

# Panorama de l'Infertilité Masculine

H. LEJEUNE

*Clinique Endocrinologique, Hôpital de l'Antiquaille, Hospices Civils de Lyon  
1, rue de l'Antiquaille 69321 LYON Cedex 05 et INSERM-INRA U418, Hôpital Debrousse, LYON*

## RÉSUMÉ

**Cette revue fait le point sur l'épidémiologie, l'étiologie et la thérapeutique de l'infertilité masculine en insistant sur les données nouvelles. Le progrès thérapeutique majeur que constitue la microinjection amène à considérer les causes d'infertilité masculine en fonction de l'état de santé des enfants qui seront obtenus. Les études concernant l'intervention possible de xénobiotiques perturbant le contrôle hormonal des fonctions testiculaires sont en cours. Des causes génétiques d'infertilité ont été identifiées, il s'agit d'une part des microdélétions du bras long du chromosome Y responsables d'une part non négligeable de troubles de la spermatogénèse, et d'autre part d'altération du gène CFRT faisant de l'agénésie vésiculo-déférentielle une forme fruste de mucoviscidose. Ces anomalies génétiques ainsi que les anomalies chromosomiques, classiquement reconnues comme responsables de troubles de la spermatogénèse, ont des implications dans la possible transmission de troubles de la reproduction, voire de pathologies plus générales, aux enfants qui peuvent être obtenus grâce à la microinjection de spermatozoïdes recueillis dans l'éjaculat, les voies excrétrices ou le testicule lui-même.**

**mots-clés** : *Spermatogénèse, génétique, microinjection*

Cette revue a pour but de faire le point sur l'état actuel des connaissances concernant les altérations de la fonction de reproduction chez l'homme. Les données épidémiologiques permettent de préciser la fréquence des altérations masculines dans l'infertilité des couples. Les causes d'infertilité masculine sont multiples et pour la majorité des étiologies, les mécanismes physiopathologiques sont encore incomplètement compris. Des études récentes ont mis en évidence des causes génétiques d'infertilité masculine mais font aussi suspecter l'influence néfaste de facteurs de l'environnement. Dans le domaine thérapeutique, la microinjection intra-ovocytaire d'un spermatozoïde a, du fait de son efficacité, largement modifié la prise en charge des couples présentant une infertilité masculine. La possibilité de prise en charge de cas plus sévères qu'antérieurement, apporte de nouvelles interrogations : si le problème principal était, il y a peu, le traitement de la stérilité masculine, il se déplace maintenant vers celui de la qualité du conceptus et de la transmission de l'infertilité. La compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques reste, plus que jamais, indispensable.

## I. FRÉQUENCE DES TROUBLES DE LA FONCTION DE REPRODUCTION MASCULINE : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.

Il a été établi que, dans l'espèce humaine, la «fécondabilité» des couples, qui correspond à la probabilité de concevoir dans un cycle menstruel de la femme, est de l'ordre de 0,25 (soit un délai moyen de 4 cycles menstruels pour obtenir une grossesse) [48].

## 1. Importance de la demande de soins pour infertilité de couple.

Les données recueillies par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) en 1986-87 [45] permettent d'estimer à environ 8% la proportion des couples qui, dans le monde, souffrent d'infertilité au cours de leur vie reproductive, ce qui, extrapolé à la population mondiale, représente 50 à 80 millions de personnes.

Lors d'une enquête réalisée en France en 1978 [27], 18,4% des couples ont déclaré avoir eu des difficultés à concevoir. Pour la majorité d'entre eux, il ne s'agissait toutefois que d'une hypofécondité, avec seulement un délai de conception supérieur à la normale. 3 à 4 % des couples restaient involontairement sans enfant au terme de la période de reproduction. Au total près de 11% des couples consulteraient pour «difficulté à concevoir» au moins une fois dans leur vie (soit 40 000 couples par an en France) et 4% des couples débuteraient effectivement un traitement (environ 15 000 par an).

Ces données se sont vues globalement confirmées par une étude plus récente [56] portant sur 1686 couples de 3 départements français. La prévalence de l'infécondité est de 14,1%, ce qui, extrapolé à la population française, repré-

sente 60 000 couples venant consulter chaque année.

## 2. L'infertilité de couple est partagée entre l'homme et la femme.

Bien que le bilan des facteurs en cause dans l'infertilité d'un couple soit souvent difficile à établir avec précision, la «responsabilité» masculine et féminine apparaît assez équitablement répartie :

Le tableau 1 résume la répartition des facteurs féminins et masculins d'infertilité d'après les données recueillies par l'O.M.S. sur 8500 couples répartis dans diverses régions du monde [10]. Cette étude portant sur un nombre important de cas montre la présence d'un facteur masculin d'infertilité dans 55% des cas d'infertilité de couple (facteur masculin prédominant + association de facteurs masculins et féminins). Les variations géographiques semblent dues pour une bonne part à l'importance de la pathologie infectieuse (salpingite, obstruction tubaire, endométrite) en particulier en Afrique sub-saharienne.

Des résultats assez similaires se retrouvent dans l'enquête française plus récente [56], un facteur masculin existe dans au moins 20 + 39 = 59 % des cas d'infertilité de couple.

**Tableau 1. Répartition des facteurs masculins et féminins en cause dans l'infertilité des couples, dans diverses régions du monde [10] et en France [56].**

Référence	[10]						[56]
	Pays développés	Afrique sub-saharienne	Asie	Amérique latine	Méditerranée orientale	Moyenne	France
Facteur féminin prédominant	35	44	40	29	29	35	33
Facteur masculin prédominant	25	9	15	25	22	20	20
Associations de facteurs masculins et féminins	24	41	29	34	45	35	39
Cause indéterminée	16	6	15	11	4	10	8

## II. LES FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DE L'INFERTILITÉ MASCULINE

Les données épidémiologiques sur la répartition des différentes étiologies d'infertilité masculine apparaissent plus difficiles à recueillir.

Il persiste en effet d'assez nombreuses incertitudes concernant des causes d'infertilité masculine. Si un certain nombre de facteurs étiologiques ont été assez clairement identifiés, d'autres sont encore hypothétiques, soit parce qu'ils n'induisent qu'une réduction de la fertilité et que leur reconnaissance comme cause d'infertilité nécessite des études épidémiologiques de mise en œuvre complexe (enquêtes cas-témoins et enquêtes d'exposition), soit parce que leur diagnostic nécessite des examens sophistiqués (séquençage de gènes...). En outre, la cause de certaines infertilités masculines reste à découvrir ; dans ces cas, aucun des facteurs étiologiques reconnus jusqu'ici n'est mis en évidence.

De toutes ces imprécisions découle une grande diversité de classifications des causes d'infertilité masculine dans la littérature. Les résultats

varient largement d'une étude à l'autre (Tableau 2) en fonction des classifications et critères utilisées, du recrutement et de la sophistication des investigations mises en œuvre. Les différentes études considèrent un certain nombre de causes reconnues d'infertilité masculine (ou de syndromes regroupant plusieurs causes) et qualifient "d'infertilité idiopathique" les cas ne relevant pas de ces causes. L'infertilité masculine dite "idiopathique" est souvent le groupe majoritaire.

L'adjectif idiopathique indique certes la situation d'ignorance dans laquelle nous nous trouvons devant un certain nombre de cas, mais représente aussi une solution de facilité pour qui ne souhaite pas trop approfondir les recherches étiologiques et son utilisation trop large participe au maintien d'un flou préjudiciable à l'avancée des connaissances. L'adjonction de critères de classification spermologique (azoospermie, oligo- et/ou asthénospermie) et physiopathologique (trouble de la spermatogénèse, pathologie des voies excrétrices...) apporte des degrés de précision nécessaires aussi bien à la prise en charge des patients

**Tableau 2. Facteurs étiologiques dans l'infertilité masculine. Répartition des cas d'infertilité masculine dans diverses catégories étiologiques, d'après une compilation de 7 séries publiées [29]. Le nombre de patients dans chaque série varie de 350 à 5061, représentant un total de 15360 patients. [%min-%Max] : valeurs extrêmes des % de chaque catégorie étiologique selon les séries. n : nombre d'études considérant cette catégorie étiologique. Le "% moyen", donné à titre indicatif, a été calculé comme le nombre total de patients classés dans la catégorie étiologique considérée (patients) rapporté au nombre total de patients dans les études considérant cette catégorie étiologique (total).**

	[%min-%Max]	n	"% moyen"	(patients/total)
Idiopathiques	[ 5,4 - 51,5]	7	36 %	(5591/15360)
Causes endocrines	[ 0,6 - 9,7]	7	5 %	(711/15360)
Varicocèle	[15,4 - 40,3]	7	24 %	(3696/15360)
Déficit testiculaire	[ 4,0 - 14,0]	4	10 %	(309/3111)
Cryptorchidie	[ 4,4 - 8,0]	5	7 %	(577/8170)
Cancer du testicule	[ 1,4 - 2,1]	2	2 %	(111/5410)
Causes infectieuses	[ 8,5 - 13,7]	4	11 %	(1433/12601)
Auto-immunisation	[ 0,8 - 6,2]	6	5 %	(662/14320)
Azoospermie obstructive	[ 1,5 - 7,4]	6	3 %	(331/11726)
Dysfonctions sexuelles	[ 0,5 - 6,7]	6	5 %	(551/11805)
Causes systémiques	[ 1,4 - 5,2]	3	4 %	(368/8966)
Causes diverses	[ 0,7 - 19,6]	6	9 %	(1021/11726)

qu'à l'interprétation de la littérature scientifique et médicale.

Dans un but de standardisation des investigations et d'étude épidémiologique à l'échelon mondial, une enquête de grande envergure a été conduite par l'O.M.S. [67]. Cette étude a porté sur 7273 couples présentant une infertilité d'au moins un an, recrutés dans 33 centres répartis dans le monde. Des données cliniques et biologiques recueillies de manière standardisée dans les différents centres ont permis d'établir la fréquence des divers antécédents et

signes cliniques, ainsi que la distribution des valeurs de différents paramètres cliniques (volume testiculaire) et biologiques (spermo-gramme, FSH...) chez les partenaires masculins de ces couples infertiles. Il a ainsi été possible d'étudier les corrélations entre les divers paramètres cliniques et biologiques et de répartir les patients dans des groupes étiologiques selon des données objectives, standardisées (Tableau 3).

Cette étude, portant sur un nombre élevé de couples infertiles, retrouve le caractère prédo-

**Tableau 3. Facteurs étiologiques masculins dans l'infertilité des couples [67]. Les pourcentages ont été calculés par rapport au nombre de couples infertiles (% / couples) et par rapport au nombre d'hommes infertiles (% / hommes infertiles).**

	Nombre de cas	% / couples	% / hommes infertiles
Pas d'anomalie décelable (causes féminines ou indéterminées)	3127	48,8 %	-
Varicocèle	806	12,6%	22,7%
Oligospermie idiopathique	717	11,2%	20,2%
Infection des glandes annexes	441	6,9%	12,4%
Tératospermie idiopathique	379	5,9%	10,7%
Asthénospermie idiopathique	252	3,9%	7,1%
Anomalie isolée du plasma séminal	224	3,5%	6,3%
Facteur immunologique	193	3,0%	5,4%
Anomalies congénitales	106	1,7%	3,0%
Causes générales	91	1,4%	2,6%
Dysfonction sexuelle	81	1,3%	2,3%
Azoospermie obstructive	58	0,9%	1,6%
Nécrospermie idiopathique	49	0,8%	1,4%
Trouble de l'éjaculation	42	0,7%	1,2%
Hyperprolactinémie	39	0,6%	1,1%
Cause iatrogène	36	0,6%	1,0%
Anomalie cytogénétique	31	0,5%	0,9%
Obstruction partielle	6	0,1%	0,2%
Éjaculation rétrograde	4	0,1%	0,1%
Syndrome d'immobilité ciliaire	1	<0,1%	<0,1%
Lésion hypophysaire	1	<0,1%	<0,1%
Déficit gonadotrope	1	<0,1%	<0,1%

minant des infertilités masculines pour lesquelles la cause reste inconnue bien qu'une anomalie du spermogramme existe. La fréquence de ces altérations "idiopathiques" du spermogramme illustre la nécessité d'améliorer les connaissances étiopathogéniques et physiopathologiques, d'autant que l'efficacité des mesures préventives et curatives et les conséquences éventuelles sur les enfants vont largement dépendre des mécanismes en cause.

On peut schématiquement distinguer deux grands cadres physiopathologiques :

- les altérations de la production des spermatozoïdes.
- les altérations au cours du trajet des spermatozoïdes dans les voies génitales masculines.

### **1. Les altérations de la production des spermatozoïdes.**

Les altérations de la production des spermatozoïdes correspondent en fait à deux mécanismes différents, les déficits gonadotropes et les troubles primitifs de la spermatogénèse.

#### ***1.1. Les déficits gonadotropes***

Les déficits gonadotropes correspondent à l'absence de stimulation hormonale du testicule par absence de sécrétion des gonadotrophines. Le plus souvent, le déficit porte à la fois sur la LH et sur la FSH avec déficit de stimulation des deux fonctions testiculaires. Le déficit de la production d'androgènes par la cellule de Leydig donne lieu à une symptomatologie d'hypogonadisme qui dépasse le cadre de l'infertilité masculine. Ceci explique sans doute les variations de fréquence des déficits gonadotropes selon les recrutements et selon que l'on inclut ou non les sujets pris en charge initialement pour une symptomatologie endocrinienne et cherchant, secondairement au traitement substitutif par les androgènes, à avoir des enfants. Dans de telles séries, la fréquence est de l'ordre de 1-2 % des hommes infertiles [46]. Elle est plus faible dans la série de l'O.M.S. (2 cas de "déficit gonadotrope" ou "lésion hypophysaire" = 0,03 % des couples, indépendamment des hyperprolactinémies : 0,6 % des couples).

Bien que minoritaire sur le plan numérique,

les déficits gonadotropes représentent une situation privilégiée. Ils illustrent d'une part l'importance fondamentale du contrôle endocrinien des fonctions testiculaires et sont d'autre part accessibles à des mesures thérapeutiques substitutives. Le traitement par les gonadotrophines permet en général de rétablir le fonctionnement testiculaire.

L'origine du déficit de sécrétion des gonadotrophines peut siéger au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, elle peut être constitutionnelle comme dans le syndrome de Kallmann De Morsier ou secondaire à une pathologie lésionnelle hypothalamo-hypophysaire (adénomes, tumeurs de la région) ou des altérations fonctionnelles (anorexie mentale, hyperprolactinémie ...).

#### ***1.2. Les troubles primitifs de la spermatogénèse***

Les troubles primitifs de la spermatogénèse représentent, à l'opposé, une situation beaucoup plus fréquente que les déficits gonadotropes, dans l'infertilité masculine ; par contre, les mécanismes physiopathologiques en sont moins clairement compris. Le phénomène pathologique initial siège au niveau du testicule lui-même. La production de spermatozoïdes est le plus souvent altérée de manière globale, avec réduction du nombre de spermatozoïdes et altération de leurs fonctions. Parfois, le trouble de la spermatogénèse n'est que qualitatif, avec production d'un nombre normal de spermatozoïdes, mais altération de leurs fonctions (asthénospermie, tératospermie, trouble de la fécondance).

Divers éléments cliniques et paracliniques comme la diminution du volume testiculaire et l'augmentation de la concentration plasmatique de FSH [11] permettent la reconnaissance d'un trouble de la spermatogénèse en pratique clinique. Depuis peu, le dosage plasmatique spécifique de la forme bioactive circulante de l'inhibine, l'inhibine B est possible. Les premières études confirment que le dosage de l'inhibine B représente un marqueur de l'état fonctionnel des cellules de Sertoli [1]. Il est encore trop tôt pour savoir si la détermination de la concentration plasmatique de l'inhibine B représente un avantage par rapport au dosage

de FSH dans l'exploration fonctionnelle des troubles de la spermatogénèse.

L'examen histologique d'une biopsie du parenchyme testiculaire permet de reconnaître divers types d'altérations morphologiques des tubes séminifères :

- *L'»hypospermatogénèse»* : les tubes séminifères apparaissent globalement altérés, dans leur épaisseur, dans leur cohésion, les cellules germinales sont moins nombreuses que normalement. La spermatogénèse progresse, au moins dans certains segments de tube séminifère, jusqu'au stade de spermatozoïdes.

- *Le blocage de la spermatogénèse* : les tubes séminifères renferment des cellules de Sertoli d'aspect sensiblement normal, des cellules de la lignée germinale dans leurs premiers stades, mais la spermatogénèse ne se poursuit pas au-delà d'un stade précis. Il peut s'agir de blocage au stade de spermatocyte I, de spermatocyte II, de spermatide.

- *Aplasia germinale* ou "Sertoli cell only syndrome" : l'absence totale de cellules de la lignée germinale s'associe à la présence de cellules de Sertoli morphologiquement bien conservées, ce qui laisse à penser que le déficit porte spécifiquement sur la lignée germinale.

- *La Scléro-hyalinose* : l'architecture histologique du testicule est remaniée avec des tubes séminifères atrophiques d'épaisseur réduite, et présente des aspects de hyalinose et de fibrose. L'hyperplasie leydigienne décrite est en fait relative.

Une question non résolue est de savoir si ces différentes altérations morphologiques correspondent à des mécanismes physiopathologiques différents ou s'il s'agit de stades successifs d'une souffrance plus ou moins importante du tube séminifère. Les aspects morphologiques constatés sur les biopsies testiculaires, n'ont le plus souvent pas de caractère spécifique d'un facteur étiologique particulier de l'altération de la spermatogénèse. Il est par ailleurs reconnu de longue date que des aspects histologiques différents s'observent fréquemment sur des tubes séminifères qui se côtoient dans une même biopsie et que des aspects différents s'observent sur différentes

biopsies prélevées dans des régions différentes d'un même testicule. Ces éléments expliquent certainement pourquoi le volume testiculaire et le dosage de FSH plasmatique, qui corrélerent avec l'altération d'ensemble de la spermatogénèse à l'échelon des populations de patients, se révèlent de mauvais prédicteurs, à l'échelon individuel, de la présence, dans quelques tubes séminifères, de quelques spermatozoïdes qui pourront être utilisés pour une microinjection.

Diverses anomalies se trouvent associées à des troubles de la spermatogénèse :

- Anomalies chromosomiques

- Varicocèle

- Cryptorchidie

- Pathologie infectieuse génitale ou générale (orchite ourlienne)

- Altération ischémique ou traumatique du testicule

- Effet de substances toxiques et d'agent physiques (radiations et hyperthermie).

Ces facteurs étiologiques apparaissent assez clairement en cause dans l'altération de la spermatogénèse. Il persiste toutefois un certain nombre d'inconnues dans les mécanismes physiopathologiques reliant ces facteurs étiologiques et les lésions des tubes séminifères :

- La fréquence des **anomalies chromosomiques** chez les partenaires masculins des couples infertiles est de 0,5% des couples étudiés par l'O.M.S. Elles portent surtout sur les gonosomes avec en particulier le Syndrome de Klinefelter (1-2% des hommes infertiles) caractérisé par un (ou plusieurs) chromosome(s) X supplémentaire(s) (47 XXY ou mosaïques). Les altérations peuvent porter sur les autosomes, il s'agit en particulier de translocations équilibrées.

On imagine assez aisément que les aneuploïdies et les translocations posent un problème lors de la méiose. On note toutefois que les anomalies chromosomiques n'ont pas toutes un retentissement équivalent sur la spermatogénèse. Le chromosome X excédentaire du syndrome de Klinefelter n'induit pas seulement un blocage de la méiose mais une atrophie testiculaire avec scléro-hyalinose. Certaines

translocations s'accompagnent d'un trouble sévère de la spermatogénèse, d'autres ne provoquent pas d'altération de la spermatogénèse ni de la fertilité puisqu'elles se transmettent aux enfants. Une perturbation de l'expression de certains gènes nécessaires à la spermatogénèse pourrait aussi intervenir.

- Dans le cas des **varicocèles** (dilatation des veines du cordon spermatique), retrouvées pour 12,6% des couples infertiles dans l'étude de l'O.M.S. et entre 15 et 40% des hommes des séries d'infertilité masculine, le rôle de la stase circulatoire et de l'hyperthermie a été évoqué comme à l'origine de l'altération de la spermatogénèse. On a la notion de progression dans le temps des troubles de la spermatogénèse provoqués par le varicocèle. La récupération après traitement du varicocèle est souvent incomplète [34], elle semble meilleure si on intervient tôt, à l'adolescence [26, 37].

- La **cryptorchidie** (absence de descente d'un ou des 2 testicules dans le scrotum pendant la vie intra-utérine) représente un facteur étiologique indéniable d'altération du spermogramme et de trouble de la spermatogénèse. Un antécédent de cryptorchidie est noté pour 2,5% des partenaires masculins de couples infertiles étudiés par l'O.M.S., et 4-8% des séries d'infertilité masculine. Le rôle néfaste de l'hyperthermie testiculaire dans la genèse des troubles de la spermatogénèse est reconnu, une altération de la spermatogénèse peut être induite chez l'animal si le testicule est remonté chirurgicalement dans la cavité abdominale. Toutefois, en pathologie humaine, certains arguments plaident en faveur du fait que l'altération de la spermatogénèse ne soit pas sous la seule dépendance de l'hyperthermie. C'est ce que semble indiquer la présence de lésions histologiques dans le testicule en position intrascrotale controlatérale d'un testicule cryptorchide [16]. On sait, par ailleurs, que l'absence de descente du testicule pendant la vie intra-utérine peut être liée à une fonction anormale du testicule lui-même. L'illustration en est la cryptorchidie symptomatique des hypogonadismes centraux congénitaux et des dysgénésies gonadiques caractérisées. Il est probable que d'une part une altération constitutionnelle du testicule induise un trouble de la descente testicu-

laire pendant la vie intra-utérine et se manifeste aussi, plus tard dans la vie par un trouble de la spermatogénèse et que d'autre part, une altération supplémentaire du testicule se produise lors du séjour intra-abdominal. Cette hypothèse permet d'expliquer 1°) les altérations du testicule controlatéral à la cryptorchidie (altération constitutionnelle), 2°) les altérations majeures des testicules laissés en position cryptorchide, 3°) l'effet incomplet des abaissements précoces et 4°) l'association cryptorchidie, trouble de la spermatogénèse et cancer du testicule qui représentent diverses manifestations d'un trouble constitutionnel du testicule comme on le voit dans les dysgénésies gonadiques.

- Pour les altérations de la spermatogénèse d'origine **toxique**, on connaît l'effet régulièrement néfaste de certains antimétabolites (chimiothérapies) ou des radiations (radiothérapie). Certaines substances, utilisées dans l'industrie, l'agriculture ou comme médicaments (2,4% des partenaires masculins des couples de l'étude de l'O.M.S.) ainsi que l'alcoolisme (4,3% des partenaires masculins des couples de l'étude de l'O.M.S.) provoquent des altérations de la spermatogénèse.

D'autres facteurs étiologiques induisent des altérations de la spermatogénèse à la suite d'une agression du parenchyme testiculaire

- de nature **infectieuse** dans le cadre d'orchite bactérienne ou virale : des antécédents d'orchite ourlienne sont présents chez 1,4 % des partenaires masculins des couples infertiles étudiés par l'O.M.S.,

- de nature **traumatique** : 3,4% des couples

- de nature **ischémique** : 0,2% des couples

- de nature **thermique** : On connaît l'altération temporaire mais importante du spermogramme dans la suite des maladies fébriles, retrouvée pour 1,2% des couples de l'étude de l'O.M.S. Par ailleurs, une augmentation de la température testiculaire, même peu intense, peut induire un arrêt de la spermatogénèse, si elle est prolongée [32].

Néanmoins, parmi les patients ayant une altération sévère du tube séminifère, une cause n'est mise en évidence que dans environ 40%

des cas [4]. Pour les autres cas, aucun des facteurs étiologiques précédemment cités n'est retrouvé à l'origine des troubles de la spermatogénèse. Les bases moléculaires de ces troubles primitifs «idiopathiques» de la spermatogénèse restent inconnues dans un nombre de cas importants.

Différentes hypothèses étiologiques sont envisagées, des altérations de la spermatogénèse peuvent être le fait d'altérations des fonctions testiculaires liées à l'environnement ou au contraire à des causes génétiques. Des avancées récentes ont eu lieu dans ces deux domaines :

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une tendance à la diminution de la qualité du sperme dans le temps depuis plusieurs dizaines d'années, dans des groupes témoins d'études comportant des spermogrammes [9], mais aussi dans des populations plus homogènes comme les candidats pour être donneurs de sperme [2]. Les études conduites dans diverses régions du monde ont permis de mettre en évidence des différences géographiques dans le phénomène. Parmi les hypothèses pour expliquer cette dégradation, plusieurs arguments vont dans le sens de l'intervention néfaste de la **pollution de l'environnement** par des molécules dites "**xénobiotiques**" utilisées largement dans l'agriculture, l'industrie des matières plastiques et des solvants et possédant une activité œstrogénique [57] ("xénoœstrogènes"). Ces substances, ou d'autres à actions anti-androgéniques, pourraient agir au moment de la différenciation sexuelle chez l'embryon masculin et pourraient être responsables non seulement des altérations du sperme mais aussi de l'augmentation des cas de cryptorchidie, d'hypospade et de cancer du testicule, constatée dans des études épidémiologiques dans plusieurs pays [20]. Des études épidémiologiques, des mesures d'exposition, des études du métabolisme des xénobiotiques et des études toxicologiques dans divers modèles sont en cours. Pour l'instant, elles n'ont toutefois pas permis d'affirmer formellement qu'il existe un lien de cause à effet entre les xénobiotiques de l'environnement et l'altération des spermogrammes de la population générale ou un nombre substantiel de cas d'in-

fertilité masculine au delà des intoxications (quasi)-accidentelles de sujets exposés à de fortes concentrations.

Par ailleurs, des **anomalies génétiques** ont été mises récemment en évidence dans des azoospermies sécrétoires d'allure idiopathique. Des cas de délétions du bras long du chromosome Y, visibles sur le caryotype, chez des hommes présentant une azoospermie ont fait émettre en 1976, l'hypothèse de l'existence sur le bras long du chromosome Y d'un facteur "AZF" nécessaire à la spermatogénèse. En utilisant des marqueurs de localisation sur la carte du chromosome Y, des **microdélétions du bras long du chromosome Y** ont été mises en évidence chez des sujets présentant des azoospermies par trouble de la spermatogénèse [28, 43, 66]. Ces microdélétions peuvent siéger dans différentes régions du bras long du chromosome Y, définies comme AZFa, AZFb et AZFc [66]. La région AZFc est la plus fréquemment touchée (13,5% des azoospermies non obstructives dans la publication initiale [43]), elle porte le gène codant pour une protéine liant l'ARN, appelée DAZ (pour Deleted in AZoospermia) et s'exprimant dans les cellules germinales. Alors que les microdélétions de la région AZFc emportent toutes le gène DAZ, les biopsies réalisées donnent des aspects différents d'aplasie germinale ou d'hypospermatogénèse pouvant n'être responsables que d'oligoasthénospermie [42]. Les raisons de la compensation partielle de l'absence du gène DAZ dans les cas d'hypospermatogénèse avec oligospermie ne sont pas encore élucidées de manière formelle. Les microdélétions des régions AZFa, AZFb donnent lieu à des atteintes semblant plus régulièrement sévères et responsables d'azoospermie par blocage de la spermatogénèse au stade de spermatocyte (AZFb) ou par aplasie germinale (AZFa) [66] (Tableau 4). La région AZFb porte le gène d'une protéine ayant elle-aussi des propriétés de liaison à l'ARN appelée RBM1 et s'exprimant elle aussi spécifiquement dans les cellules germinales. Le (ou les) gène(s) responsable(s) du trouble de la spermatogénèse dans les microdélétions de la région AZFa n'a pas encore été précisément défini. Dans la grande majorité des cas décrits, les microdélétions sont apparues *de novo* ; étant responsables d'azoospermie ou d'oligo-



**Tableau 4. Relation entre le site de microdélétion du chromosome Y et les altérations histologiques de la spermatogénèse [66].**

région	localisation	Spermogramme	Histologie
AZFa	Yq11 (D3-D6)	3/3 azoospermies	Sertoli cell only syndrome (1)
AZFb	Yq11 (D13-D16)	3/3 azoospermies	Spermatocyte Arrest (3)
AZFc	Yq11 (D20-D22)	1 azoospermie 5 oligospermies 1 oligo-nécrospermie	Hypospermatogénèse (5)

spermie sévère, les cas de transmission spontanée ne sont qu'exceptionnels et peuvent être le fait de formes de dimension génétique limitée. L'établissement des relations précises entre l'atteinte génétique et le phénotype, ce qui passe par l'identification des gènes et l'étude de leur rôle dans la spermatogénèse, est en cours. Mais on peut d'ores et déjà affirmer que les microdélétions du bras long du chromosome Y représentent une cause numériquement importante de troubles de la spermatogénèse puisqu'elles représentent environ 13 % des azoospermies et 6 % des oligospermies sévères ( $< 5.10^6/ml$ ) par trouble de la spermatogénèse.

Des anomalies génétiques concernant les molécules responsables du contrôle hormonal de la spermatogénèse ont été décrites récemment. Les anomalies du gène du GnRH, responsables d'une forme partielle d'hypogonadisme central récemment décrite [12], apparaissent exceptionnelles. Une mutation inactivatrice du récepteur à la FSH, responsable d'aménorrhée par défaut de maturation folliculaire chez la femme, provoque chez les hommes homozygotes une altération seulement partielle de la spermatogénèse, responsable d'une hypofertilité [54]. L'intérêt de cette description tient surtout dans l'analyse du rôle physiologique quantitatif de la FSH sur la spermatogénèse, cette situation apparaît en effet exceptionnelle et pratiquement limitée à un isolat génétique en Finlande. Il a été suspecté que certains troubles isolés de la spermatogénèse puissent correspondre à une forme mineure de résistance aux androgènes. Selon une étude récente, il pourrait s'agir d'un nombre élevé de répétitions de codon CAG dans le premier exon du récepteur aux androgènes [61]. L'importance de cette anomalie reste toutefois à confirmer.

## **2. Les altérations au cours du trajet des spermatozoïdes dans les voies génitales masculines ou Infertilités excrétoires.**

Dans ces cas, l'altération du sperme se produit après le testicule, au niveau des voies excrétrices. On distingue schématiquement : les infertilités obstructives, la pathologie infectieuse génito-urinaire et les infertilités auto-immunes.

### **2.1. Les infertilités obstructives**

Les azoospermies obstructives représentent 0,9% des infertilités des couples de l'enquête de l'OMS et 1,5 à 7 % des infertilités masculines selon les séries. Elles peuvent être constitutionnelles (agénésie vésiculo-déférentielle ...) ou acquises (souvent à la suite d'infections génitales).

Le tableau classique de l'agénésie vésiculo-déférentielle comportant dans sa forme complète, l'absence de développement du corps et de la queue des épидидymes, des canaux déférents et des vésicules séminales, a pu être rapporté à la mucoviscidose. On avait constaté que les patients atteints de mucoviscidose, qui arrivaient à l'âge adulte, présentaient une azoospermie par agénésie déférentielle. Lorsque la mutation la plus fréquemment responsable de la mucoviscidose ( $\Delta F$  508) a été identifiée, elle a été retrouvée, à l'état hétérozygote, chez les patients porteurs d'une agénésie déférentielle avec une fréquence (7/17 = 41%) beaucoup plus élevée que dans la population générale (4%) [14]. Les études ultérieures ont montré que l'agénésie déférentielle pouvait correspondre fréquemment à la présence chez un même sujet de deux mutations de type différent sur les 2 allèles (hétérozygote compo-

te) du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et fait de l'agénésie déférentielle une forme incomplète de mucoviscidose [41]. Des signes frustrés de mucoviscidose peuvent être mis en évidence chez certains sujets présentant une agénésie vésiculo-déférentielle [15]. Cette situation est importante à connaître pour le conseil génétique puisque des procédures de prélèvement chirurgical de spermatozoïdes épидидymaires, couplées à la fécondation *in vitro*, permettent d'obtenir des grossesses dans les agénésies déférentielles [31]. D'autres cas d'agénésie vésiculo-déférentielle sont associés à des malformations rénales à type de rein unique pelvien. Ces cas sortent du cadre de la mucoviscidose.

Il est intéressant de noter que les spermatozoïdes prélevés dans la tête épидидymaire des cas d'agénésie épидидymo-déférentielle possèdent déjà à ce niveau une mobilité et un pouvoir fécondant, alors que normalement les spermatozoïdes de la tête épидидymaire n'ont pas acquis leur mobilité (Tableau 5). On interprète ces données comme le résultat d'un remaniement fonctionnel épидидymaire dans les cas d'obstruction des agénésies déférentielles, permettant une maturation des spermatozoïdes à un niveau où physiologiquement la maturation épидидymaire n'est pas acquise.

## 2.2. La pathologie infectieuse génito-urinaire

La pathologie infectieuse génito-urinaire représente, avec les troubles de la spermatogénèse, un deuxième grand groupe étiologique dans l'infertilité masculine. Le diagnostic étiologique en est toutefois délicat, d'une part en raison du fait que l'infertilité se manifeste le plus souvent à la phase de séquelle, longtemps après la phase aiguë de l'infection et d'autre part parce que la mise en évidence bactériologique de l'infection est délicate. Bien que des conseils appropriés permettent d'en diminuer le pourcentage [7], les résultats des spermocultures sont entachés d'un nombre élevé de résultats non informatifs. Il en découle que la responsabilité des infections urogénitales dans l'infertilité masculine est très diversement appréciée.

L'étude de l'O.M.S. [67] permet de préciser la fréquence de la pathologie infectieuse et des antécédents évocateurs. Il existe :

- des signes d'infection des glandes annexes du tractus génital masculin pour 6,9% des partenaires masculins des couples infertiles,
- des antécédents de maladies sexuellement transmissibles chez 13,5% des partenaires masculins des couples infertiles, ce qui s'accompagne de diminution de la qualité du sperme.

**Tableau 5 : Résultats de l'analyse informatisée du mouvement des spermatozoïdes épидидymaires prélevés dans des cas d'agénésie vésiculo-déférentielle et chez des sujets en état de mort cérébrale récente. VCL : vitesse curvilinéaire, LIN : index de linéarité, ALH : amplitude de déplacement latéral de la tête. D'après [31].**

	mobilité %	VCL $\mu\text{m/s}$	LIN %	ALH $\mu\text{m}$
Agénésies vésiculo-déférentielles (n=4)				
Tête	18,9±3,7	62,1±5,1	50±6,5	3,43±0,27
Sujets en état de mort cérébrale (n=10)				
Tête	-	-	-	-
Corps	21,0±2,5	59,3±4,6	40,5±5,4	3,45±0,27
Queue	21,5±4,2	57,4±3,7	37,4±4,6	3,43±0,27
Déférent	24,9±3,9	61,1±2,1	52,8±4	3,44±0,26

- des antécédents de symptômes urinaires sont présents chez 8,5% des partenaires masculins des couples infertiles, ce qui s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des azoospermies et d'une diminution de la qualité du sperme.

- des antécédents d'orchite épidiidymite (autre que l'orchite ourlienne) pour 2,3% des partenaires masculins des couples infertiles, ce qui s'accompagne d'une nette augmentation de la fréquence des azoospermies et d'une diminution de la qualité du sperme.

### **2.3. Les infertilités auto-immunes**

Les infertilités auto-immunes se manifestent par la présence d'auto-anticorps anti-spermatozoïdes. Elles représentent 3% des infertilités des couples dans l'étude de l'O.M.S..

La production anormale d'anticorps contre les spermatozoïdes peut se produire à la suite d'obstruction des voies excrétrices, d'infections, de traumatismes testiculaires..., à chaque fois que les cellules de l'immunité entrent en contact avec les spermatozoïdes. Ces anticorps se lient à la surface des spermatozoïdes et paraissent responsables d'une altération de la mobilité des spermatozoïdes et du pouvoir fécondant.

### **3. Infertilités sexologiques**

L'infertilité apparaît en rapport avec des troubles sexuels pour 1,3% des couples infertiles et des troubles de l'éjaculation pour 0,7% des couples infertiles dans l'étude de l'O.M.S.

## **III. TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ MASCULINE.**

Les moyens thérapeutiques, en matière d'infertilité masculine, peuvent être classés selon 3 grands types de démarche :

- 1) Traiter le patient, mais seules quelques-unes des causes d'infertilité masculine apparaissent actuellement curables.
- 2) Utiliser les mesures d'Aide Médicale à la Procréation permettant de favoriser la conception.
- 3) Avoir recours au sperme de donneur ou à l'adoption.

### **1. Les traitements masculins**

Certaines **mesures** sont **préventives** : correction précoce des cryptorchidies, traitement des varicocèles chez l'adolescent, traitement précoce et prévention des récurrences de torsion testiculaire, prévention des maladies sexuellement transmissibles, traitement des localisations prostatiques des infections urinaires, suppression des facteurs toxiques pour la spermatogénèse.

Certains **traitements curatifs** sont **adaptés à l'étiologie**, traitement antibiotique et anti-inflammatoire des infections génitales, tentative de reperméabilisation chirurgicale des voies excrétrices dans les azoospermies obstructives. Dans les infertilités auto-immunes, un traitement par les corticoïdes n'apparaît efficace à lui seul qu'à des doses élevées responsables d'effets secondaires sévères (nécrose aseptique de hanche...). Si les corticoïdes sont utilisés, c'est en association avec les mesures d'aide médicale à la procréation.

Le traitement par les gonadotrophines pour les insuffisances gonadotropes, représente la situation pour laquelle l'efficacité du traitement médical est la plus nette, puisque l'on passe d'une situation de troubles sexuels, d'anéjaculation ou d'azoospermie, à un rétablissement d'une fertilité satisfaisante. Ceci à la condition qu'une altération testiculaire ne vienne pas se surajouter au déficit gonadotrope, ce qui est malheureusement le cas pour environ 50% des formes congénitales d'hypogonadisme hypogonadotrope pour lesquels le déficit en LH fœtale provoque une insuffisance de sécrétion de testostérone pendant la deuxième moitié de la grossesse et une cryptorchidie qui vient ajouter son effet néfaste sur la spermatogénèse.

Les troubles primitifs de la spermatogénèse posent un problème thérapeutique. Les azoospermies sécrétoires avec élévation de la FSH ne réagissent à aucun traitement. Dans les oligoasthénospermies, divers traitements médicamenteux ont été utilisés, certains sur des bases physiopathologiques incertaines (arginine, zinc, vitamines), d'autres basés sur les mécanismes de contrôle hormonal de la spermatogénèse. Les antioestrogènes (Clomifène -

Tamoxifène) paraissent avoir une certaine efficacité, néanmoins, les résultats sont modestes et il faut recourir à la méthode de la méta-analyse [35] pour objectiver leur efficacité. L'irrégularité des effets des antioestrogènes renforce l'hypothèse de mécanismes physiopathologiques différents selon les patients. On peut espérer qu'une meilleure connaissance de la physiologie de la spermatogénèse, et de la physiopathologie des troubles de la spermatogénèse permettra le développement de traitements plus adaptés.

La faible efficacité des traitements des troubles de la spermatogénèse fait que l'on est souvent amené à proposer d'associer aux traitements masculins, des mesures d'Aide Médicale à la Procréation pour des indications purement masculines.

## 2. Aide médicale à la procréation.

Les mesures d'aide médicale à la procréation ne représentent pas *stricto sensu* un traitement de l'infertilité, mais une assistance permettant aux couples infertiles d'avoir un enfant ; le problème de l'infertilité ne se trouve pas guéri pour autant.

**a) Les inséminations artificielles intra-utérines (IA-IU)** ont des indications féminines, les stérilités cervicales. Deux indications masculines paraissent communément admises : l'auto-immunisation anti-spermatozoïdes et l'éjaculation rétrograde. Le vaste cadre des oligo-asthénospermies, constitue une indication plus controversée de l'IA-IU. Le tableau 6 résume les résultats obtenus

**Tableau 6. Résultats des inséminations artificielles intra-utérines en fonction des indications au laboratoire de Biologie de la Reproduction, Hôpital Édouard Herriot, Lyon (Thèse V. Bied 1991).**

Indication	% des indications	Grossesses /Cycle
féminine (cervicale)	29 %	13,7 %
Indications mixtes	61 %	7,9 %
Indications masculines pures	10 %	4,9 %

au laboratoire de biologie de la reproduction à l'Hôpital Édouard Herriot, Lyon (Thèse V. Bied 1991). Il illustre les résultats moins bons dans les indications masculines.

**b) La fécondation *in vitro* (FIV).** Le premier enfant conçu par FIV est né en 1978. La FIV était initialement indiquée pour les stérilités tubaires. Ensuite, la FIV a vu ses indications s'élargir à d'autres causes de stérilité. Le faible nombre de spermatozoïdes nécessaires pour la réalisation d'une FIV a fait que les indications masculines se sont rapidement développées. Toutefois les résultats des FIV pour indications masculines se sont révélés entachés d'un nombre important de cas de non fécondation *in vitro*. Les troubles de la fécondance des spermatozoïdes ne sont pas modifiés par la FIV. Ces indications masculines avec altération de la fécondance des spermatozoïdes représentent maintenant une indication de microinjection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI).

Les cas de stérilité inexplicée de longue durée représentent également une partie des indications de la FIV. La FIV permet de constater une altération du pouvoir fécondant des spermatozoïdes et/ou une altération de la fécondabilité des ovocytes.

Les résultats de la fécondation *in vitro* indiqués dans le tableau 7 ont été recueillis sur la France par l'organisme FIVNAT, sur la période 1989-93, c'est-à-dire avant que la pratique de la microinjection ne se développe. Lorsque le nombre de grossesses cliniques est rapporté au nombre de ponctions ovocytaires, on constate des résultats moins bons dans les indications masculines. Cette différence n'apparaît plus lorsque le nombre de grossesses est rapporté au nombre de transferts embryonnaires, ce qui revient à ne considérer que les cas pour lesquels la fécondation a eu lieu. C'est principalement le taux de fécondation (ou "taux de clivage" = nombre d'embryons / nombre d'ovocytes) qui varie en fonction des indications et rend compte des résultats moins bons dans les indications masculines :

Les échecs totaux de fécondations ( $\approx 20\%$  des cas) se produisaient fréquemment dans les indications masculines de FIV, ce qui rendait

compte des altérations fonctionnelles des spermatozoïdes. Nous avons récemment rapporté que les échecs répétés de fécondation *in vitro* étaient en rapport avec des anomalies du sperme, elles-mêmes volontiers en rapport avec un trouble de la spermatogénèse [25]. A l'opposé les échecs de fécondations en FIV qui ne se reproduisent pas, sont plus en rapport avec une immaturité ovocytaire. Il semble que l'immaturité ovocytaire ait moins tendance à se reproduire systématiquement dans tous les cas lors d'un autre cycle de FIV que les anomalies des spermatozoïdes qui sont peu modifiées par les traitements masculins.

### ***c) L'injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde dans l'ovocyte.***

Les cas d'échecs de fécondation *in vitro* et les cas d'altérations très sévères du spermogramme, en deçà des limites de réalisation d'une FIV, représentent les indications du dernier développement majeur en matière d'Aide Médicale à la Procréation : la microinjection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (ICSI pour Intra Cytoplasmic Sperm Injection). Cette méthode récemment mise au point [38] permet d'obtenir des taux élevés de grossesses dans des cas de déficit de la fonction de fécondance des spermatozoïdes et dans des altérations du spermogramme jusqu'ici inaccessible à tout traitement [64]. L'ICSI a connu un développement d'autant plus rapide qu'elle permet de suppléer aux altérations difficilement curables de la fertilité masculine. Les critères d'altération du spermogramme habituellement considérés comme péjoratifs ne se révèlent plus comme des facteurs de mauvais pronostic sauf en ce qui concerne l'akinésie totale des spermatozoïdes [33].

Une enquête récente [40] donne les résultats de la méthode d'ICSI dans 46 centres français (Tableau 8).

L'ICSI donne des résultats rapportés au nombre de ponctions, au moins équivalents aux indications tubaires de FIV, pour des patients présentant des infertilités masculines notoirement plus sévères que les patients inclus dans les programmes de FIV classiques avant 93 (Tableau 9). Le taux de clivage (nombre d'embryons/nombre d'ovocytes) varie

de 33 à 42 % selon les indications en ICSI, pour des valeurs de 25% dans les indications masculines de FIV classique. Le taux de transfert, traduisant le % de couples ayant obtenu au moins un embryon, est important à 91%.

L'efficacité de la méthode se traduit par un recul des demandes de recours au sperme de donneur, d'environ 3000 demandes par an en France avant le développement de la microinjection, les demandes sont passées à 2337 en 1994 ; 1963 en 1995 et 1690 en 1996 [3].

L'ICSI a été appliquée aux spermatozoïdes retirés chirurgicalement de l'épididyme dans des cas d'azoospermie obstructive [59]. Bien que les spermatozoïdes épидидymaires présentent une certaine mobilité et un pouvoir fécondant non nul comme nous l'avons vu [31], les résultats en FIV classique restaient médiocres; ils ont été nettement améliorés par l'utilisation de l'ICSI [49].

Bien que naturellement les spermatozoïdes testiculaires n'aient pas acquis une mobilité efficace ni leur pouvoir fécondant, l'ICSI a permis d'obtenir des grossesses avec des spermatozoïdes extraits du parenchyme testiculaire dans les cas d'azoospermie obstructive lorsqu'un prélèvement de spermatozoïdes épидидymaires est impossible [50].

Les succès obtenus avec les spermatozoïdes testiculaires dans des azoospermies obstructives ont poussé à l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires dans des cas d'azoospermie dite "non-obstructive" [13] c'est-à-dire due à des troubles de la spermatogénèse. La limitation pratique semble être la récupération des quelques spermatozoïdes situés dans quelques tubes séminifères chez des sujets présentant des azoospermies par hypospermatogénèse sévère [58]. Il faut toutefois prendre en compte le fait que des troubles de la vascularisation du parenchyme testiculaire s'observent après des prélèvements biopsiques multiples pour extraction de spermatozoïdes [47]. Il apparaît ainsi nécessaire d'espacer des prélèvements testiculaires itératifs de plus de 6 mois et de tenir compte de la vascularisation intratesticulaire lors de la réalisation des prélèvements.

Dans des troubles de la spermatogénèse pour lesquels on ne peut obtenir aucun spermato-

**Tableau 7. Résultats de la fécondation in vitro en France dans la période 1989-93 pour les indications tubaires pures, les infertilités inexplicées et les indications masculines (avec sperme du conjoint).**

Indications	infertilités tubaires pures	infertilités inexplicées	infertilités masculines
Grossesses / ponction	19,7 %	18,5 %	15,2 %
Grossesses / transfert	22,9 %	24,2 %	24,5 %
Taux de clivage*	66 %	50 %	25 %

(\* nombre d'embryons obtenus / nombre d'ovocytes mis en présence des spermatozoïdes)

**Tableau 8. Résultats des microinjections (ICSI) dans 46 centres français [40] comparés aux résultats des FIV (FIVNAT 89-93)**

	n	% /ponctions	% /transferts
ICSI			
Ponction	12727		
Transfert	11581	91	
Grossesses	3041	24	26
FIV tubaire pure			
Grossesses		20	23
FIV inexplicée			
Grossesses		19	24
FIV masculine			
Grossesses		15	25

**Tableau 9. Limites d'acceptabilité des différentes méthodes d'Aide Médicale à la Procréation et résultats dans les indications masculines pures. <sup>1</sup> Laboratoire de Biologie de la Reproduction, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, 1989 ; <sup>2</sup> FIVNAT 89-93 ; <sup>3</sup> BLEFCO 1997.**

	Limite d'acceptabilité de la méthode	Grossesse par tentative
IA-IU	$1 \times 10^6$ spermatozoïdes mobiles en trajet direct	5 % <sup>1</sup>
FIV	$0,2 \times 10^6$ spermatozoïdes mobiles en trajet direct	15 % <sup>2</sup>
ICSI	"Quelques" spermatozoïdes mobiles (1 spermatozoïde mobile / ovocyte)	24 % <sup>3</sup>

zoïde, des spermatides allongées [63] ou rondes [18] ont été extraites du parenchyme testiculaire ou obtenues dans le sperme du fait de leur desquamation de l'épithélium séminifère [55] et microinjectées. Ces tentatives ont donné lieu à des fécondations, quelques grossesses et naissances. Néanmoins, ces méthodes ont fait l'objet d'interrogations éthiques dans le monde scientifique et médical. En effet, les données d'expérimentations animales ne sont encore que très parcellaires et ont le plus souvent été réalisées avec des cellules germinales immatures issues d'animaux ayant une spermatogénèse normale [22, 23, 36, 51]. On se demande si l'utilisation de gamète masculin immature dans des cas de troubles sévères de la spermatogénèse risque d'induire des anomalies chez l'enfant. Si quelques publications font parfois état de microinjections de spermatides ronds, il ne se produit pas de développement important de cette pratique, soit que les équipes d'AMP suivent les recommandations de prudence, soit que les résultats ne soient pas aussi favorables que ce que laissent croire les premières publications. La connaissance des mécanismes altérant la spermatogénèse apparaît fondamentale pour juger de l'innocuité ou des risques potentiels d'utilisation de cellules germinales immatures dans les troubles de la spermatogénèse.

L'ICSI a elle aussi posé le problème de risques éventuels pour les enfants, ces risques pouvant être induits par la technique ou liés à une transmission d'anomalies parentales. D'une manière générale, le taux de malformation ne semble pas différent pour les enfants nés d'ICSI et dans la population générale [6] ou au cours d'une étude comparative entre des couples traités par ICSI ou par FIV classique

[5]. Un risque d'anomalie chromosomique portant sur les gonosomes a été suspecté [65]. Le risque chromosomique pourrait découler d'une transmission d'une anomalie parentale, or la fréquence des anomalies chromosomiques dans les oligospermies sévères est nettement plus élevée que dans la population générale [62], comme le montre le Tableau 10.

Par ailleurs, il existe un faible pourcentage de spermatozoïdes à contenu chromosomique anormal même chez l'homme normal, comme l'illustre le Tableau 11, donnant le pourcentage de spermatozoïdes présentant une disomie pour certains chromosomes dans une étude ayant porté sur 418 931 spermatozoïdes de 5 hommes normaux [52]. On note que les anomalies les plus fréquentes sont celles donnant lieu aux anomalies chromosomiques les plus fréquentes dans l'espèce humaine, même si l'on connaît par ailleurs l'origine maternelle des trisomies 21 liées à l'âge.

L'étude du contenu chromosomique des spermatozoïdes et des cellules germinales immatures du sperme de sujets présentant des anomalies gonosomiques responsables d'oligospermie (mosaïque 46, XY/47, XXY et homme 47, XYY) montre que les cellules germinales immatures ont plus fréquemment que les spermatozoïdes un contenu chromosomique anormal [30]. Dans 4 cas de syndrome de Klinefelter (sur 9 explorés) pour lesquels il n'a pas pu être mis en évidence de mosaïque et pour lesquels de très rares spermatozoïdes ont été isolés du parenchyme testiculaire [60] et utilisés dans un programme d'ICSI. Le contenu chromosomique des 5 embryons obtenus, étudié au stade pré-implantatoire s'est révélé normal [53], les spermatozoïdes utilisés avait donc un contenu chromosomique normal. Il a

**Tableau 10. Fréquence des anomalies chromosomiques, gonosomiques et autosomiques, dans une compilation de 6 séries d'hommes azospermiques et 5 séries d'hommes oligospermiques ainsi qu'une série contrôle de nouveau-nés [62].**

	Gonosomiques	Autosomiques	Total
Azoospermie (n=1151)	12,6 %	1,1%	13,7 %
Oligospermie (n=1701)	1,6 %	3 %	4,6 %
Série contrôle (n=94465)	0,14 %	0,38 %	

**Tableau 11 : Pourcentage de spermatozoïdes présentant une disomie pour certains chromosomes [52]**

Chromosome	% de spermatozoïdes disomiques
1	0,09%
2	0,08%
4	0,11%
9	0,14%
12	0,16%
15	0,11%
16	0,11%
18	0,11%
20	0,12%
21	0,29%
<b>gonosomes</b>	<b>0,43%</b>

été ainsi rapporté plusieurs grossesses obtenues par microinjections de spermatozoïdes testiculaires d'homme présentant un syndrome de Klinefelter 47, XXY homogène [8, 21, 39, 44]. L'étude directe de spermatozoïdes de tels patients confirme la possibilité d'un pourcentage assez important de spermatozoïdes normaux allant de 50% (12/24) pour un sujet azoospermique [17] à 76 et 85 % pour 2 sujets oligospermiques [19]. Ceci suggère que la spermatogénèse représente un mode de sélection des gamètes à contenu chromosomique normal.

*A contrario*, on peut craindre que les cellules germinales immatures recueillies dans les blocages de la spermatogénèse et qui peuvent être utilisées en microinjection [55] ne soient fréquemment porteuses d'anomalies chromosomiques, ce qui induirait une augmentation de risque de contenu chromosomique anormal pour les embryons obtenus.

Par ailleurs, le risque de transmission d'anomalie génétique responsable de la stérilité est aussi possible, la méthode de l'ICSI permettant d'assurer la transmission du trait génétique pathologique, habituellement non transmis, puisque responsable de stérilité. On peut déjà prévoir l'expression chez les garçons

des anomalies portées par le chromosome Y de leur père dans les cas d'oligospermie par microdélétion du bras long du chromosome Y [24]. Tous ces éléments soulignent l'intérêt de connaître au mieux les mécanismes physiopathologiques en cause dans les troubles de la spermatogénèse.

#### ***d) Auto-conservation des gamètes dans les traitements stérilisants.***

Les progrès des thérapeutiques anticancéreuses permettent d'obtenir actuellement la guérison de certaines affections malignes (maladie de Hodgkin, cancer du testicule... ). mais les traitements utilisés altèrent la spermatogénèse et entraînent souvent une stérilité définitive.

Chez l'homme adulte, une auto-conservation du sperme par cryoconservation avant tout traitement stérilisant, permet de préserver les possibilités ultérieures de procréation. Le sperme pourra être utilisé plusieurs années plus tard ; suivant la qualité du sperme après décongélation, il sera proposé au couple, soit des IA intra-cervicales, intra-utérines, une FIV ou une ICSI.

## **CONCLUSION**

L'efficacité croissante des méthodes d'assistance médicale à la procréation depuis le développement de la microinjection intraovocytaire a incontestablement bouleversé la prise en charge des cas sévères d'infertilités masculines. Contrairement à ce que l'on aurait pu penser, cette efficacité croissante renforce le besoin de connaissance précise dans la physiologie et la physiopathologie de la fonction de reproduction masculine. Des patients présentant des altérations de plus en plus sévères, considérés comme stériles il n'y a que quelques années, sont maintenant pris en charge. De nouveaux critères diagnostiques et pronostiques vont devoir être développés. La prise en charge de ces "nouveaux patients" nécessite de comprendre de manière encore plus précise qu'auparavant le mécanisme physiopathologique de leur infertilité de manière à prévoir en particulier les conséquences pour les enfants à venir.



## RÉFÉRENCES

1. ANAWALT B.D., BEBB R.A., MATSUMOTO A.M., et al. : Serum inhibin b levels reflect sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 : 3341-3345.
2. AUGER J., KUNSTMANN J.M., CZYGLIK F., JOUANNET P. : Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*, 1995, 332 : 281-285.
3. BARTHELEMY C., ALNOT M.O. : Bilan 1996 de l'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur. *Contracept Fertil Sex*, 1997, 25 : 511-514.
4. BHASIN S., DEKRETSER D.M., BAKER H.W.G. : Pathophysiology and natural history of male infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79 : 1525-1529.
5. BONDUELLE M., LEGEIN J., DERDE M.P., et al. : Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 1995, 10 : 3327-3331.
6. BONDUELLE M., WILIKENS A., BUYSSE A., et al. : Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Hum Reprod*, 1996, 11 : 131-155.
7. BOUCHER P., LEJEUNE H., PINATEL M.C., GILLE Y. : Spermoculture: Improvement of the bacteriological quality of samples by direct verbal counseling before semen collection. *Fertil Steril*, 1995, 64 : 657-660.
8. BOURNE H., STERN K., CLARKE G., et al. : Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod*, 1997, 12 : 2447-2450.
9. CARLSEN E., GIWERCMAN A., KEIDING N., SKAKKEBAEK N.E. : Evidence for Decreasing Quality of Semen During Past 50 Years. *Br Med J*, 1992, 305 : 609-613.
10. CATES W., FARLEY T.M.M., ROWE P.J. : Worldwide patterns of infertility: is Africa different ? *Lancet*, 1985, ii : 596-598.
11. DE KRETSER D.M., BURGER H.G., HUDSON B. : Relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974, 38 : 787-793.
12. DEROUX N., YOUNG J., MISRAHI M., et al. : Brief report: A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 1597-1602.
13. DEVROEY P., LIU J., NAGY Z., et al. : Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 1995, 10 : 1457-1460.
14. DUMUR V., GERVAIS R., RIGOT J.M., et al. : Abnormal distribution of CF  $\Delta F508$  allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens. *Lancet*, 1990, 336 : 512.
15. DURIEU I., BEYOMAR F., ROLLET J., et al. : Diagnostic criteria for cystic fibrosis in men with congenital absence of the vas deferens. *Medicine*, 1995, 74 : 42-47.
16. ELDRUP J., STEVEN K. : Influence of orchidopexy for cryptorchidism on subsequent fertility. *Brit J Surg*, 1980, 67 : 269-270.
17. ESTOP A.M., MUNNE S., CIEPLY K.M., et al. : Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod*, 1998, 13 : 124-127.
18. FISHEL S., GREEN S., BISHOP M., et al. : Pregnancy after intracytoplasmic injection of spermatozoid. 1995, 345 : 1641-1642.
19. FORESTA C., GALEAZZI C., BETTELLA A., STELLA M., SCANDELLARI C. : High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 : 203-205.
20. GIWERCMAN A., CARLSEN E., KEIDING N., SKAKKEBAEK N.E. : Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis - a review. *Environ Health Perspect*, 1993, 101 : 65-71.
21. HINNEY B., GUTTENBACH M., SCHMID M., ENGEL W., MICHELMANN H.W. : Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection with sperm from a man with a 47,XXY Klinefelter's karyotype. *Fertil Steril*, 1997, 68 : 718-720.
22. KIMURA Y., YANAGIMACHI R. : Development of normal mice from oocytes injected with secondary spermatocyte nuclei. *Biol Reprod*, 1995, 53 : 855-862.
23. KIMURA Y., YANAGIMACHI R. : Mouse oocytes injected with testicular spermatozoa or round spermatids can develop into normal offspring. *Development*, 1995, 121 : 2397-2405.
24. KREMER J.A.M., TUERLINGS J.H.A.M., BORM G., et al. : Does intracytoplasmic sperm injection lead to a rise in the frequency of microdeletions in the AZFc region of the Y chromosome in future generations ? *Hum Reprod*, 1998, 13 : 2808-2811.
25. LEJEUNE H., ERIBON C., BOULIEU D., et al. : Étude des facteurs prédictifs d'échecs répétés de fécondation in vitro. *Andrologie*, 1996, 6 : 92-93.
26. LENZI A., GANDINI L., BAGOLAN P., NAHUM A., DONDERO F. : Sperm parameters after early left varicocele treatment. *Fertil Steril*, 1998, 69 : 347-349.
27. LERIDON H. : Stérilité, hypofécondité et infécondité en France. *Population*, 1982, 4-5 : 807-836.
28. MA K., INGLIS J.D., SHARKEY A., et al. : A Y-Chromosome gene family with RNA-Binding protein homology - candidates for the azoospermia factor AZF

- controlling human spermatogenesis. *Cell*, 1993, 75 : 1287-1295.
29. MARTINDUPAN R.C., BISCHOF P., CAMPANA A., MORABIA A. : Relationship between etiological factors and total motile sperm count in 350 infertile patients. *Arch Androl*, 1997, 39 : 197-210.
30. MARTINI E., GERAEDTS J.P.M., LIEBAERS I., et al. : Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod*, 1996, 11 : 1638-1643.
31. MATHIEU C., GUERIN J.F., COGNAT M., et al. : Motility and Fertilizing Capacity of Epididymal Human Spermatozoa in Normal and Pathological Cases. *Fertil Steril*, 1992, 57 : 871-876.
32. MIEUSSET R., BUJAN L. : The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *Int J Androl*, 1994, 17 : 186-191.
33. NAGY Z.P., LIU J., VERHEYEN G., et al. : The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod*, 1995, 10 : 1123-1129.
34. NIESCHLAG E., HERTLE L., FISCHEDICK A., ABSHAGEN K., BEHRE H.M. : Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod*, 1998, 13 : 2147-2150.
35. O'DONOVAN P.A., VANDEKERCKHOVE P., LILFORD R.J., HUGHES E. : Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. *Hum Reprod*, 1993, 8 : 1209-1222.
36. OGURA A., MATSUDA J., YANAGIMACHI R. : Birth of normal young after electrofusion of mouse oocytes with round spermatids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91 : 7460-7462.
37. PADUCH D.A., NIEDZIELSKI J. : Repair versus observation in adolescent varicocele: A prospective study. *J Urol*, 1997, 158 : 1128-1132.
38. PALERMO G., JORIS H., DEVROEY P., VANSTEIRTEGHEM A.C. : Pregnancies After Intracytoplasmic Injection of Single Spermatozoon into an Oocyte. *Lancet*, 1992, 340 : 17-18.
39. PALERMO G.D., SCHLEGEL P.N., SILLS E.S., et al. : Brief reports: Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med*, 1998, 338 : 588-590.
40. PARINAUD J. : Pratique de l'ICSI en France : données de l'enquête BLEFCO. *Contracept Fertil Sex*, 1997, 25 : 602-606.
41. PATRIZIO P., ASCH R.H., HANDELIN B., SILBER S.J. : Aetiology of congenital absence of Vas-Deferens - genetic study of three generations. *Hum Reprod*, 1993, 8 : 215-220.
42. REIJO R., ALAGAPPAN R.K., PATRIZIO P., PAGE D.C. : Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on y chromosome. *Lancet*, 1996, 347 : 1290-1293.
43. REIJO R., LEE T.Y., SALO P., et al. : Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet*, 1995, 10 : 383-393.
44. REUBINOFF B.E., ABELIOVICH D., WERNER M., et al. : A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*, 1998, 13 : 1887-1892.
45. ROWE P.J., FARLEY T.M.M. : Prévention et traitement de la stérilité. In *Santé Organisation Mondiale de la Santé eds. Recherche en reproduction humaine, Rapport biennal 1986-1987*. Genève, 1989 : 281-302.
46. SANTEN R.J. : The Testis. In *Felig P.F., Baxter J.D., Frohman L.A. eds. Endocrinology and metabolism*. New York, McGraw-Hill, Inc., 1995 : 885-972.
47. SCHLEGEL P.N., SU L.M. : Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod*, 1997, 12 : 1688-1692.
48. SCHWARTZ D. : Importance de la durée d'infécondité dans l'appréciation de la fertilité d'un couple. *Population*, 1981, 2 : 237-250.
49. SILBER S.J., VANSTEIRTEGHEM A.C., DEVROEY P. : Conventional IVF vs ICSI (Intra-Cytoplasmic sperm injection) for patients requiring microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA). In *Mori T., Aono T., Tominaga T., Hiroi M. eds. Perspectives on Assisted Reproduction*. Rome, Ares-Serono Symposia Publications, 1994 : 655-665.
50. SILBER S.J., VANSTEIRTEGHEM A.C., LIU J., et al. : High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod*, 1995, 10 : 148-152.
51. SOFIKITIS N.V., TODA T., MIYAGAWA I., et al. : Beneficial effects of electrical stimulation before round spermatid nuclei injections into rabbit oocytes on fertilization and subsequent embryonic development. *Fertil Steril*, 1996, 65 : 176-185.
52. SPRIGGS E.L., RADEMAKER A.W., MARTIN R.H. : Aneuploidy in human sperm: results of two- and three-color fluorescence in situ hybridization using centromeric probes for chromosomes 1, 12, 15, 18, x, and y. *Cytogenet Cell Genet*, 1995, 71 : 47-53.
53. STAESSEN C., COONEN E., VANASSCHE E., et al. : Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter patients. *Hum Reprod*, 1996, 11 : 1650-1653.
54. TAPANAINEN J.S., AITTOMÄKI K., MIN J., VASKI-VUO T., HUHTANIEMI I.T. : Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppress-

sion of spermatogenesis and fertility. *Nature Genet.*, 1997, 15 : 205-206.

55. TESARIK J.N., MENDOZA C., TESTART J. : Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes. *N Engl J Med*, 1995, 333 : 525.
56. THONNEAU P., MARCHAND S., TALLEC A., et al. : Incidence and main causes of infertility in a resident population (1.850.000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*, 1991, 6 : 811-816.
57. TOPPARI J., LARSEN J.C., CHRISTIANSEN P., et al. : Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*, 1996, 104 : 741-803.
58. TOURNAYE H. : Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod*, 1996, 11 : 2567-2567.
59. TOURNAYE H., DEVROEY P., LIU J.E., et al. : Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril*, 1994, 61 : 1045-1051.
60. TOURNAYE H., STAESSEN C., LIEBAERS I., et al. : Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod*, 1996, 11 : 1644-1649.
61. TUT T.G., GHADDESSY F.J., TRIFIRO M.A., PINSKY L., YONG E.L. : Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced transactivation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 : 3777-3782.
62. VANASSCHE E., BONDUELLE M., TOURNAYE H., et al. : Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*, 1996, 11 : 1-24.
63. VANDERZWALMEN P., LEJEUNE B., NIJS M., et al. : Fertilization of an oocyte microinseminated with a spermatid in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod*, 1995, 10 : 502-503.
64. VANSTEIRTEGHEM A.C., NAGY Z., JORIS H., et al. : High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1993, 8 : 1061-1066.
65. VELD P.I., BRANDENBURG H., VERHOEFF A., DHONT M., LOS F. : Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*, 1995, 346 : 773.
66. VOGT P.H., EDELMANN A., KIRSCH S., et al. : Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*, 1996, 5 : 933-943.
67. WORLD HEALTH ORGANIZATION. : Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl*, 1987, 7 (suppl) : 1-53.

## ABSTRACT

### Overview of male infertility

H. LEJEUNE

**This paper reviews new epidemiological, etiological and therapeutic aspects of male infertility. Because of the great improvement in the efficacy of assisted reproductive technology due to ICSI, the recently discovered genetic causes of male infertility have to be considered. While studies concerning the role of xenobiotics in disrupting endocrine regulation of testicular functions are in progress, genetic causes of male infertility has been discovered. Microdeletions of the long arm of the Y chromosome account for a substantial part of unexplained spermatogenic failures. Mutations of CFTR gene are involved in bilateral agenesis of vas deferens. This condition might be considered as a mild form of cystic fibrosis. These genetic defects together with chromosomal abnormalities, which are known to be responsible for spermatogenic failures, should be considered as potential sources of reproductive abnormalities of more global pathology transmissible to children who can be obtained by ICSI with ejaculated, epididymal or testicular sperm.**

**Key-words :** *Spermatogenesis, genetic, intracytoplasmic sperm injection*