

2) La spermatogénèse :

La spermatogénèse a lieu dans les tubes séminifères des testicules pubères. La spermatogénèse se divise en deux grandes étapes : la méiose, qui est le passage des spermatogonies diploïdes (2n) en spermatocytes II haploïdes (n), et la spermiogénèse, qui est la différenciation du spermatide en spermatozoïde mûr. Cette maturation est contrôlée par les cellules de Sertoli. Les spermatogonies se divisent pendant toute la vie sexuelle. Chez l'homme, la méiose dure environ deux semaines et la spermiogénèse trois semaines. Le mauvais fonctionnement d'une de ces étapes peut causer une infertilité.

3) Les voies génitales :

Elles assurent l'acheminement des spermatozoïdes et participant à la composition du sperme, leur rôle est fondamental dans l'acquisition du pouvoir fécondant du sperme.

L'épididyme intervient dans la maturation des gamètes qui se fait graduellement lors du transit épидидymaire. Ce transit dure 15 jours. Les marqueurs biochimiques de l'épididyme sont l'alpha-glucosidase, la carnitine et la glycérophosphorylcholine. Le sperme chemine ensuite dans les canaux déférents puis les canaux éjaculateurs. Les vésicules séminales secrètent le liquide séminal qui forme 50 à 80 % du volume du sperme. Ce liquide est riche en prostaglandines et en fructose source d'énergie pour les spermatozoïdes.

La sécrétion prostatique assure quand à elle 15 à 30 % du volume du sperme et est riche en zinc, magnésium, acide citrique et phosphatases acides.

III – Etiologies :

Le mécanisme de production et d'acheminement du sperme étant un processus complexe, toute altération de ce processus peut entraîner une infertilité. Alors que certains processus pathologiques sont bien connus et leur rôle prouvé dans la genèse d'une infertilité masculine, d'autres ne sont que suspectés de diminuer la fertilité masculine et leur responsabilité peut être difficile à établir.

Différentes classifications existent en fonction de la nature du trouble. De façon schématique, on distingue :

1) Les infertilités obstructives :

Elles correspondent à une obstruction siégeant sur les voies excrétrices des spermatozoïdes entre les testicules et le carrefour uro-génital. Différentes pathologies peuvent être en cause. Nous allons en citer quelques unes :

- Les anomalies congénitales :

Correspondent à l'absence de développement d'une partie plus ou moins étendue des voies excrétrices.

Parmi ces anomalies il y'a l'agénésie épидидymo-déférentielle (agénésie d'une partie de l'épididyme et du déférent) qui sont dues dans 50 % des cas à une mutation du gène CFTR (de la mucoviscidose). Des centaines de mutations sont décrites. Dans la forme complète c'est le tableau de mucoviscidose avec maladie pulmonaire obstructive et insuffisance pancréatique exocrine.

Citons également les agénésies congénitales des canaux déférents. Elles peuvent être uni ou bilatérales. C'est une anomalie fréquente (5 à 18 % des azoospermiques) et peuvent être associés à des anomalies des vésicules ou des canaux éjaculateurs.

Les anomalies des canaux éjaculateurs sont plus rares comme les kystes mullériens (reliquat embryonnaire).

Citons enfin le syndrome de Young qui associe infertilité obstructive à des troubles cliniques des voies aériennes (bronchiectasie, sinusite chronique).

- Les obstructions post infectieuses :

Surviennent à la suite d'infections génitales : uréthrite à gonocoque, uréthrite à chlamydiae, prostatites, prostatite-vésiculites. La cicatrisation évolue vers l'obstruction sur le trajet du sperme. L'obstruction est souvent asymétrique.

Les infections urinaires récidivantes, surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'orchio-épididymites sont également une cause d'obstruction post-infectieuse.

Enfin les infections spécifiques, surtout la tuberculose uro-génitale et parfois la bilharziose peuvent également être en cause.

- Les obstructions iatrogènes :

Il s'agit surtout de lésions accidentelles du canal déférent lors de la chirurgie herniaire, plus rarement de vasectomies réalisées dans un but contraceptif. Il peut également s'agir de lésions secondaires à une chirurgie pelvienne extensive, pour cancer par exemple.

2) Les troubles de la spermatogenèse :

Deux mécanismes peuvent être à l'origine d'un déficit de la spermatogenèse : un défaut de stimulation du testicule par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire-testiculaire ou un état pathologique touchant primitivement le testicule.

a) Les causes endocriniennes :

Elles sont secondaires à un état pathologique touchant l'hypothalamus, l'hypophyse ou l'action périphérique des androgènes.

En l'absence de gonadotrophine, le défaut de la spermatogenèse est associé à une insuffisance testiculaire endocrine (hypogonadisme) qui donne une symptomatologie propre : absence de développement pubertaire chez l'enfant et hypogonadisme à l'âge adulte (régression des caractères sexuels secondaires et troubles sexuels).

- L'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital

:

Pathologie congénitale, caractérisée par l'absence de sécrétion de LHRH hypothalamique et par conséquent absence de sécrétion de gonadotrophine et absence de puberté. Différentes mutations sont décrites. La forme la plus fréquente est celle retrouvée dans le syndrome de Kallmann. Celui-ci a une incidence de 1 pour 10 000 naissances et associe un développement sexuel pubertaire minime ou absent, un micro pénis, une cryptorchidie, une anosmie et parfois des anomalies rénales et des déformations osseuses.

- Les insuffisances hypothalamiques ou hypophysaires organiques :

Par atteinte directe de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Parmi les causes citons : les tumeurs hypothalamiques, les adénomes hypophysaires, l'hémochromatose et la radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire. Ces causes provoquent en général une insuffisance de sécrétion de l'ensemble des hormones hypophysaires.

- Les insuffisances gonadotropes fonctionnelles :

Où il y'a une inhibition de la sécrétion de gonadotrophine. Exemple : hyperprolactinémie (inhibition sécrétion GnRH par la prolactine), hyperplasie congénitale des surrénales, apport exogènes d'androgènes (dopage).

- *Déficits fonctionnels en androgènes :*

Où l'effet des androgènes sur les testicules est altéré. Citons le déficit en 5 α -réductase de type 2 qui transforme la testostérone en sa forme active. Chez ces patients le phénotype est variable allant d'un simple hypospadias à l'ambiguïté sexuelle. L'infertilité est quasi constante. Citons également le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) lié à une mutation des récepteurs aux androgènes. Si dans sa forme complète l'individu a un phénotype féminin, dans sa forme partielle le phénotype est variable allant d'un phénotype féminin à un phénotype male complet mais infertile.

b) Les causes testiculaires :

Le processus pathologique se situe, dans ces cas, au niveau du testicule lui-même, avec diminution de la production de spermatozoïdes. Les altérations "quantitatives" de la spermatogenèse représentent la majorité des infertilités avec selon l'intensité du trouble, azoospermie ou oligospermie dites sécrétoires. Parallèlement à l'oligospermie, il existe, souvent associées, des anomalies de la mobilité, de la morphologie et du pouvoir fécondant du sperme.

- *Les causes génétiques :*

Parmi les causes génétiques il y'a les anomalies chromosomiques surtout celles touchant les chromosomes sexuels. Le syndrome de Klinefelter (47 XXY), est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente dans ce cadre. Il concerne 1 naissance sur 600. Sur le plan clinique le phénotype est variable avec une atteinte plus ou moins sévère de la spermatogenèse. Les autres causes sont les dysgénésies gonadiques mixtes (mosaïque 45X/46XY) et le syndrome du male XYY. La présence d'un chromosome Y surnuméraire (47 XYY) ne s'accompagne d'une infertilité que dans la moitié des cas.

Des altérations autosomiques peuvent aussi être responsables d'infertilité.

Les anomalies du chromosome Y sont également une cause fréquente d'infertilité puisque elles seraient responsables de 7 % des infertilités masculines. Il s'agit surtout de micro délétions du chromosome Y.

Une autre anomalie génétique est la dyskinésie ciliaire primitive ou syndrome des cils immobiles qui a une incidence de 1 pour 20 000 naissance. C'est une anomalie autosomique récessive avec un dysfonctionnement de tous les cils de l'organisme. A l'infertilité s'associent des infections chroniques des voies aériennes (avec bronchiectasie et sinusite chronique). Quand un situs inversus est associé, c'est le syndrome de Kartagener (50 % des cas).

- *La cryptorchidie :*

Correspondant à l'absence de descente d'un ou des deux testicules dans le scrotum, c'est une cause majeure d'altération de la spermatogenèse. La situation intra-abdominale du testicule entraîne une altération de la spermatogenèse (La physiopathologie exacte n'est pas connue mais implique probablement une modification de l'environnement thermique).

- *La varicocèle :*

Correspond à la dilatation des veines spermaticques avec un reflux. Elle s'accompagne souvent, mais pas toujours, d'une altération de la spermatogenèse dont la physiopathologie reste controversée. C'est une anomalie fréquente retrouvée chez 15 % de la population générale et 40 % des hommes infertiles. Elle est le plus souvent gauche ou bilatérale. Les

indications thérapeutiques sont la douleur (plutôt une pesanteur), l'hypotrophie testiculaire et des anomalies de la spermatogenèse. Dans ce cadre le traitement de la varicocèle entraîne souvent une amélioration de la qualité du sperme.

- *Lésions testiculaires* : par infection virale (oreillons : orchite ourlienne), plus rarement infections à d'autres germes, traumatismes etc..

- *Exposition aux gonadotoxines* :

De nombreuses substances et expositions ont été impliquées dans l'induction des troubles de la spermatogenèse. Les effets de ces gonadotoxines peuvent être réversibles ou irréversibles. Il peut s'agir de :

- médicaments : cimétidine, sulfasalazine, stéroïdes anabolisants, nitrofurantoïne, phénytoïne, clonidine, colchicine, lithium etc...
- chimiothérapie anticancéreuse
- radiations : radiothérapie anticancéreuse, exposition a polluants radioactifs..
- produits chimiques : solvants organiques, pesticide, rejets de l'industrie du plastique..
- métaux lourds : fabrication des batteries, imprimerie..
- exposition à la chaleur : soudeur, boulanger, masseur hammam..
- alcool, cannabis ...

En ce qui concerne les traitements anticancéreux, l'intensité des lésions est proportionnelle aux doses utilisées et à la durée du traitement. La conservation de sperme avant chimiothérapie et radiothérapie devrait permettre de préserver la fécondité ultérieure.

Dans la majorité des cas, la cause exacte des altérations de la spermatogenèse reste inconnue, on qualifie alors ces azoospermies ou oligoasthén(o)spermie d'idiopathiques.

c) Les altérations extrinsèques des spermatozoïdes :

Dans ce cas des facteurs extrinsèques interviennent à la fin de la spermatogenèse et après formation de spermatozoïdes normaux et leur font subir des altérations morphologiques ou fonctionnelles. Exemple :

- Les infections du tractus génital masculin : en dehors de l'obstruction séquellaire, l'inflammation du tractus génital entraîne aussi une diminution de la mobilité des spermatozoïdes (asthénospermie) et une diminution de leur pouvoir fécondant. L'inflammation peut aussi entraîner la mort des spermatozoïdes (nécrospermie).

- L'auto-immunisation anti-spermatozoïde :

Il s'agit d'une anomalie de physiopathologie mal connue ou il y'a production d'autoanticorps anti-spermatozoïdes par l'homme. Ces anticorps provoquent l'agglutination des spermatozoïdes entre eux ce qui diminue leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Les épидидymites et la vasectomie en seraient des facteurs favorisants.

3) Les troubles de l'éjaculation :

Peuvent également être à l'origine d'une infertilité masculine. Ils s'accompagnent d'hypospermie (diminution volume du sperme) ou d'aspermie (absence de sperme). Il peut s'agir d'une :

- Anéjaculation : absence d'éjaculation. Les causes en sont multiples : lésions neurologiques (lésion moelle épinière, neuropathies, chirurgie aortique, curage para-aortique..), causes psychogènes, médicaments (neuroleptiques),

- Ejaculation rétrograde : L'éjaculat passe dans la vessie et se mélange aux urines. Elle se voit surtout après chirurgie de l'adénome de prostate (endoscopique ou ouverte) mais peut être due à une neuropathie diabétique ou certains médicaments.

IV – Bilan d'une infertilité masculine :

1) L'interrogatoire :

Très rigoureux et dresse une liste exhaustive d'antécédents, on recherche :

- une anomalie de la puberté, un trouble du coït
- des épisodes infectieux épидидymo-déférentiels (viraux ou bactériens, en particulier orchite ourlienne post-pubertaire)
- des antécédents chirurgicaux : exp : cryptorchidie, hypospadias, hernie, varicocèle
- prise médicamenteuse ou toxique : exp : traitements hormonaux (androgènes, oestrogènes, gonadotrophine...), chimiothérapie, neuroleptique, tabagisme, toxicomanie, intoxication professionnelle....
- radiothérapie
- diabète
- pathologie neurologique
- anomalies de migration testiculaire
- traumatismes
- habitudes alimentaires : exp : sous ou suralimentation, éthyilisme
- comportement sexuel (absence de rapport pendant la phase de fertilité de la femme)

2) L'examen clinique :

Apprécie :

- l'état général, vasculaire et neurologique, métabolique, nutritionnel et endocrinien
- le morphotype, le poids et la taille
- les caractères sexuels secondaires, l'existence d'une gynécomastie
- taille, consistance, sensibilité et le volume testiculaire (18 à 25 ml), recherche de nodule, varicocèle
- l'état de la verge (en particulier l'emplacement du méat)
- la voie excrétrice génitale : tête, corps et queue de l'épididyme, canal déférent (recherche d'une solution de continuité, d'une agénésie).
- le TR systématique recherche une anomalie des vésicules séminales et examine la prostate.

3) Les examens complémentaires

1) Le spermogramme :

Le spermogramme est l'examen de base, il doit être répété au moins 2 fois en cas d'anomalie. Le recueil doit être complet et effectué après 2 à 3 jours d'abstinence et examiné dans les deux heures après l'émission.

Les valeurs normales du spermogramme sont les suivantes :

- Volume : 2 - 6 ml
- Ph : 7,2 - 8,0
- Concentration des sptz : $20 \cdot 10^6$ sptz/ml ou plus
- Mobilité : 50% de sptz ou plus avec une mobilité progressive ou alors 25% ayant un mouvement rapide dans l'heure suivant l'éjaculation
- Morphologie : 30% de forme normale ou plus
- Vitalité : 75% de sptz vivants ou plus
- Leucocytes : moins de $1 \cdot 10^6$ /ml

L'étude du spermogramme permet de retrouver une azoospermie (absence de spermatozoïdes), une oligospermie (diminution du nombre), une asthénospermie (diminution de la mobilité), une tératospermie (présence de spermatozoïdes anormaux) ou une nécrospermie (présence de spermatozoïdes morts). Le tableau 1 récapitule les anomalies du spermogramme.

Les deux anomalies les plus fréquentes sont l'azoospermie et l'oligoasthénotératospermie (OATS). Les anomalies isolées d'un seul paramètre sont beaucoup plus rares.

Hypospermie	volume éjaculatoire complet inférieur à 2 ml
Aspermie	volume éjaculatoire nul
Hyperspermie	volume éjaculatoire supérieur à 6 ml
Oligozoospermie	concentration en spermatozoïdes < 20 millions/ml
modérée	de 5 à 20 millions/ml
sévère	de 2 à 5 millions/ml
extrême	inférieure à 2 millions/ml
Polyzoospermie	concentration de spermatozoïdes supérieure à 250 millions/ml
Azoospermie	absence de spermatozoïdes sur l'éjaculat « frais » centrifugé à 3 000 g pendant 15 minutes, examiné à fort grossissement (× 400)
Cryptozoospermie	quelques spermatozoïdes sur le culot de centrifugation examiné à fort grossissement (× 400), mais pas sur l'examen de l'éjaculat « frais »
Asthénozoospermie	diminution de mobilité de spermatozoïdes
Akinétozoospermie	mobilité nulle de tous les spermatozoïdes du recueil
Tératozoospermie	nombre de spermatozoïdes anormaux supérieur à 70 %
Nécrozoospermie	baisse de vitalité des spermatozoïdes

2) Les dosages hormonaux, radio-immunologiques :

- Surtout dosage de FSH plasmatique (2 à 8 UI) : il permet de différencier une azoospermie sécrétoire (taux augmenté ou diminué en fonction du siège de l'atteinte) d'une azoospermie excrétoire (taux normal).
- En fonction du contexte, dosage de la LH plasmatique, de la testostérone, de la prolactinémie
- Test au LH-RH pour différencier une oligoasthénospermie excrétoire (FSH normal sous LH-RH) d'une oligoasthénospermie sécrétoire (FSH augmenté sous LH-RH).

3) Autres (non systématique, en fonction du contexte) :

- Etude bactériologique du sperme en cas d'infection
- Echographie doppler testiculaire si varicocèle
- Immunologie du sperme : recherche d'anticorps anti spermatozoïdes
- Echographie endorectale : anomalie du carrefour vésiculo prostatique
- Etude biochimique du plasma séminal : recherche des différents marqueurs :
 - Alpha-glucosidase, L Carnitine = Epididyme
 - Fructose = Vésicules séminales
 - Acide citrique, phosphatases acides, zinc = Prostate

Ils permettent de situer le siège de l'obstruction dans une azoospermie excrétoire.

- Test post coïtal de Hühner : étudie le comportement des spermatozoïdes dans la glaire cervicale
- Test de migration-survie : étude spécialisée des spermatozoïdes : sélection par plusieurs méthodes (centrifugation, migration sur colonne..)
- Etude cytogénétique
- Vésiculo-déférentographie

4) Biopsie testiculaire

- Jadis très en vogue, voit son indication diminuer
- Réalisée à titre diagnostique dans les azoospermies
- Réalisée à titre pronostique dans les infertilités sécrétoires (mais maintenant il y a les dosages de FSH...)
- Elle est souvent chirurgicale au cours d'une exploration testiculaire.

V- Traitement :

1) Traitement étiologique :

En fonction de la cause :

- Traitement d'un trouble endocrinien
- Cure d'une varicocèle par chirurgie ou par sclérothérapie antérograde
- Antibiothérapie en cas d'infection
- En cas d'azoospermie obstructive : chirurgie canalaire : surtout l'anastomose épидидymo-déférentielle en cas d'obstacle épидидymaire (30-40 % de réussite si indication et technique correcte).

2) Techniques de Procréation Médicalement Assistée (PMA)

- Insémination artificielle :

L'insémination intra-utérine (IIU) consiste à déposer des spermatozoïdes mobiles capotés dans le fond de la cavité utérine. Elle nécessite un minimum de 500 000 à 1 million de spermatozoïdes mobiles dans l'inséminât. Elle est effectuée sur des cycles stimulés, afin de s'assurer d'une bonne ovulation (36 heures après le déclenchement par HCG).

- Fécondation In Vitro (FIV)

Comporte plusieurs étapes : stimulation de l'ovulation chez la femme et recueil par ponction des ovocyte, traitement du sperme pour capotier et sélectionner les spermatozoïdes, fécondation et sélection des embryons qui sont finalement implantés.

- Injection intracytoplasmique de sperme : Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) :

Un spermatozoïde est directement injecté dans l'ovule sous contrôle microscopique. Cette technique permet de dépasser toutes les barrières mécaniques à la fécondation et d'obtenir un embryon à partir d'un seul spermatozoïde. Elle peut utiliser les spermatozoïdes de l'éjaculat ou les spermatozoïdes prélevés in situ (ponction percutanée de l'épидidyme/testicule, prélèvement chirurgical).

VI- Conclusion :

L'infertilité masculine peut être due à une multitude de facteurs étiologiques. Un interrogatoire et un examen clinique minutieux associés à un spermogramme et un dosage de FSH permettent une orientation étiologique. Les autres examens seront réalisés en fonction du contexte. Le traitement étiologique est instauré lorsqu'il est possible, sinon on aura recours aux techniques de procréation médicalement assistée.