen. Un bilan hormonal leurs a été demandé et a objectivé un hypogonadisme hypogonadotrope (testostérone et FSH diminuées). Ils ont été référés au service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès où le diagnostic du syndrome de Bardet-Biedl a été posé.
- Infertilité idiopathique : Chez 43 patients soit dans 35% des cas la cause n'a pas été révélée.

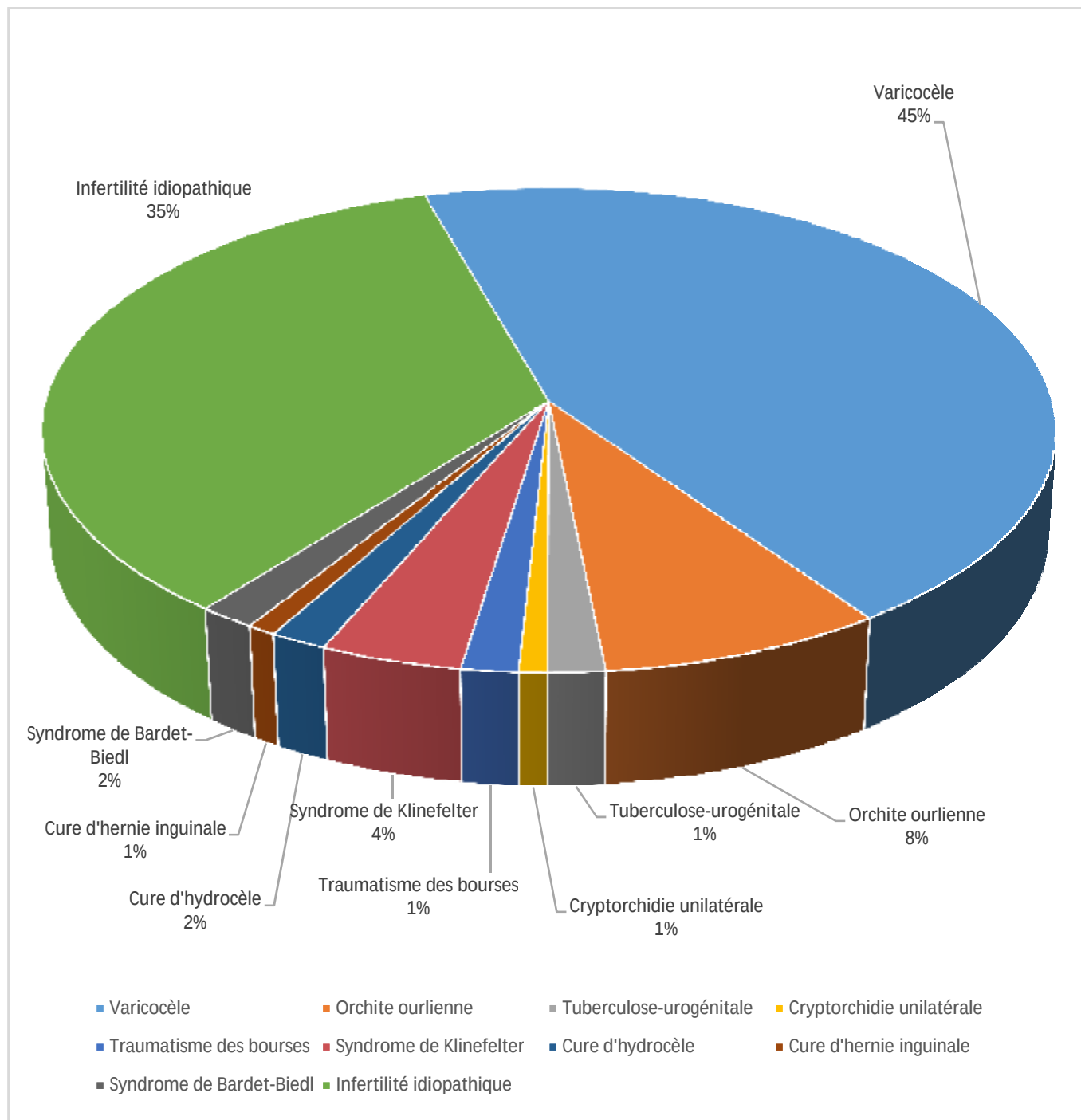


Figure 37 : Distribution des patients selon l'étiologie.

DISCUSSION

1. Données épidémiologiques générales :

Il existe une tendance croissante du nombre annuel de patients consultant pour infertilité. Plus de 60 000 couples consultent chaque année pour infertilité en France [38], alors qu'aux États-Unis le nombre de couples concernés s'élève à 6 millions [39]. Cette tendance croissante s'expliquerait dans notre contexte par l'intérêt de plus en plus accru des populations à leur santé reproductive.

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. Les hommes ne produisent, en moyenne, que 40 % du nombre normal de spermatozoïdes de leurs ancêtres. La moyenne d'une éjaculation est passée de 3,4 ml en 1940 à 2,75 ml en 1990 et qu'au cours de la même période, la concentration spermatique moyenne est passée de 113 millions à 66 millions de spermatozoïdes par millilitre, soit une baisse d'environ 1% par an pendant 50 ans [51, 142].

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 [127].

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 [39] et 15% en Europe [40].

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.

2. Données démographiques :

2.1. Âge :

L'âge moyen de nos patients était de 37 ans avec des extrêmes allant de 25 et 50 ans. Cette constatation rejoint les données de la littérature. En effet, deux travaux réalisés au Sénégal en 2000 [143] et en 2009 [144], ont rapporté respectivement un âge moyen de 39,9 ans et 39 ans.

La tranche d'âge la plus représentative de notre série est celle des 35-40 ans avec près de 39% des cas. Ce résultat rejoint celui de L. Niang et Al. [144], qui avaient trouvé que 69,1 % des patients avaient entre 30 et 45 ans. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'avant ses 30 ans, l'homme est moins préoccupé par le désir d'avoir des enfants. Entre 35 et 40 ans, le désir de paternité est intense, poussant les jeunes mariés qui n'arrivent pas à procréer à se confier plus rapidement à un médecin. Le recours à la médecine traditionnelle avant de consulter chez le médecin et le recul de l'âge du mariage dans notre société pourraient aussi expliquer la dominance de cette tranche d'âge de notre effectif.

La tranche d'âge des plus de 45 ans ne représente que 5,6% des patients de notre série. Étant un symptôme alarmant, l'infertilité pousserait le patient à pallier à son problème au plus bref délai. De plus, l'âge moyen au premier mariage chez les hommes au Maroc est de 31,2 ans en 2011 selon le ministère de la santé [145]. Ceci pourrait expliquer le faible taux de consultation de cette tranche d'âge.

Dans la littérature médicale, l'analyse des caractéristiques spermatiques et leur effet potentiel sur la fécondabilité est l'approche la plus communément adoptée. Les caractéristiques spermatiques dites « normales » ne sont évidemment qu'une référence approximative, telle que définie par l'Organisation Mondiale de Santé, qui ne prend pas en compte l'âge. Hellstrom et al., mettent d'ailleurs

l'emphase sur la nécessité de nouveaux standards par classe d'âge pour mieux évaluer la normalité des sujets [146].

Selon Levitas et al., les paramètres spermatiques afficheraient leurs meilleures valeurs lorsque l'homme était âgé entre 30 et 35 ans et que la qualité du sperme diminuerait lentement avec l'âge [147].

Une méta-analyse regroupant 20 études s'étendant de 1980 à 1999 effectuée par Kidd SA et al., a conclu que le volume et la motilité des spermatozoïdes sont modifiés et que la proportion de spermatozoïdes normaux diminue chez les hommes âgés de 30 à 50 ans [50]. Il semble cependant que seule la morphologie déficiente, c'est-à-dire un faible pourcentage de spermatozoïdes normaux, entraînerait une baisse significative de la fertilité [148].

Une autre étude réalisée par Schmid, T.E. et al., a démontré que les dommages sur les séquences ADN des spermatozoïdes étaient significativement liés à l'âge [149].

De ce fait, l'âge aurait un réel effet sur la plupart des caractéristiques spermatiques, et constitue donc un facteur déterminant de la fécondabilité des couples.

2.2. Statut matrimonial :

Dans notre sélection, la majorité des patients étaient monogames, soit 96 % des cas, contre 4% des polygames. Ces valeurs sont bien différentes de celles retrouvées au Sénégal dans la série de L. Niang *et Al.*, avec 14,4% des polygames.

En effet, les polygames présentent un profil particulier, 80% des polygames dans notre sélection et 70% dans la série de L. Niang *et AL.*, présentaient une varicocèle qui a évolué à bas bruit avec parfois une hypofertilité avec la ou les autres femmes antérieures.

Nous n'avons pas pu disposer de données sur le taux de polygamie dans la population générale marocaine. Au Nigéria, une étude réalisée dans l'ouest du pays ayant inclus 5 874 femmes avec 46 % de polygame n'avait pas retrouvé de différence sur le plan de la fertilité entre les femmes dont les maris sont polygames par rapport aux monogames [150].

La polygamie pourrait être considérée par certains hommes, comme une solution pour pallier au problème d'infertilité et pour donner les preuves de leur fécondité à la communauté d'autant plus qu'on attribue encore volontiers l'infertilité au genre féminin dans notre société.

2.3. Types d'infertilité :

Les résultats obtenus indiquent que l'infertilité primaire constitue la première cause de consultation. Elle représente une fréquence de 75,6% soit les trois quarts des couples désirant procréer, alors qu'il s'agissait d'une infertilité secondaire dans 24,4% des cas. Ces résultats sont concordants avec d'autres études déjà réalisées, notamment celle de (Daroui, 2001) dans la région de Annaba qui indiquent des taux d'infertilité primaire de 73,48 % et d'infertilité secondaire de 26,52 %, et celle de (Zagheb, 2008) dans la région de Constantine qui a des pourcentages respectifs de 74,73 % et 25,27 %. Par ailleurs en France, les travaux de (Thonneau et al. 1991) [151] révèlent des taux d'infertilité primaire et secondaire de 67 % et 33 % respectivement.

L'aspect général de la population étudiée indique que le taux élevé des cas consultants pour une infertilité primaire par rapport au taux des infertilités secondaires peut s'expliquer par le contexte social et la tendance qu'auraient les couples n'ayant pas d'enfant à consulter plus souvent que les autres pour traiter leur infertilité surtout avec l'évolution des moyens de prise en charge de l'infertilité du couple.

Tableau 14 : Comparaison de nos résultats avec ceux d'autres études concernant le type d'infertilité.

Etudes	Infertilité primaire	Infertilité secondaire
Daroui 2001	73,48%	26,52%
Zagheb, 2008	74,73%	25,27%
Thonneau et al. 1991	67%	33%
Notre étude	75,6%	24,4%

2.4. Durée de l'infertilité :

La durée moyenne d'évolution de l'infertilité était de 5.5 ans pour des extrêmes de 2 et 10 ans. Nos résultats rejoignent ceux retrouvés dans la littérature, qui indiquent une durée moyenne de 6 ans pour des extrêmes de 1 ans jusqu'à 30 ans (Niang et al.) 2009 [144]. Les résultats de cette étude prouvent que la majorité des patients consulte tardivement.

Lorsqu'un couple n'arrive pas à concevoir, la femme est souvent pointée du doigt, ce qui fait que c'est elle qui subit les investigations en premier dans la majorité des cas. D'un autre côté, en matière d'infertilité, le recours aux tradipraticiens avant de consulter auprès des médecins est fréquent dans notre contexte. Ceci pourrait expliquer le retard de consultation des patients infertiles.

2.5. Habitudes toxiques :

Dans notre étude, 39,9% des patients (n= 49) étaient des fumeurs contre 60,1% des patients (n=74) qui étaient non-fumeurs. La liaison entre la consommation de cigarette et les paramètres spermatiques dans notre étude, n'a pas montré une différence significative. Nos résultats concordent avec ceux de Trummer (Trummer et al., 2002) [152] qui a montré que la consommation de la cigarette n'affecte pas les paramètres spermatiques. Nous n'avons pas lors de notre étude réalisée de test permettant de mesurer la fragmentation de l'ADN et nous ne pouvons pas confirmer l'effet du tabac sur ce facteur.

L'association entre la consommation de la cigarette et l'altération des paramètres spermatiques a été déjà décrite. Selon une méta-analyse de 27 études portant notamment sur l'association entre le tabagisme et la qualité du sperme, il a été signalé chez les fumeurs une réduction moyenne de la concentration de spermatozoïdes de 13%, de la motilité des spermatozoïdes de 10% et de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 3% (Pasqualotto et al., 2008) [153].

De récentes études ont montré qu'il existe un passage de la barrière hémato-testiculaire de certaines substances contenues dans la fumée de cigarette. La présence de tels composés dans le liquide séminal des fumeurs entraîne une altération des paramètres spermatiques classiques et de la qualité nucléaire des spermatozoïdes, compromettant de ce fait les chances de grossesse. Le stress oxydatif généré par le tabac semble être l'une des principales causes d'altération de la qualité des spermatozoïdes, entraînant essentiellement une fragmentation de leur ADN [152] et un changement dans les concentrations de testostérone et l'hormone de prolactine [154].

2.6. Facteurs de risque professionnels :

Les facteurs de risques professionnels, notamment le stress, la chaleur et la pollution environnementale, expliqueraient la représentativité particulière de ces professions. Dans notre échantillon, la notion d'exposition professionnelle a été retrouvée chez 9,76 % des patients dont quatre cadres de bureau, trois chauffeurs de taxi, deux ouvriers en métallurgie, deux boulangers et un cuisinier. Ces patients semblent donc avoir un métier qui les expose de manière prolongée à la chaleur.

Plusieurs études ont pu lier la température ambiante du poste de travail et/ou la température scrotale de certains salariés (soudeurs, chauffeurs) à la diminution des paramètres du sperme. Les mécanismes d'action suspectés de la chaleur sur la spermatogenèse sont l'induction d'une apoptose dans les cellules germinales immatures (spermatocytes au stade pachytène et spermatides rondes), et/ou une atteinte fonctionnelle des cellules de Sertoli, par dédifférenciation. La chaleur pourrait également diminuer l'expression de la cold-inducible RNA-binding protein (CIRP), protéine intervenant dans l'inhibition de la mitose après différenciation des spermatogonies en spermatocytes [155, 156, 157, 158].

Pour la profession de chauffeur, particulièrement exposé aux toxines environnementales, dans une étude rétrospective menée par Thonneau et al., en 1997 sur 402 couples fertiles ont noté que le temps requis pour achever une grossesse est significativement augmenté de 4,5 mois pour un groupe de conducteurs professionnels (>3 heures /jour) contre 2,8 mois pour des hommes non exposés [159].

L'altération des paramètres spermatiques liée aux expositions professionnelles a fait l'objet de nombreuses études. La limite de la plupart de ces études est le défaut de caractérisation des expositions. Or, cela est nécessaire pour identifier les classes chimiques et les types de rayonnements en cause, rechercher des relations doses-réponses et améliorer ainsi les connaissances en vue d'une meilleure prévention des risques professionnels.

Une approche portant seulement sur l'intitulé du poste de travail n'est pas suffisante. Le recours à des questionnaires détaillés, des matrices emplois-expositions, des avis d'experts permet de mieux caractériser les expositions. Mais idéalement, cela repose sur des questionnaires très précis, permettant d'interroger sur les tâches réalisées, souvent spécifiques d'un métier, construits et analysés par des experts. Le recueil standardisé et systématique de données d'expositions environnementales, lors des consultations pour infertilité, a un intérêt épidémiologique, mais également un intérêt individuel dans la prise en charge des patients, car cela leur permet de prendre conscience des éventuels risques liés à leur travail et de mieux s'en protéger.

2.7. Étude clinique :

Parmi les 123 hommes infertiles dans notre étude, 82% des patients présentaient au moins une anomalie à l'exploration clinique (antécédents et examen clinique). Notre résultat est similaire à celui observé dans l'étude de Greenberg et al. [160] où 80% des 425 patients hypofertiles ont présenté un examen anormal, et dans l'étude de Pierik et al. [161] qui a observé que la cause de l'infertilité a été trouvée chez 66% des 1549 hommes examinés lors d'une évaluation andrologique.

Le premier antécédent médical identifié est l'antécédent d'orchite, présent chez 8,13% des hommes infertiles. Cet antécédent était le seul antécédent infectieux documenté ayant un effet causal sur la fertilité.

Comparé aux 12% rapportés dans l'étude de Dohle, 2003 [162], notre taux inférieur pourrait s'expliquer par le manque de documentation portant sur les autres antécédents infectieux pouvant causer l'infertilité, notamment la prostatite, l'urétrite et l'épididymite [163, 164].

Le deuxième antécédent identifié dans notre étude est la cryptorchidie, présent chez 2,43% des patients. La fréquence de cette pathologie est inférieure aux fréquences observées dans des études précédentes, 10% dans l'étude de Mieuss et al. 1995 [165] et 9% dans l'étude de Pierik et al. [161]. Ce taux peu élevé d'antécédent de cryptorchidie dans notre étude pourrait être dû à l'inclusion des antécédents d'orchidopexie seulement, alors que dans la plupart des études chez les hommes infertiles, les antécédents de cryptorchidie ayant été traités par hormonothérapie ont été aussi inclus.

La varicocèle constituait l'anomalie clinique la plus retrouvée avec 45% des patients. Ces données étaient supérieures à celles des autres auteurs qui retrouvaient environ 20 à 40 % de cas chez les patients infertiles [166]. Ces disparités démontrent un défaut de consensus sur la place réelle de la varicocèle

dans l'infertilité masculine, surtout dans les pays européens où la vulgarisation de l'assistance médicale à la procréation (AMP) fait de moins en moins rechercher les autres causes curables d'infertilité, notamment la varicocèle.

L'association exacte entre réduction de la fertilité masculine et varicocèle n'est pas connue mais des travaux de l'organisation mondiale de la santé indiquent clairement que les varicocèles sont associées à des anomalies spermatiques, une diminution du volume testiculaire et une dégradation de la fonction des cellules de Leydig [167].

Dans notre étude, 82% des patients portant une varicocèle ont eu un spermogramme anormal : 60% ont présenté une oligospermie et 22% une azoospermie. Ce résultat rejoint les données retrouvées dans la littérature. En effet, un travail réalisé à l'hôpital général de Grand-Yoff, Sénégal à propos de 492 cas d'homme infertiles [144], a rapporté que 84% des patients portant une varicocèle ont eu un spermogramme anormal, 61% avaient une oligospermie et 23% une azoospermie. Un autre travail réalisé sur 1703 hommes infertiles à Toulouse a rapporté que 96% des spermogrammes étaient anormaux : 49% présentaient une oligospermie, 8% une azoospermie et 39% une nécro-asthénospermie [168].

La question posée ici est celle d'un lien direct entre varicocèle et trouble de la fertilité masculine, et éventuellement de l'intérêt d'une prise en charge de cette dernière dans la perspective d'améliorer les taux de fécondance.

Yamamoto et al., avaient suggéré dans leur étude prospective randomisée en 1996 que le traitement des varicocèles infra cliniques n'apportait pas de bénéfice en termes de fertilité [169]. Ceci a été repris et confirmé lors de recommandations plus récentes [170]. Les varicocèles palpables représentent la seule entité nécessitant un acte thérapeutique.

Ainsi, les études évaluant l'apport du traitement de la varicocèle adoptent ce

postulat et retrouvent de nettes améliorations spermiologiques. [171]

Gueye S.M. et Al., ont trouvés que 69.23% des patients ayant bénéficiés d'une cure de varicocèle ont eu une amélioration de leurs paramètres spermatiques essentiellement chez les sujets jeunes [172]. Ceci dit, la varicocèle entraîne des perturbations des paramètres spermatiques d'autant plus réversibles que la prise en charge est précoce.

Une autre étude réalisée par Agarwal et al., en 2007, souligne une augmentation nette de la concentration du sperme variant de 9,7 millions millilitre à 12 millions par millilitre selon la technique utilisée (ligature haute ou microchirurgie), une augmentation de la mobilité de 9,9 et 11,7 % réciproquement, et une diminution de la tératospermie de 3 % [173].

Un volume testiculaire anormal a été identifié chez 17% des patients. Le pourcentage élevé d'atrophie testiculaire associé représentait un critère de gravité [174]. Ceci pourrait être expliqué par les antécédents de cryptorchidie, d'orchite ourlienne, de traumatisme testiculaire ou de varicocèle en plus des syndromes de Klinefelter retrouvés chez nos patients, c'est-à-dire toutes les pathologies connues pour être associées à une réduction de la taille des testicules [175].

2.8. Étude paraclinique :

2.8.1. Étude des résultats du spermogramme :

Aujourd'hui le spermogramme est l'examen clé pour explorer la fertilité masculine. Cependant, sa sensibilité et sa spécificité dans l'approche diagnostique restent modérées vu les éventuelles limites de son interprétation [176].

Dans notre série, la majorité des patients, soit 69,9% des cas présentant une anomalie au spermogramme. Nos résultats sont concordants avec d'autres études déjà réalisées, notamment celle de l'hôpital régional de Bafoussam au Cameroun, qui a inclus 179 hommes adressés pour infertilité. Chez ces patients, 76.8% des spermogrammes étudiés sont revenus anormaux [177]. Des études effectuées dans la région d'Annaba (Algérie), ont retrouvés également des résultats similaires (tableau 15).

Tableau 15 : Comparaison de nos résultats avec les résultats d'autres études.

Études	Spermogrammes normaux	Spermogramme anormaux
Bafoussam 2008 (Cameroun)	23.2%	76.8%
Daroui, 2001(Algérie)	14.80%	85.20%
Nazzal, 2002 (Algérie)	12.07%	87.92%
Notre étude	31,1%	69,9%

L'oligospermie occupe une place privilégiée parmi toutes les autres anomalies retrouvées avec une fréquence de 36,5%, suivie de l'asthénospermie et l'azoospermie. Ces résultats sont proches de ceux de l'hôpital de Bafoussam qui ont permis de conclure que l'asthénospermie et l'oligospermie sont les deux principales anomalies retrouvées sur le spermogramme des patients consultants pour infertilité (tableau 16).

Tableau 16 : Comparaison des résultats du spermogramme de notre étude avec les résultats de l'étude de Bafoussam.

Type d'anomalie	Bafoussam 2008 - 2010	Notre étude
Spermogramme sans anomalie	23,2%	31,1%
Oligospermie	13,4%	36,5%
Asthénospermie	21,1%	33%
Azoospermie	4,4%	24,3%
Tératospermie	1,1%	21%
Nécropermie	1,1%	17%

Les altérations marquées du spermogramme pourraient être en rapport avec des anomalies chromosomiques, car plus le nombre de spermatozoïdes est bas, plus la prévalence des anomalies chromosomiques augmente [178].

2.8.2. Étude du bilan hormonal et infectieux :

Un bilan hormonal de première intention fait d'un dosage de la FSH et de la testostéronémie totale a été réalisé chez 51 patients (41% des patients) présentant une azoospermie ou une oligospermie sévère.

La testostéronémie était basse chez 7 patients soit dans 13,7% des cas et normale chez 116 patients soit chez 86,3% des cas. La FSH était élevée chez 20 patients (39%), normale chez 29 patients (57%) et basse chez deux patients (4%). Cependant, nos résultats concordent avec les résultats de l'étude réalisée au Niger par D. moussa et Al., sur le profil hormonal de 64 patients consultant pour infertilité [179]. (Figure 38)

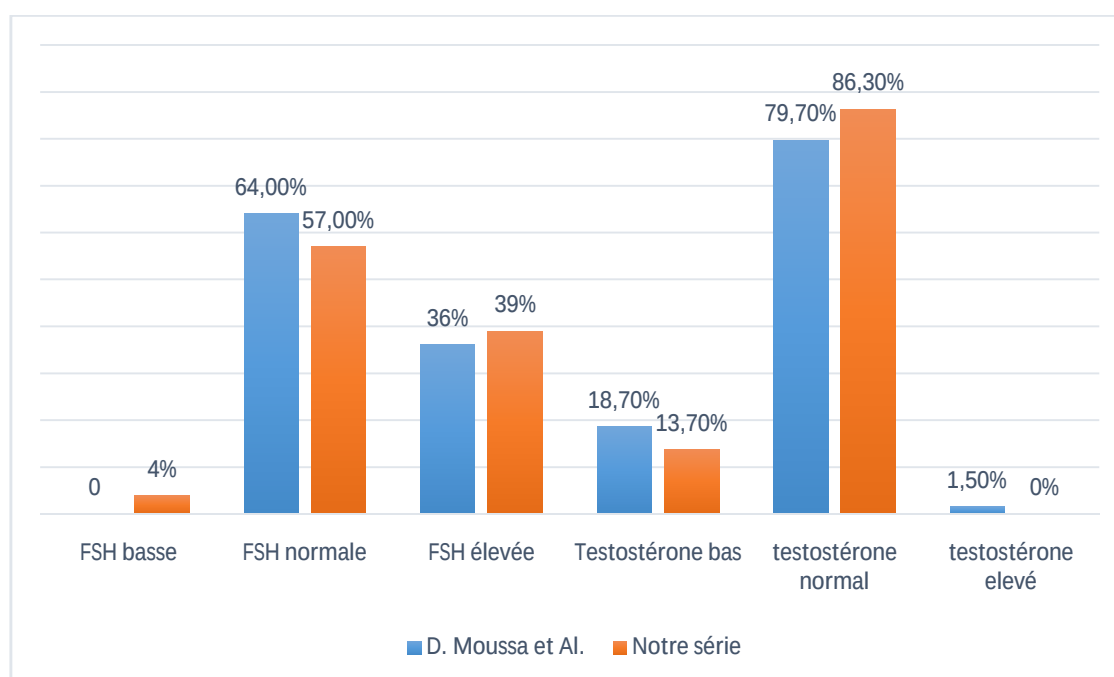


Figure 38 : Comparaison des résultats du bilan hormonal de notre étude avec les résultats de l'étude de D. Moussa et Al.

L'élévation de la FSH était associée à une azoospermie chez 6 patients. Notre résultat reste comparable aux données de la littérature. Cependant, l'étude de D. moussa et Al., a révélé que 26 patients soit 36% des cas avaient une FSH augmentée.

Une azoospermie associée à un taux de FSH normal représente 16% dans notre série. D. moussa et Al., avaient trouvé une fréquence supérieure soit 26,66% des patients azoospermiques avec un bilan hormonal normal. Emokpae et Al. [180] avaient retrouvé 60% des patients azoospermiques avec un bilan normal.

Chez ces patients l'azoospermie est probablement d'origine excrétoire par obstruction siégeant sur les voies excrétrices des spermatozoïdes entre les testicules et le carrefour uro-génital. Les causes acquises notamment infectieuses, fréquentes dans notre contexte, souvent mal traitées, doivent être recherchées. Dans notre sélection, deux cas de tuberculose urogénitales ont été diagnostiqués. Gdoura et al., en Tunisie, ont montré l'importance de l'utilisation de la PCR pour le diagnostic des chlamydiae, mycoplasma et ureaplasma. Leur étude a révélé que les infections à chlamydiae, mycoplasma et ureaplasma étaient fréquentes chez les hommes hypofertiles tunisiens, mais leur rôle sur les paramètres du spermogramme n'était pas établi [181].

Dans notre pratique quotidienne on se base juste sur le dosage hormonal, ce qui ne nous permet pas réellement de statuer sur les étiologies réelles des azoospermies obstructives dans notre région. La principale cause des infertilités obstructives dans les pays développés est l'agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents (ABCD) dont le meilleur moyen diagnostique est constitué par l'échographie endorectale.

2.8.3. Étude du bilan génétique :

Parmi les patients ayant consulté pour infertilité masculine, trente-cinq patients ont bénéficiés d'un caryotype dans le cadre du bilan d'infertilité. Le caryotype a objectivé un syndrome de Klinefelter chez cinq patients, soit chez 4% des cas. Trois patients ont présenté une formule caryotypique 47,XXY homogène et deux patients ont présenté une formule caryotypique en mosaïque : mos47,XXY[8]/46,XX[3] et mos47,XXY[14]/46,XY[2].

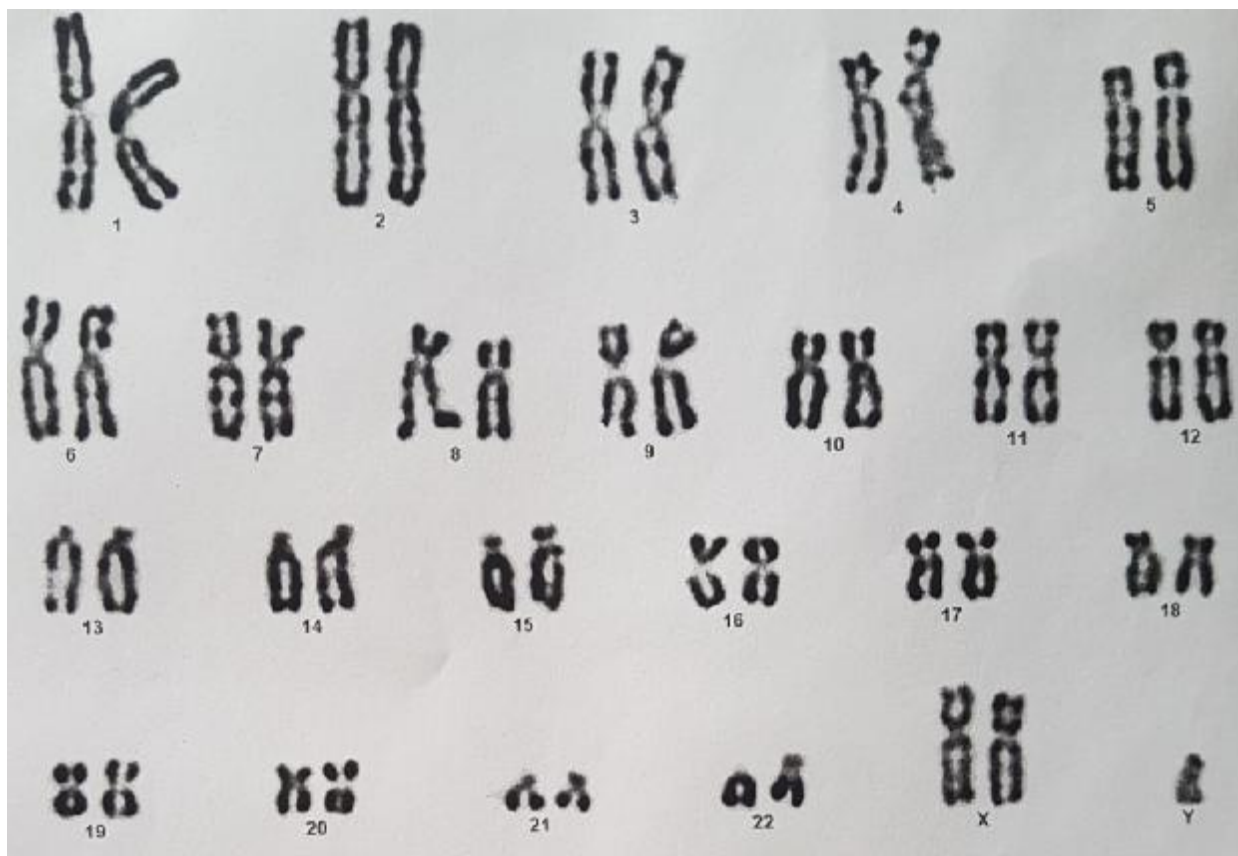


Figure 39 : Caryotype d'un patient de notre série atteint de syndrome de klinefelter
47,XXY [182].



Figure 40 : Caryotype partiel d'un patient de notre série atteint de syndrome de
Klinefelter mos46,XX/47,XXY [183].

Nos résultats rejoignent les données de la littérature. En effet, une étude menée par A. Rock et Al., effectuée sur 4400 patients ayant consulté pour infertilité masculine dans le service d'andrologie du CHRU de Lille sur 10 ans a identifié 149 caryotypes de formule 47,XXY soit, 3,4% des patients [184].

Tous les patients atteints du syndrome de Klinefelter dans notre étude étaient azoospermiques, leur motif initial de consultation était l'infertilité primaire. Dans l'étude de A. Rock et Al., 94,6 % des patients étaient azoospermiques et 5,4 % en oligozoospermie sévère. L'infertilité primaire était leur motif de consultation initial dans 98,7 % des cas.

Depuis quelques années, l'assistance médicale à la procréation peut être proposée à ces patients grâce à une biopsie testiculaire à visée d'extraction suivie d'une procédure de FIV-ICSI (fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes). Cette prise en charge qui doit leur être proposée nécessite de référer les patients dans des centres agréés, après avoir reçu un conseil génétique éclairé.

Dans le cadre du bilan d'infertilité, en plus du caryotype, une recherche de micro délétions du chromosome Y a été effectuée chez 15 patients qui présentaient une azoospermie.

Aucune micro délétion n'a été retrouvée. La recherche des mutations CFTR n'a pas été réalisée dans notre contexte.

Dans notre étude, 22% des patients (n=27) étaient azoospermiques. Cinq patients (18%) présentaient une anomalie génétique. Une étude menée par D. Delavierre et Al., du 01/06/2007 au 31/05/2015 sur 156 hommes ayant consulté pour infertilité et qui présentaient une azoospermie, avait démontré que 27% des patients présentaient une anomalie génétique : vingt-deux patients présentaient une anomalie du caryotype (16 47XXY, 3 translocations, 2 47XYY et 1 46XY/ring21),

dix patients présentaient une mutation du gène CFTR, trois patients un variant 5 T du gène CFTR et sept patients une micro délétion du chromosome Y dont 1 associée à une anomalie du caryotype 47XY/45X [185]. Le pourcentage des anomalies génétiques retrouvé dans notre étude, pourrait éventuellement résulter du nombre réduit des patients qui ont bénéficié du caryotype et de la recherche de micro délétion du chromosome Y, et la non réalisation de la recherche des mutations du gène CFTR. Ceci est dû en partie par le manque de moyen et du refus inopiné de certains patients de pousser les investigations.

Par ailleurs, Tüttelmann et ses collègues ont constaté que le caryotype et la recherche de micro délétions du chromosome Y et des mutations CFTR permettent d'établir le diagnostic dans moins de 5 % des cas, tous phénotypes confondus [186]. Ce pourcentage démontre l'implication probable d'autres gènes encore inconnus dans les différents phénotypes d'infertilité masculine. On estime qu'entre 1 500 et 2 000 gènes interviennent dans le contrôle de la spermatogenèse, parmi lesquels 300 à 600 sont spécifiquement exprimés dans les cellules germinales masculines. On s'attend donc à ce que des anomalies de ces gènes perturbent la fertilité masculine [187].

Le bilan génétique n'est pas réalisé d'une façon accentuée dans notre contexte par rapport aux pays développés, alors que même dans les conditions optimales, il ne permet d'établir le diagnostic que dans moins de 5% des cas tous phénotypes confondus selon Tüttelmann.

CONCLUSION

Avec l'ascension de l'incidence de l'infertilité masculine et la diminution de la spermatogénèse au cours de ces dernières décennies, la santé reproductive de l'homme est devenue un sujet de santé publique. Le Maroc n'en serait surement pas épargné comme nous le démontre notre étude, bien qu'elle soit menée à petite échelle sur le plan locorégional.

L'interrogatoire du couple, l'examen clinique et le spermogramme sont les éléments incontournables du bilan cette affection. Ils orientent les examens complémentaires qui vont permettre d'identifier une ou plusieurs causes d'infertilité et ainsi d'adapter le traitement de manière spécifique.

Notre contribution à l'étude de l'infertilité masculine avait pour but d'aborder l'aspect épidémiologique, clinique et paraclinique afin de cerner les causes de cette pathologie, évaluer la fréquence des anomalies spermatiques, orienter la recherche étiologique, ainsi que de recenser les facteurs de risque majeurs pour une meilleure prise en charge.

Le profil général de l'infertilité est polymorphe. La causalité multifactorielle est impliquée dans l'infertilité masculine, indiquant que l'infertilité chez un homme résulte d'une interaction de plusieurs facteurs, à savoir son patrimoine génétique, son style de vie, ses expositions environnementales et/ou professionnelles à des agents toxiques ainsi que la présence éventuelle d'anomalies ou de pathologies congénitales de son appareil reproducteur. Les causes masculines se traduisent par une anomalie quantitative et / ou qualitative du sperme.

L'exploration est limitée par l'absence de données suffisantes concernant la partenaire, ce qui impose une coordination entre gynécologue et andrologue pour une meilleure prise en charge de cette affection.

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 l'AMP et notamment l'ICSI sur la descendance des couples infertiles doivent être évalué actuellement vu le grand nombre de données disponible à notre jour.

Le médecin généraliste doit continuer à jouer le rôle de maillon initial dans la chaîne de prise en charge d'un couple infertile. Ceci lui demande plus d'engagement et surtout une meilleure connaissance des recommandations qui peuvent éventuellement être l'objet d'une formation spécialisée.

RESUMES

Résumé

Infertilité masculine : Profil épidémiologique et clinique au CHU Hassan II de Fès : à propos de 123 cas

INTRODUCTION :

L'infertilité masculine 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 au sein d'un couple vivant régulièrement ensemble.

OBJECTIF DU TRAVAIL :

L'intérêt de cette étude est de mieux connaître le profil général de l'infertilité masculine, en milieu hospitalier au CHU Hassan II de Fès.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, portant sur 123 dossiers de patients vus en consultation d'urologie pour troubles de fertilité entre janvier 2013 et décembre 2016. L'ensemble des paramètres étudiés portait sur la recherche des facteurs de risque, les données de l'examen clinique et les résultats du spermogramme et des examens complémentaires.

RESULTATS :

L'âge moyen de nos patients était de 37 ans avec des extrêmes de 25 et 50 ans. La durée moyenne d'évolution de l'infertilité était de 5.5 ans. L'infertilité était de type primaire dans 75 % des cas. Les antécédents infectieux et surtout la notion d'une parotidite associée à une orchite ourlienne était retrouvée chez 8% des patients. La notion de professions exposées à la chaleur était retrouvée chez 9.7 % des patients. La varicocèle était la cause la plus révélées (44,7% des cas). Le

spermogramme était perturbé dans 69.9 % des cas. Les principales anomalies étaient une oligospermie (36,5 %) et une azoospermie dans 24,3 % des cas.

CONCLUSION :

Le profil général de l'infertilité est polymorphe. Les causes masculines sont souvent multifactorielles et se traduisent par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme. L'exploration est limitée par l'absence de données suffisantes concernant la partenaire ce qui impose une coordination entre gynécologue et andrologue pour une meilleure prise en charge de cette affection. Quelques infertilités masculines ont un traitement spécifique. D'autres, notamment les plus sévères ont bénéficié du progrès récent de l'assistance médicale à la procréation qui a modifié le pronostic des infertilités masculines voire mixtes.

Abstract

Male infertility: Epidemiological and clinical profile at the university hospital center Hassan 2 in Fez: about 123 cases

Introduction:

Male infertility has been so far neglected, however, it's known as being responsible for half of the infertility cases.

Male infertility is the lack of conception after at least twelve months of regular unprotected sexual intercourse, these sexual relations should be normal in terms of frequency and quality within a couple living daily together.

Aim of the work:

The point of this study is to know better the general profile of men's infertility at the university hospital center Hassan 2 of Fez.

Materials and methods:

It's about a retrospective descriptive study relating to 123 folders of patients seen in Urology consults for fertility disorders between January 2013 and December 2016.

The set of the studied parameters gathers the research of the risk factors, data of the clinical examination, the spermogram, and additional tests.

Results:

The middle age of our patients was 37 years old, with uttermost of 25 and 46 years old. The average duration of the infertility evolution was 5.5 years. The infertility was primary type in 75% of the cases. Infectious antecedents and especially parotidist associated to orchitis appeared at 8% of our patients. Crafts exposed to heat were found at 9.7% of patients. The varicocele was the main cause (44.7% of

our cases). The spermogram was disrupted in 69.9% of the cases. The main abnormalities were an oligospermia (36.5%), and an azoospermia in 24.3% of our cases.

Conclusion:

The general profile of infertility is polymorphous. The male causes are often multifactorial and are represented by a quantitative and/or a qualitative abnormality of the sperm. The exploration is limited by the absence of enough information related to the partner, which leads us to coordinate between a gynecologist and an andrologist for a better treatment. Some male infertilities have a specific treatment. Others, the most severe ones, have benefited of the recent progress defined by the medical assistance for procreation, that changed the prognosis of male infertilities and mixed ones as well.

مطى

الاعقم عند الذكور: الوضع الوبائي والسرد المركزي المستشفى الجامعي

للحسن الثاني بغسل: يخص 123 > للعقير يرية.

المقدمة:

لم تخطى ظاهرة لعقر عندا للوبالاهتمام لكافي من قليا لدريلداتلميدانية على مدى طوليا لرغم مل نها تمل نصف حالات لعقر عندا لجسدين.

حبا لمنظمطعا لمية للصحة، يعقوا لعقر بعدم حدوث اخصل بعمرور 12 شهرا على الاقلى على إقلمة علاقات جنسية كلملة غير محمية. يشترط في هاهم لعلاقات أن تكفى منظمطة وتفر في ظرف ملائمة.

الهدف:

سندتهدف من خلال هندا لدريلة إعطاءصورة أضح وأعق لظاهرة لعقر عندا للوبى من خلال الحالات الدشفائيل لتي هه شخصيها في قمل لهداالمطبوي ليقا لمركز الدشفائيل لجمعي الملنلثاني بغسل.

الوسائل والطرق:

قمنا بدريلة بلسترجاعيا لنطفي وصفية للملفات الطبية لخلصة ب 123 > حالة عقر هه شخصيها في قمل لهداالمطبوي ليقا لمركز الدشفائيل لجمعي لثاني بغسل بينناير 2013 وحنبر 2016. شملتا لدريلة مجموعة املمعا يير: البحث عن عوالى خطر ظاهرة لعقر عندا للوبى، عن معطيات الملنلسريري، وعن نتائج تخلى السالى لمنويي لكوفللتكميلية.

النتائج:

بلغ متوسطاعمار الموى 37 سنة (25-50)، بينما بلغت المدة لزمنية لمتوسطة للعقر 5.5 سنة. كلا لعقر بليلديا في 75% من الحالات. على رسللسواقل لمعدية، فقد ولدتلتهلبالخصية عند 8% من الموى. أما بخصوص لتعرضا لمهخيلحرارة، فقد وجد عند 7,9% من حالات لعقر. شكلك لقليلظدوا لية السبب الأثر كسفا في الملنلسريري بشدة 7,44%. أظهرت لخدالى لمنوية خلاا في 9,69% من الحالات، وكلاهمها خالة نهى كميا لنطف فيا لمي (5,36% >) خلاا وفقا لنطف (3,24%).

خلاصة:

يُلاحظ لارتفاع معدل العقم عند الذكور من تعدد الأشكال، وترجع أسبابها إلى عوامل متعددة تتمثل في وجود اختلالات في تخليق الكمية السليمة لمنوي. كانت الفحوصات التنقيبات محدودة يعود ذلك لعدم توفر المعطيات الكافية اللازمة حول الزوج، الشيء الذي يستوجب التنسيق بين أطباء أمراض النساء والأخصائيين في الطب المذكورة من أجل توفير رعاية صحية أفضل لهؤلاء المرضى. تغطي بعض أشكال العقم بعلاج خاص، في حين يلجأ البعض إلى تقنيات المساعدة الطبية للإنجاب في بعض الحالات التي يستعصي علاجها.

الكلمات الأساسية: العقم عند الرجل، التعرض لمهيجات، لقيح الطرد والية، تخليق السائل المنوي، المساعدة الطبية للإنجاب.

ANNEXE

Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Âge :

Profession :

Statut matrimonial : Monogame : ☐ Polygame : ☐

Facteurs de risque : Tabac : ☐ Alcool : ☐ Exposition à la chaleur : ☐

Toxiques professionnels : si oui le(s)quel(s) :

Antécédents :

Cryptorchidie : ☐ Orchite : ☐ Cure d'hydrocèle : ☐

Traumatisme des bourses : ☐ Cure de hernie inguinale : ☐

Torsion du cordon spermatique : ☐ Orchidectomie unilatérale : ☐

Autres :

Type d'infertilité : Primaire : ☐ Secondaire : ☐

Durée d'infertilité :

Données de l'examen clinique :

Varicocèle : Oui : ☐ Non : ☐

L'épididyme : Normal : ☐ nodule : ☐ kyste : ☐

Volume testiculaire : Normal : ☐ Diminué : ☐

Gynécomastie : Oui : ☐ Non : ☐

Hypopilosité : Oui : ☐ Non : ☐

Makroskélie : Oui : ☐ Non : ☐

Micropenis : Oui : ☐ Non : ☐

Autres :

Spermogramme :

Normale : ☐

< 5 millions de spermatozoïdes /ml : ☐ Asthénospermie : ☐

5-20 millions de spermatozoïdes /ml : ☐ Tératospermie : ☐

Azoospermie : ☐ Nécospermie : ☐

Testostérone sérique : Normal : ☐ Basse : ☐ Elevée : ☐

FSH : Normal : ☐ Basse : ☐ Elevée : ☐

Caryotype : Non réalisée : ☐ Résultat si réalisé :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press; 2000 (91p).
- [2] Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986 ;1:111–5.
- [3] : 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.
- [4] : Encha-Razavi F, Escudier E. De la molécule à la clinique. Embryologie humaine. 2008. Editions Elsevier Masson Paris, 4eme édition.
- [5] : Pellier AL, Rondet Grellier C, Expertise collective INSERM reproduction et environnement synthèse, 2011.
- [6] : World Health Organization (WHO), The International Programm on Chemical Safety (IPCS), Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, 2002.
- [7] : <http://www.embryology.ch>, développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) sous l'égide du Campus Virtuel Suisse.
- [8] : ELAINE N. MARIEB Anatomie et physiologie humaines Pearson Education 6ème édition – 2005
- [9] CONSTANCIS P. Appareil génital de l'homme <http://dr-constancis-urologue.fr/content/andrologue>
- [10]. J.P.BBOILLEUL, B.MAUROY: Anatomie des testicules et voies spermatiques et des bourses, éditions techniques EMC (Paris-France), Néphrologie-Urologie, 18600 A10 1991, 14p
- [11] A.BOUCHET, J.CUILLERT: Anatomie, volume 4(abdomen, région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée), 2eme édition, p2375-2392

- [12] Laboratoire d'anatomie, faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- [13]. FRANK.H.NETTER, M.D : Atlas d'anatomie humaine, 2ème édition, section V, pelvis et périnée, structures masculins, planches 354-362
- [14]: Jacques.H., Luc.C., Véronique.P., Hubert.G. Exploration clinique et paraclinique du testicule. EMC - Urologie 1997
- [15] Valeri A, Joulin V, Fournier G. 1998. Prostatites. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris).
- [16] : Wikipedia, « Cancer de la prostate », Wikipedia. Wikipedia, 11-juill-2012.
- [17] Langman J. 1984. Développement normal et pathologique. Edition Masson. Embryologie.
- [18] : Marieb EN.Human anatomy and physiologie.Edison community college, holyoke community college.Traduction de la 4ieme édition américaine par Jean- pierre artigau, France
- [19]. Holstein, A.F., W. Schulze, and M. Davidoff, Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. Reprod Biol Endocrinol, 2003. 1: p. 107.
- [20]. Setchell, B.P., Blood-testis barrier, junctional and transport proteins and spermatogenesis.Adv Exp Med Biol, 2008. 636: p. 212-33.
- [21]. Johnson, L., D.L. Thompson, Jr., and D.D. Varner, Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis. Anim Reprod Sci, 2008. 105(1-2): p. 23-51.
- [22]. Mruk, D.D. and C.Y. Cheng, Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. Endocr Rev, 2004. 25(5): p. 747-806.
- [23]. Ying, S.Y., Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. Endocr Rev, 1988. 9(2): p. 267-93.
- [24]. Imbeaud, S., et al., Molecular genetics of the persistent mullerian duct syndrome : a study of 19 families. Hum Mol Genet, 1994. 3(1): p. 125-31.

- [25]. Josso, N., et al., Anti-mullerian hormone: the Jost factor. Recent Prog Horm Res, 1993. 48 : p.1-59.
- [26]. Nagano, R., et al., Reproliferation and relocation of mouse male germ cells (gonocytes) during prespermatogenesis. Anat Rec, 2000. 258(2): p. 210-20.
- [27]. Bellve, A.R., et al., Spermatogenic cells of the prepuberal mouse. Isolation and morphological characterization. J Cell Biol, 1977. 74(1): p. 68-85.
- [28]. Lie, P.P., C.Y. Cheng, and D.D. Mruk, Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model. Trends Biochem Sci, 2009. 34(7): p. 366-73.
- [29]:<http://www.pathofysiologie.nl/anatomie/het-mannelijk-genitale-stelsel/spermatogenese>
- [30]. Haider, S.G., Leydig cell steroidogenesis: unmasking the functional importance of mitochondria. Endocrinology, 2007. 148(6): p. 2581-2.
- [31]. Wosnitzer, M.S. and D.A. Paduch, Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2013.163C (1) : p. 16-26.
- [32] : PONTONNIER F., MANSAT A., MIEUSSET R., BUJAN L. Infertilité masculine. EMC,1999, 740 A10.
- [33]: DADOUNE J-P. Spermatogenèse : contrôle endocrine et regulation intragonadique.Reproduction Humaine et Hormones, 2000 XIII (2) : 119-128.
- [34]: Jacques.H., Luc.C., Véronique.P., Hubert.G. Exploration clinique et paraclinique du testicule. EMC - Urologie 1997 :1-0 [Article 18-601-C-10].

- [35] Roser, J.F., Regulation of testicular function in the stallion: an intricate network of endocrine, paracrine and autocrine systems. *Anim Reprod Sci*, 2008. 107(3-4): p. 179-96.
- [36]. Syed, V., et al., Identification, ontogeny, and regulation of an interleukin-6-like factor in the rat seminiferous tubule. *Endocrinology*, 1993. 132(1): p. 293-9.
- [37]: Berkowitz JM (1995) Mummy was a fetus: motherhood and fetal ovarian transplantation. *J Med Ethics* 21:298–304
- [38]: 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.
- [39]: Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J. La fertilité des couple en France. *BEH* 2012; 7-8-9: 87-90.
- [40] : Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. EAU Guidelines on male infertility. *European Urology* 2005; 48: 703-11.
- [41] : 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.
- [42]: WHO (2000) Manual for the standardised investigation and diagnostis of the infertile couple. Cambridge university press, Cambridge, pp. 60–61
- [43]: Hammamah et al., 1999). Hammamah S., Saliba E., Benhamed M., Gold F. 1999. Médecine et biologie de la reproduction. Ed Masson, 3-50.
- [44]: Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. 1991. Incidence and main cause of infertility in a resident population (1850000) of three French regions (1988-1989). In 811-6:6.
- [45] : Breart G. Delayed childbearing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 ; 75: 71-3.

- [46] : Strassmann BI, Warner JH. Predictors of fecundability and conception waits among the Dogon of Mali. *Am J Phys Anthropol* 1998 ; 105: 167-84.
- [47] : Mineau GP, Trussell J. A specification of marital fertility by parents' age, age at marriage and marital duration. *Demography* 1982 ; 19: 335-50.
- [48] Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age over 40 years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 901-5.
- [49] : VELDHUIS J., ZWART A., MULLIGAN T., IRANMANESH A. : Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 529-535.
- [50] : Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001 ; 75: 237-48.
- [51] : 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.
- [52] PANIAGUA R., RODRIGUEZ M.C., NISTAL M., FRAILE B., AMAT P.: Changes in the lipid inclusion/Sertoli cell cytoplasm area ratio during the cycle of the human seminiferous epithelium. *J Reprod Fertil*, 1987, 80, 335-341.
- [53] : HERMANN M., UNTERGASSER G., RUMPOLD H., BERGER P.: Aging of the male reproductive system. *Exp Gerontol*, 2000, 35, 1267-1279.
- [54] : SAEZ J.M.: Leydig cells: endocrine, paracrine, and autocrine regulation. *Endocr Rev*, 1994, 15, 574-626.
- [55]: *Prog Urol*, 2004, 14, 769-776. Urofrance.org.
- [56]. Wagner L, Tostain J. Varicocèle et infertilité masculine: Recommandation Comité Andrologie - AFU 2006. *Progrès en urologie* 2007; 17: 12-7

- [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] : 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.
- [59] : Merrot T. Prise en charge des testicules non descendus. Prog Urol 2009;19(4):265–8.
- [60] : Hadziselimovic F. Early successful orchidopexy does not prevent from developing azoospermia. Int Braz J Urol 2006;32(5):570–3.
- [61] : Prog. Urol, 2013, 23, 9, 664-673.
- [62] : NUTI F, KRAUSZ C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2008; 16:504–13.
- [63]: Ku JH, Kim YH, Jeon YS, Lee NK. The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis. BJU Int 1999;84:839–42
- [64]: Dejucq-Rainsford N, Jegou B. Viruses in semen and male genital tissues – consequences for the reproductive system and therapeutic perspectives. Curr Pharm Des 2004;10:557–75.
- [65]: Paranjpe S, Craigo J, Patterson B, Ding M, Barroso P, Harrison L, et al. Subcompartmentalization of HIV-1 quasispecies between seminal cells and seminal plasma indicates their origin in distinct genital tissues. AIDS Res Hum Retroviruses 2002;18:1271–80.
- [66] : Dulioust E, Du AL, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. Hum Reprod 2002;17: 2112–8

- [67] Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2003; 79(Suppl 3):1566–70.
- [68] : Cek M, Lenk S, Naber KG, Bishop MC, Johansen TE, Botoo H, et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Euro. Urol.* 2005 ; Sep 2005 ; Apr ;65(4) :798.
- [69]. A.BENCHKROUN, Y.NOUINI. Tuberculose epididymaire à propos d'un cas avec aspect particulier en echodoppler couleur. *Annales d'urologie* 36(2002)384-387.
- [70] : Importance des infections à gonocoques en France: données des réseaux Rénago et RésIST au 31 décembre 2009. *BEH* 2011; 26-27-28: 301-04.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F. hyperthermie scrotale et infécondité masculine. *Progrès en urologie* 1992; 2: 31-6.
- [74] : El-Helaly M, Awadalla N, Mansour M, El-Biomy Y. Workplace exposures and male infertility — a case-control study. *Int JOc-cup Med Environ Health* 2010;23:331—8
- [75] : Sallmén M, Liesivuori J, Taskinen H, Lindbohm ML et al. Time to pregnancy among the wives of finish greenhouse workers. *Scand J Environ Health* 2003; 29:85-93.

- [76] De Fleurian G, Perrin J, Ecochard R, Dantony E, Lanteaume A, Achard V, et al. Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality. *J Androl* 2009;30:566—79.
- [77] Sepaniak S, Forge T, Fontaine B et al. Impact négatif du tabac sur la fertilité masculine: des spermatozoïdes à la descendance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33 : 384-90.
- [78] : Huyghe E, Nohra J, Vezzosi D et al. Fertilité avant et après traitement des patients présentant une tumeur à cellule de Leydig. *Progrès en urologie* 2007; 17: 841-45.
- [79] : Baker JA, Buck GM, Vena JE, Moysich KB. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 295-9.
- [80] : PETERSEN P.M., SKAKKEBAEK N.E., RORTH M., GIWERCMAN A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J. Urol.*, 1999, 161, 822–826.
- [81] : Mottet N. Cancer du testicule et fertilité masculine. *Progrès en urologie* 2000; 10: 193-99.
- [82] : Huyghe E, Matsuda T, Daudin M et al. Fertility after testicular cancer treatment results of a large multicenter study. *Cancer* 2004; 1000: 732-7.
- [83] : 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.
- [84]. Jockenhövel F. Male hypogonadism. *Uni-Med Science*; 2004 (188p).
- [85]: Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie*, 18-760-A, 2007
- [86]: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. WHO Press, 2010; p : 28,131.

- [87]: Wharton IP, Chaudhry AH, French ME. A case of mumps epididymitis. *Lancet* 2006 ;367 :702.
- [88] McPHERSON, Richard, A., et PINCUS, Matthew, R. *Henry's Clinical Diagnosis and Management*.
- [89]: Ravel C, Berthaut I, Siffroi JP. *Infertilité masculine*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [90]: BJÖRND AHL, Lars, et autres. *A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology*, New York, Cambridge University Press, 2010, 336 p.
- [91]: www.fr.wikipedia.org/wiki/Spermatozo%C3%AFde#/media/File:Complete_diagram_of_a_human_spermatozoa_fr.svg
- [92] Menkveld et al. 1990 : Kruger et Franken (2004)
- [93] Jockenhovel E, Male hypogonadism. *Uni-Med Science* 2004, p :188.
- [94] : BLANCHARD M., HAGUENOER K., APERT A., et al. Sperm morphology assessment using David's classification: time to switch to strict criteria? Prospective comparative analysis in a selected IVF population. *Int J Androl*, 2011, 34(2): p. 145-52.
- [95] : MENKVELD R., WONG W.Y., LOMBARD C.J., et al. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod*, 2001, 16(6): p. 1165-71.
- [96] : MENKVELD R., STANDER F.S., KOTZE T.J., et al. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod*, 1990, 5(5): p. 586-92.
- [97] : Haidi G, Schuppe HC. Analyse cytomorphologique du sperme. *Outils diagnostic*. 1998 ; II-3-3-395.

- [98] : GUZICK D.S., OVERSTREET J.W., FACTOR-LITVAK P., et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): p. 1388-93.
- [99] Staerman F, Hermabessiere J. Guide pratique de l'infertilité masculine. Progrès en urologie, monographie 1993.
- [100] : Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997;50:659–64.
- [101] Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:3–11.
- [102] Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wihelm C, Breckwoldf M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update* 1998;4:891–903.
- [103] Arrêté du 11 avril 2008 modifié le 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. 2010. Available from:
- [104] : 5. Barthelemy C. Indications de la recherche des anticorps antispermatozoïdes. *Andrologie* 2003;13:70–80
- [105] : De Almeida M. Anticorps anti-spermatozoïdes : techniques de dépistage et interprétation des résultats. *Andrologie* 2003;13: 63–9.
- [106] Peers MC. Analyse du Sperme. Tests fonctionnels. Faculté de Médecine Lille 2 DU d'Andrologie 2011.
- [107] : Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, Selice R, Foresta C. Hormonal and genetic control of testicular descent. *Reprod Biomed Online* 2007 ; 15 :659-65

- [108] : Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl. 5).
- [109] : Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405–13.
- [110] : Sikaris K, McLachlan RJ, Kazlauskas R, de Kretser D, Holden CA, Handelsman DJ. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5928–36
- [111] : N. Bourcigaux, S. Christin-Maître / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 551–556
- [112] : Appasamy M, Muttukrishna S, Pizzey AR, Ozturk O, Groome NP, Serhal P, et al. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reprod Biomed Online* 2007;14:159–65.
- [113] : Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2000;22:226–39.
- [114] Lewis-Jones DI, Gazvani MR, Mountford R. Cystic fibrosis in infertility: screening before assisted reproduction: opinion. *Hum Reprod* 2000;15:2415—7.
- [115] : 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.

- [116] : Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. J Urol 2004;171:232–5.
- [117] : Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. J Urol 2002;167:197–200.
- [118] : Boehm U, et al. Nat Rev Endocrinol 2015; 11 : 547-64.
- [119] : Robin G; Hypogonadisme masculin. Andrologie-Médecine de la reproduction CHRU Lille 2011.
- [120] : Salenave S, et al. Ann Endocrinol (Paris) 2012 ; 73:141
- [121] : Jacques Y et al. Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration Janvier-Février 2016 VOL 80 MCED.
- [122]. Sadeghi-Nejad H & Oates RD. Curr Opin Urol 2008; 18:628
- [123]. Yatsenko AN, et al. N Engl J Med. 2015; 372:2097
- [124]: Oates RD. Fertil Steril 2012; 98:266
- [125]: Virtanen HE & Toppari J. Endocrinol Metab Clin North Am 2015; 44:751
- [126] : Fontaine E, Jardin A. Anomalies des organes génitaux internes masculins et retentissement sur la fertilité. Progrès en urologie 2001; 11: 723-32.
- [127]: Agarwal A, et al. Reprod Biol Endocrinol 2015; 13:37
- [128] Ménézio 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.
- [129] 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.

- [130] : Chirurgie de la stérilité masculine EMC Techniques chirurgicales – Urologie [41-440]
- [131]: B.SELE La micro-injection de spermatozoïde dans l'ovocyte ou fécondation assistée Revue française des laboratoires 1995 N° 278.
- [132] : Rossin B, Pouly JL, Belaisch-Allart J, de Mouzon J. La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2009 Nov;37(11-12):864-872.
- [133] : OLIVENNESF., HAZOUT A, FRYDMANNR Assistance médicale à la procréation Paris: masson, 1997.-179p. (collection abrégés)
- [134] : Merviel, P., et al., [What is mild stimulation?]. Gynecol Obstet Fertil, 2012. 40(9): p. 467-71.
- [135] : Staessen C, Nagy ZP, Liu J, Janssenswillen C, Camus M, Devroey P, Steirteghem AC. One year's experience with elective transfer of two good quality embryos in the human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection programmes. Hum Reprod 1995 ; 10 : 3305-12.
- [136] : Parrington J, Swann K, Shevchenko VI, Sesay AK, Lai FF, Calcium oscillations in mammalian eggs triggered by a soluble sperm protein. Nature 1996; 379:364-8
- [137] : Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G et al. Results of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. Hum Reprod 1995; 10:1123-9
- [138]: Silber S J, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van 2 4 5 Steirteghem AC. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum Reprad 1994; 9:1705-9

- [139] Tournaye H, Liu J, Nagy PZ et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. Hum Reprod 1996; 11 : 127-32
- [140] Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril 1998 ; 70 : 397-411
- [141]: ABOULGHAR, SEROUR, FAHMY, KAMAL, TAWAB, AMIN. Fertilization and pregnancy rates after ICSI using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. 2004
- [142] : Elisabeth Carlsen et Al. 1992, analyse de 61 articles publiés entre 1938 et 1990, concernant un total de 14 947 hommes de tous les continents.
- [143] : ADJAKOU AMASIAS ALLYX JOEL Infertilité masculine : profil clinique dans une consultation d'andrologie à Dakar Th. Méd. Dakar, 2000, n° 52
- [144] : Profil épidémiologique et clinique de l'infertilité masculine à l'hôpital général de Grand-Yoff, Sénégal : à propos de 492 cas L. Niang · M. Ndoye · I. Labou · M. Jalloh · R. Kane · J.J. Diaw · A. Ndiaye · S.M. Guèye.
- [145] Enquête nationale sur la population et la santé familiale 2011, ministère de la santé, royaume du Maroc.
- [146] : HELLSTROM, W.J.G. et al. (2006). Semen and Sperm Reference Ranges for Men 45 Years of Age and Older. Journal of Andrology, May 1; 27(3): 421-428.
- [147] : LEVITAS, E.; E. LUNENFELD, N. WEISZ, M. FRIGER, G. POTASHNIK (2007). Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples. Andrologia, 39(2): pp.45-50
- [148] : BONDE J.P., ERNST E., JENSEN T.K., HJOLLUND N.H. et al. (1998). Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. Lancet, 352(9135): pp.1172-7

- [149] : SCHMID, T.E. et al. (2007). The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Human Reproduction*, 22 : pp.180-7
- [150] : Ahmed J (1986) Polygyny and fertility differentials among the Yoruba of western Nigeria. *J Biosoc Sci* 18:63–73
- [151] Talamanca I. et al. Effects of prolonged autovehicle driving on male reproduction function: a study among taxi drivers. *Am J Ind Med* 1996;30(6):750–8.
- [152] :Trummer, Harald, Helga Habermann, Josef Haas, et Karl Pummer. 2002. The Impact of Cigarette Smoking on Human Semen Parameters and Hormones. *Human Reproduction (Oxford, England)* 17 (6): 1554-59.
- [153] : Pasqualotto, Fábio Firmbach et AL., 2008. Effect of Cigarette Smoking on Antioxidant Levels and Presence of Leukocytospermia in Infertile Men: A Prospective Study. *Fertility and Sterility* 90 (2): 278-83.
- [154] : (Kumosani et al., 2008). The Influence of Smoking on Semen Quality, Seminal Microelements and Ca²⁺-ATPase Activity among Infertile and Fertile Men. *Clinical Biochemistry* 41 (14-15): 1199-1203.
- [155] Bizet P. et al. Risque reprotoxique masculin dans le secteur du bâtiment et travaux publics. *Revue générale* 2010 ; 71 : 660-667.
- [156] Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* 2007; 39(6):203–15.
- [157] Lue YH. et al. Mild testicular hyperthermia induces profound transitional spermatogenic suppression through increased germ cell apoptosis in adult cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Androl* 2002;23(6):799–805.
- [158] Nishiyama H. et al. Decreased expression of cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) in male germ cells at elevated temperature. *Am J Pathol* 1998;152(1):289–96.

- [159]: Thonneau P, Ducot B, Bujan L, et al (1997) Effect of male occupational heat exposure on time to pregnancy. *Int J Androl* 20:274–278
- [160]: S. H. Greenberg, L. I. Lipshultz, and A. J. Wein. Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol*, 119(4):507–10, 1978.
- [161]: H. Pierik, A. M. Van Ginneken, G. R. Dohle, J. T. Vreeburg, and R. F. Weber. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl*, 23(6):340–6, 2000.
- [162]: Dohle GR. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. *Andrologia* 2003 ; 35 : 321-4.
- [163]: PURVIS K., CHRISTIANSEN E.: Infection in the male reproductive tract: Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int. J. Androl.*, 1993, 16: 1–13.
- [164]: WEIDNER W., KRAUSE W.: Orchitis. In: Knobil E., Neill I.D. eds. *Encycl. of Reproduction*. Vol. 3. San Diego, Academic Press, 1999: 92–95.
- [165]: MIEUSSET R., BUJAN L., MASSAT G., MANSAT A., PONTONNIER F.: Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum. Reprod.*, 1995, 10: 613–619.
- [166]: Aafjes JH, Van der Vijver JC (1985) Fertility of men with and without varicocele. *Fertil Steril* 43:901–904.
- [167]: WHO. World Health Organisation. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. world health organization. *Fertil Steril*, 57(6):1289–93, 1992.
- [168]: Marie WALSCHAERTS.2011 La santé reproductive chez l'homme:méthodologie et statistique. Thèse biostatistique et épidemiologie, Toulouse.

- [169] : YAMAMOTOM,HIBIH,HIRATAY,ETAL. Effect of varicocelelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study . J Urol 1996 ; 155 : 1636 - 8.
- [170] : JAROWJP,SHARLIPID,BELKERAM,ETAL. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association Inc . J Urol 2002 ; 167 : 2138 - 44 .
- [171] :.ZINIL,RIGOTJM,BALLEREAUC,ETAL. Apport de l'embolisation de la varicocele chez 51 patients infertiles . Andrologie 2001 ; 11 : 56 - 60 .
- [172]: GUEYE S. M. et al. Influence de la cure chirurgicale de la varicocele sur la qualite du sperme. Andrologie(1999), vol. 9, n o3, pp. 376-379
- [173]: Agarwal A , Deepinder F , Cocuzza M , et al . Efficacy of varicocelelectomy in improving semen parameters: new meta-analytic approach. Urology 2007 ; 70 : 532 - 8 .
- [174] : Sigman M, Jarow JP (1997) Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. J Urol 158:605–607
- [175]: F. Pasqualotto, A. M. Lucon, P. M. de Goes, B. P. Sobreiro, J. Hallak, E. B. Pasqualotto, and S. Arap. Semen profile, testicular volume, and hormonal levels in infertile patients with varicoceles compared with fertile men with and without varicoceles. Fertil Steril, 83(1) :74–7, 2005.
- [176]: Freour, T., A. Delvigne, et P. Barrière. 2010. L'exploration de l'homme du couple infécond. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 39 (8)
- [177]: Noumi E, Florentin Eboule A, Nanfa R. Traditional health care of male infertility in bansoa, west Cameroon. Int J Pharm Biomed Sci 2011, 2(2), 42-50 ISSN No: 0976-5263.
- [178]: Reteif AE, Van Zyl JA, Menkveld R, et al (1984) Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. Hum Genet 66:162–164

- [179] : Moussa D, et al. Profil hormonal chez l'homme en cas d'infertilité au laboratoire de radio immunologie de l'institut des radioisotopes de Niamey. Afr J Urol (2016),
- [180]: Emokpae MA, Uadia PO, Mohammed AZ, Omale-Itodo A. Hormonal abnormalities in azoospermic men in Kano, northern Nigeria. Indian J Med Res 2006 September; 124:299–304.
- [181]: Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, et al (2008) Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. J Androl 29:198–206.
- [182]: Caryotype réalisé au service de génétique au CHU Hassan II de Fès d'un patient de notre sélection atteint de syndrome de klinefelter homogène.
- [183] : Caryotype réalisé au service de génétique au CHU Hassan II de Fès d'un patient de notre sélection atteint de syndrome de klinefelter en mosaïque.
- [184] : A. Rocka et al., 2014. Aspects cliniques et paracliniques des syndromes de Klinefelter consultant pour infertilité masculine.
- [185] D. Delavierre et al.: Intérêt du bilan génétique lors d'azoospermie À propos de 156 cas, 2016.
- [186] : Tüttelmann F. Werny. 2011. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. International journal of andrology 34 (4): 291-98.
- [187]: Matzuk, Martin M., et Dolores J. Lamb. 2008. The Biology of Infertility: Research Advances and Clinical Challenges. Nature Medicine 14 (11): 1197-1213.