

N° de l'ordre

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE DLILLALI LIYABES  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE  
SIDI BEL ABBES



**Mémoire**  
Pour l'obtention du diplôme de  
**Master**  
En biologie  
**Option** : Biologie Et Physiologie De La Reproduction

Présenté par :

BELGHALEM Amina  
BENMOUSSA Feriel

**THEME**

## **Modalités du Traitement de l'Infertilité Masculine et Stratégies Prises par les Gynécologues de l'Ouest**

Soutenue le 24-09-2020  
Devant le jury composé de

<b>Présidente</b> : Pr. BENDAHMENE Malika	<b>Professeur</b>	Université Sidi Bel Abbès
<b>Examineur</b> : Dr. MAI Hichem	<b>MCB</b>	Université Sidi Bel Abbès
<b>Promoteur</b> : Dr. BENABBOU Amina	<b>MCB</b>	Université Sidi Bel Abbès

**2019 - 2020**  
« Session Septembre »

## Remerciements

Nos remerciements s'adresse à Pr.BENDAHMEN Malikapour sa générosités et la grande patience dont elle a su faire preuve malgré sa charge académique et professionnelle.

Nos vifs remerciements au Dr. MAI Hichem : membre de jury en sa qualité d'examineur pour avoir accepté de juger notre travail.

Nos remerciements s'adresse auDr . BENABBOU Amina pour ses conseils précieux et son suivis qu'elle nous a prodigués durant tout notretravail.

# DÉDICACE

*AU TOUT PUISSANT ALLAH :*

*Le grand et le Miséricordieux qui m'a aidé et muni de force et de patience pour réaliser cette thèse.*

*Merci de m'avoir tenu en bonne santé pour la réalisation de cette thèse.*

*Merci de m'avoir donné la force et le courage d'entreprendre ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail*

*Après à ma chère mère*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier  
Comme il se doit .ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et  
ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour  
affronter les différentes obstacles.*

*A mon très cher père*

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.*

*A mes belle sœurs ILHAM et IBTISSEM et mon très cher frère*

*MOHAMED*

*Puisse Dieu vous donne la santé, le bonheur, le courage et surtout la  
réussite*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à toutes les personnes que j'aime : Mes très chers parents à qui je dois le mérite d'être arrivée là, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude et mon affection.*

*Mon très cher fiancé Azzedine*

*Ma très chère mère Aïcha*

*Mes très chers frères Mourad et Ismaïl*

*Mes très chères sœurs Halima, Nadjet, Nawel, Fatima*

*Toute ma famille et mes amis(es) ma binôme Amina, ma copine  
Kheira et toute sa famille*

## ***Résumé***

**Introduction :** L'infertilité masculine seule ou associée à l'infertilité féminine, représente environ 50% des problèmes de fertilité. L'infertilité masculine a subi des changements en termes d'options diagnostiques et thérapeutiques en particulier au cours des deux dernières décennies. **Objectifs :** cette étude a pour objectif d'évaluer l'attitude des gynécologues face à cette problématique en démontrant leur rôle central dans la prise en charge de l'infertilité masculine. **Méthodes :** il s'agit d'une étude prospective transversale établie en récoltant des données, à l'aide d'un questionnaire, auprès de 28 gynécologues de la région ouest d'Algérie répartis en trois wilaya : Sidi bel Abbes, Ain Témouchent et Oran. **Résultats :** dans notre étude, 98% des gynécologues ont démontré leur maîtrise des principes de diagnostic de l'infertilité masculine. 40% des gynécologues sont conscients de ce qui se passe dans le monde en raison des changements dans la prévalence de l'infertilité masculine et des maladies connexes. 60% des gynécologues affirment que la cryptorchidie est l'un des facteurs les plus importants qui causent l'infertilité masculine. 71% des gynécologues fondent leur diagnostic sur la réalisation d'un examen clinique urogénital. 82% des gynécologues avaient déjà été confrontés à une consultation pour hypofertilité. 54% des gynécologues suivent leurs patients avec des diagnostics très précis. 79% prescrivent des médicaments antioxydants tels que la Vitamine E, la vitamine C et le Zinc pour traiter le spermogramme défectueux. La thérapie hormonale est essentielle pour le diagnostic d'un bilan hormonal anormal. Selon les gynécologues : l'obstruction testiculaire, varicocèle, traumatisme, le cryptorchidie nécessitent une intervention chirurgicale. 89% des gynécologues citent que la biopsie testiculaire, la biochimie de liquide séminale, le spermogramme et le spermocytogramme sont les analyses fondamentales d'investigation d'infertilité masculine. Seulement 17% citent les caryotypes comme des investigations plus profondes.

**Mots clés : infertilité masculine, gynécologue, diagnostic, examen clinique, bilan hormonal, spermogramme, spermocytogramme.**

## Abstract

**Introduction:** Male infertility alone or associated with female infertility represents about 50% of fertility problems. Male infertility has undergone changes in terms of diagnostic and treatment options especially over the two past decades. **Objectives:** The objective of this study is to assess the attitude of gynecologists to this problem by demonstrating their central role in the management of male infertility. **Methods:** this is a cross-sectional study established by collecting data, using a questionnaire, from 28 gynecologists from the western region of Algeria divided into three wilayas: Sidibel Abbes, AinTémouchent and Oran. **Results:** in our study, 98% of gynecologists demonstrated their mastery of the diagnosis principles of male infertility. 40% of gynecologists are aware of what is happening in the world due to changes in the prevalence of male infertility and related diseases. 60% of gynecologists claim that cryptorchidism is one of the most important factors that cause male infertility. 71% of gynecologists base their diagnosis on performing a clinical urogenital examination. 82% of gynecologists had already been confronted with a consultation for subfertility. 54% of gynecologists follow their patients with very precise diagnoses. 79% prescribe antioxidant drugs such as Vitamin E, Vitamin C and Zinc to treat defective spermogram. Hormonal therapy is essential for the diagnosis of an abnormal hormonal balance. According to gynecologists: testicular obstruction, varicocele, trauma, cryptorchidism require surgery. 89% of gynecologists cite testicular biopsy, seminal fluid biochemistry, spermogram and spermocytogram as the basic investigative tests for male infertility. Only 17% cite karyotypes as deeper investigations.

**Keywords:** male infertility, gynecologist, diagnosis, clinical examination, hormonal assessment, spermogram, spermocytogram.

## المخلص

المقدمة: يمثل العقم عند الرجال وحده أو المرتبط بالعقم عند النساء حوالي 50٪ من مشاكل الخصوبة. خضع العقم عند الرجال لتغييرات من حيث خيارات التشخيصية والعلاج خاصة على مدى العقدين الماضيين. الأهداف: الهدف من هذه الدراسة هو تقييم موقف أطباء أمراض النساء من هذه المشكلة من خلال إظهار دورهم المركزي في علاج العقم عند الذكور. الطريقة: هذه دراسة مقطعية تم إنجازها من خلال جمع البيانات باستخدام استبيان من 28 طبيب نسائي من المنطقة الغربية للجزائر مقسمة إلى ثلاث ولايات: سيدي بلعباس وعين تموشنت وهران. النتائج: في الدراسة الحالية، أظهر 98٪ من أطباء أمراض النساء إتقانهم لمبادئ تشخيص العقم عند الذكور. 40٪ من أطباء أمراض النساء على دراية بما يحدث في العالم بسبب التغيرات في انتشار العقم عند الذكور والأمراض ذات الصلة. 60٪ من أطباء أمراض النساء يزعمون أن الخصية المختفية هي أحد أهم العوامل التي تسبب العقم عند الذكور. 71٪ من أطباء أمراض النساء يعتمدون في تشخيصهم على الفحص السريري للجهاز البولي التناسلي. 82٪ من أطباء أمراض النساء واجهوا بالفعل استشارة حول ضعف الخصوبة. يتابع 54٪ من أطباء أمراض النساء مرضاهم بتشخيص دقيق للغاية. 79٪ يصفون الأدوية المضادة للأكسدة مثل فيتامين هـ وفيتامين ج والزنك لعلاج عيوب الحيوانات المنوية. العلاج الهرموني ضروري في حالة اضطراب التوازن الهرموني. وفقاً لأطباء أمراض النساء: انسداد الخصية ، دوالي الخصية ، الصدمات ، الخصية الخفية تتطلب جراحة. 89٪ من أطباء أمراض النساء يستشهدون بخزعة الخصية ، والكيمياء الحيوية للسائل المنوي ، وتحاليل السائل المنوي ، كاختبارات استقصائية أساسية لعقم الذكور. 17٪ فقط ذكروا الأنماط النووية باعتبارها تحاليل أعمق.

الكلمات المفتاحية: العقم عند الرجال ، طبيب النساء ، التشخيص ، الفحص السريري ، التقييم الهرموني ، تحاليل السائل المنوي.

## Liste des Figures

- **Figure 1.1** : Coupe sagittale de système génital male 3
- **Figure 1.2** : La structure interne du testicule 5
- **Figure 1.3** : Les organes génitaux annexes male 7
- **Figure 1.4** : Les organes génitaux externes 8
- **Figure 1.5** : Schémas d'une coupe de tube séminifère 9
- **Figure 1.6** : Les étapes de la spermiogénèse 10
- **Figure 1.7** : La spermatogénèse 11
- **Figure 1.8** : Le spermatozoïde mature 12
- **Figure 1.9** : La régulation hormonal de la spermatogénèse 13
- **Figure 1.10** : Epidémiologie de l'infertilité masculine dans le monde 15
- **Figure 2.1** : Facteurs qui contribuent au stress oxydative induit par l'infertilité masculine 42
- **Figure 2.2** : Sources générales, mécanisme et conséquence de stress oxydatif sur la fertilité masculine 43
- **Figure 2.3** : ROS génération le NADPH nicotinamide adénine dinucléotide phosphate 44
- **Figure 2.4** : Voies de récupération antioxydant des radicaux libre par dismutase de superoxyde (SOD) et catalase 45
- **Figure 2.5** : Stress oxydative dans la reproduction masculine 46
- **Figure 2.6** : Représentation schématique de diverses sources d'effets d'exposition CEMRF sur le cerveau et les organes testiculaires et résultats délétères 48
- **Figure 2.7** : Mécanismes d'action et effets physiopathologique du tabac sur la fertilité masculine 49
- **Figure 2.8** : Mécanismes d'action et effets physiopathologique de alcool sur la fertilité masculine 50
- **Figure 4.1** : Les premières démarches devant un homme infertilité selon les gynécologues. 64

- **Figure 4.2** : Durée pour laquelle le couple est désigné infertile selon les médecins. 66
- **Figure 4.3** : Prévalence de l'infertilité évaluée par les gynécologues 67
- **Figure 4.4** : Connaissances des fréquences des étiologies masculines au sein des couples infertiles. 68
- **Figure 4.5** : Connaissance des fréquences des étiologies mixtes dans la population 69
- **Figure 4.6** : Principaux facteurs de risque cités par les praticiens interrogés 70
- **Figure 4.7** : Fréquences de réalisation de l'examen clinique uro-génital par les gynécologues. 71
- **Figure 4.8** : Fréquence de prescription du demande pour l'hypofertilité par les gynécologues 72
- **Figure 4.9** : L'exploration de trouble de l'infertilité chez le patient au cours d'une consultation. 73
- **Figure 4.10** : Fréquence des convocations des patients pour une consultation bien spécifique. 74
- **Figure 4.11** : Les médicaments les plus couramment utilisés en cas d'un spermogramme défectueux 74
- **Figure 4.12** : Fréquence des cas nécessitent une intervention chirurgicale 76
- **Figure 4.13** : Fréquence des cas d'infertilité qui nécessitent des investigations plus profonds 77

## Liste Des Tableaux

- **Tableau 01** : Etiologies des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et acquis responsables d'infertilités par atteinte pré –testiculaire. 17
- **Tableau 02** : Anomalies les plus fréquentes liées à la varicocèle. 19
- **Tableau 03** : Etiologies des infertilités masculines par anomalies post-testiculaire. 26
- **Tableau 04** : Tableau comparatif d'un spermogramme normal ou pathologique en fonction des critères de l'**OMS2010** 30
- **Tableau 05** : Classification de David 1995 des anomalies morphologiques des spermatozoïdes (Mansat et Bennet, 1986) 33
- **Tableau 06** : Diagnostic étiologique devant un bilan hormonal anormal. 35
- **Tableau 07** : Protéines exprimées différenciellement identifiées dans diverses conditions cliniques associées à l'infertilité masculine 59

## Liste Des Abréviations

**ABD** : Agénésie bilatérale des canaux

**ABP** : AndrogenBindingProtein

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**CBAVD** : Absence bilatérale congénitale du canal déférent

**CF** : CysticFibrosis

**CFTR** : Régulation de conductance transmembranaire de fibrose kystique

**CU** : Cuivre

**CUAVD** : Absence unilatérale congénitale du canal déférent

**CDY1**: CDY 1a et CDY 1b; chromodomainprotein, Y chromosome 1.

**CDY**: Chromodomainprotein, Y chromosome.

**DEP** : Protéines exprimées différemment

**ERC** : Excès de cytoplasme résiduel

**FSH** : Hormone folliculo-stimulante

**GNRH** : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IOAT** : idiopathique

**ICSI** : Intra-CytoplasmicSperm Injection

**LH** : Hormone lutéinisante

**NADH** : Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide

**NO** : Oxyde nitrique

**O** :Oligospermie

**OA** :Azoospermie obstructive

**OAT** :Oligoasthénozoospermie

**OATS** : Oligo-astheno-tératospermie.t

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**OS** : Stress oxydative

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**ROS** : Les espèces réactives de l'oxygène

**SOD** : Superoxydedismutase

# Table des Matières

**Remerciement**

**Dédicaces**

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Introduction**

1

## **Partie 1 : Etude Bibliographique**

### **Chapitre 01 : Généralités Sur l'Infertilité Masculine**

#### **1.1. Rappels Anatomique 3**

1.1.1 Les organes génitaux internes 4

1.1.2 Les organes génitaux annexes 5

1.1.3 Les organes génitaux externes 7

1.1.4 Spermatogénèse 8

#### **1.2. Physiologie de la Fonction de Reproduction chez l'Homme 12**

1.2.1 Régulation hormonal 12

#### **1.3. L'infertilité Masculine 14**

1.3.1. Définition 14

1.3.2. Épidémiologie 14

1.3.3. Etiologie 15

1.3.3.1. Pré-testiculaire 15

a-hypogonadisme gonadotrope l'hypogonadisme	15
b-prolactine élevée	17
c-syndrome de kallmann	17
d-hyper gonadisme gonadotrope	17
1.3.3.2. Testiculaire	18
a-varicocèle	18
b-cryptorchidie	19
c-cancer de testicule	19
d-rayonnement ionisant	19
e-chimiothérapie	20
f-azoospermie génétique/oligospermie	20
g-facteurs environnementaux	21
h-dommage a l'ADN	21
1.3.3.3. Post-testiculaire	22
a-absence des canaux déférent	22
b-syndrome de jeune	22
c-vésicule séminal érectile	22
d-vasectomie et inversion de la vasectomie	23
e-blessure nerveuse	23
f-médicaments	23
g-résection de la prostate	24
e-coital	24
<b>1.4. Critères Diagnostiques</b>	<b>25</b>
1.4.1. L'anamnèse	25
1.4.2. L'examen clinique	27
a-spermogramme	27
b-spermocytogramme	28
c-spermoculture	32
1.4.3. Exploration endocrinienne	32
1.4.4. Analyses génétiques	34
1.4.5. Exploration invasive	34
<b>1.5. Facteurs de Risque</b>	<b>35</b>

# Chapitre02 : Nouvelles Techniques d'Exploration de l'Infertilité Masculine

## 2.1. Stress oxydatives 39

2.1.1. Définition	39
2.1.2. Espèce réactive de l'oxygène	41
2.1.3.1. Sources endogène de ROS	44
a-leucocytes	44
b-spermatozoïdes immature	45
c-varicocèle	45
2.1.3.2. Source exogène de ROS	45
a-rayonnement	45
b-fumer de cigarette	46
c-consommation d'alcool	47
d-température élevées	48
f-stress oxydative induit par l'exercice	48
2.1.4. Evaluation de stress oxydative	48

## 2.2. Protéomes de spermatozoïdes 50

2.2.1 Protéomique du sperme	51
2.2.2 Protéomique plasmatique séminale	53

# Partie 2 : Etude Expérimentale

## Chapitre 03 : Matériels et Méthodes

3.1 Matériels et Méthodes	59
3.1.1 Type d'étude	59
3.1.2 Population étudiée	59
3.1.3 Recueil des données	59
3.1.4. Analyses Statistiques des Données	59

## Chapitre 04 : Résultats et discussion 61

## Chapitre 05 : Conclusion et perspectives 76

**Références Bibliographiques**79

**Annexes**87

# **Partie 1 : Etude Bibliographique**

# Introduction

## Introduction

La notion d'infertilité concerne un couple sur quatre à sept en Algérie soit près de 15% à 25% des couples désirant procréer. Dans un cinquième des cas, une étiologie masculine exclusive est retrouvée. Dans un tiers, il s'agit d'une cause mixte à la fois féminine et masculine. Un facteur masculin contribue donc à l'infertilité chez 40 à 50% des couples. Ce nombre non négligeable d'hommes consultant pour hypofertilité tend à augmenter du fait de l'émergence de pathologies, autrefois dépistées et traitées lors de l'examen obligatoire du service militaire désormais disparu, à l'âge de procréation situé de nos jours vers 28 ans en moyenne.

D'autres anomalies, facteurs de risques, étiologies, perturbations pourraient également être dépistés précocement par un interrogatoire complet de l'homme couplé à un examen clinique méticuleux afin d'évoluer rapidement vers une orientation diagnostique en parallèle du bilan féminin parfois lourd qui pourrait alors se pondérer.

Or, l'agence de Biomédecine elle-même cantonne la conduite à tenir face à un homme infertile à la seule prescription d'un spermogramme.

De plus, les consultations pour infertilité débutent généralement dans un cabinet de gynécologie ou l'homme n'est pas toujours présent et se voit pourtant prescrire ce spermogramme ; qui est devenu un des seuls examens paracliniques prescrit sans examen clinique préalable.

Face à cette situation, qu'en est-il du gynécologue ? Remplit-il son rôle de premier interlocuteur, de dépistage, de clinicien, de prescripteur et d'aiguilleur vers une orientation adaptée ? Existe-t-il des attitudes différentes et variables des médecins andrologue face à cette problématique ?

**L'objectif** principal serait d'évaluer les pratiques des médecins andrologue face à une demande émanant d'un homme infertile (attitudes et habitudes cliniques et paracliniques).

**Lebut** serait d'améliorer la prise en charge initiale de l'homme infertile, améliorant ainsi son orientation et finalement la prise en charge du couple lui-même dans son ensemble en démontrant la place capitale du médecin andrologue dans cette démarche.

# **Chapitre 01 : Généralités sur l'Infertilité Masculine**

## Chapitre 01 : Généralités sur l'infertilité masculine

### 1.1 Rappel anatomique

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

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

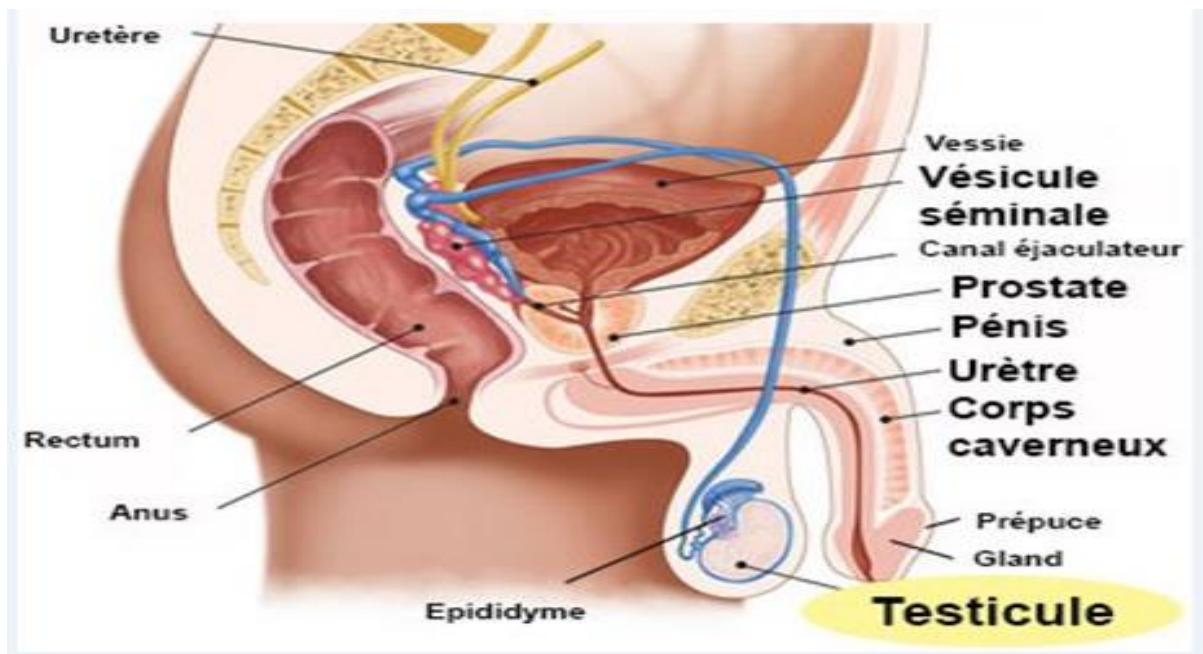


Figure 1.1 : coupe sagittale du système génital male (Bruno ,2007)

### 1.1.1 les organes génitaux internes :

#### a- Les testicules

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

- La superficielle ou vaginale dérivée du péritoine.

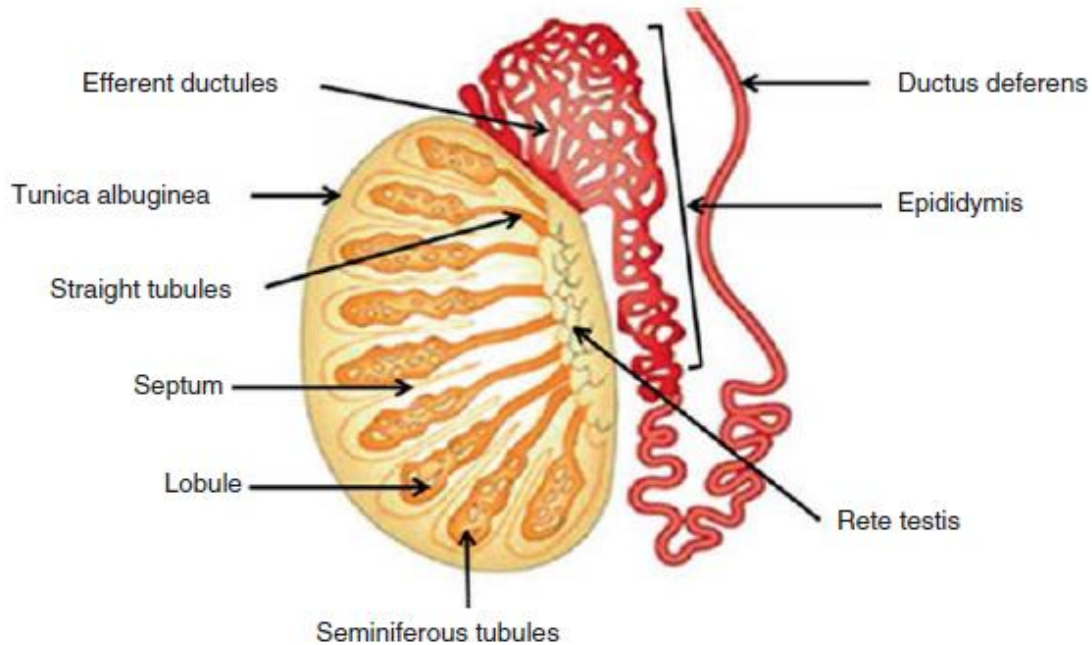
La profonde ou albuginée : capsule fibreuse, dont les projections forment les cloisons du testicule, qui divisent celui-ci en 250 à 300 compartiments appelés lobules.

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

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

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

Le système nerveux autonome assure l'innervation des testicules, les neurofibres, les vaisseaux sanguins et les lymphatiques forment une structure appelée cordon spermatique.



**Figure 1.2:** Structure interne du testicule (Kiran Singh, 2017)

### 1.1.2- Les organes génitaux annexes

#### A- Les voies génitales de l'homme

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

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

#### **a- L'épididyme :**

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

**b- Le conduit déférent :**

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

**c- L'urètre :**

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

**B-Les glandes annexes :**

Elles sont constituées de :

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

**a- Les vésicules séminales :**

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

**b- La prostate :**

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

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

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

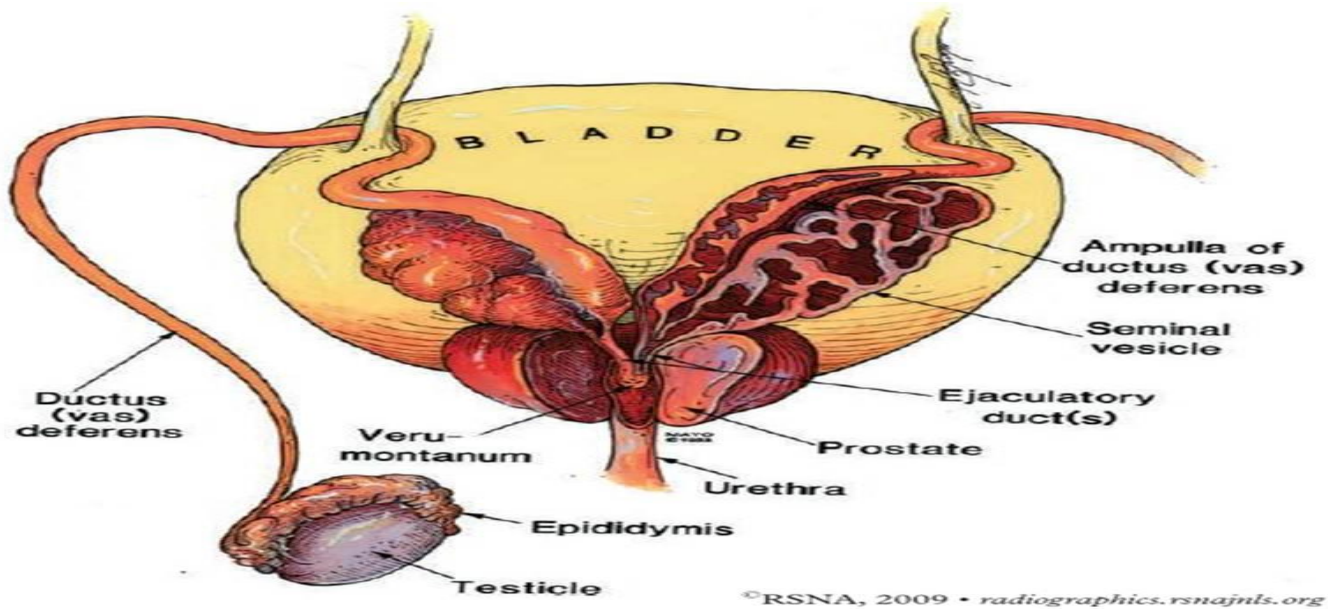


Figure 1.3 : Les glandes annexes (Takahashi N et al,2009)

### 1.1.3- Les organes génitaux externes

Sont :

- Le scrotum.
- Le pénis.

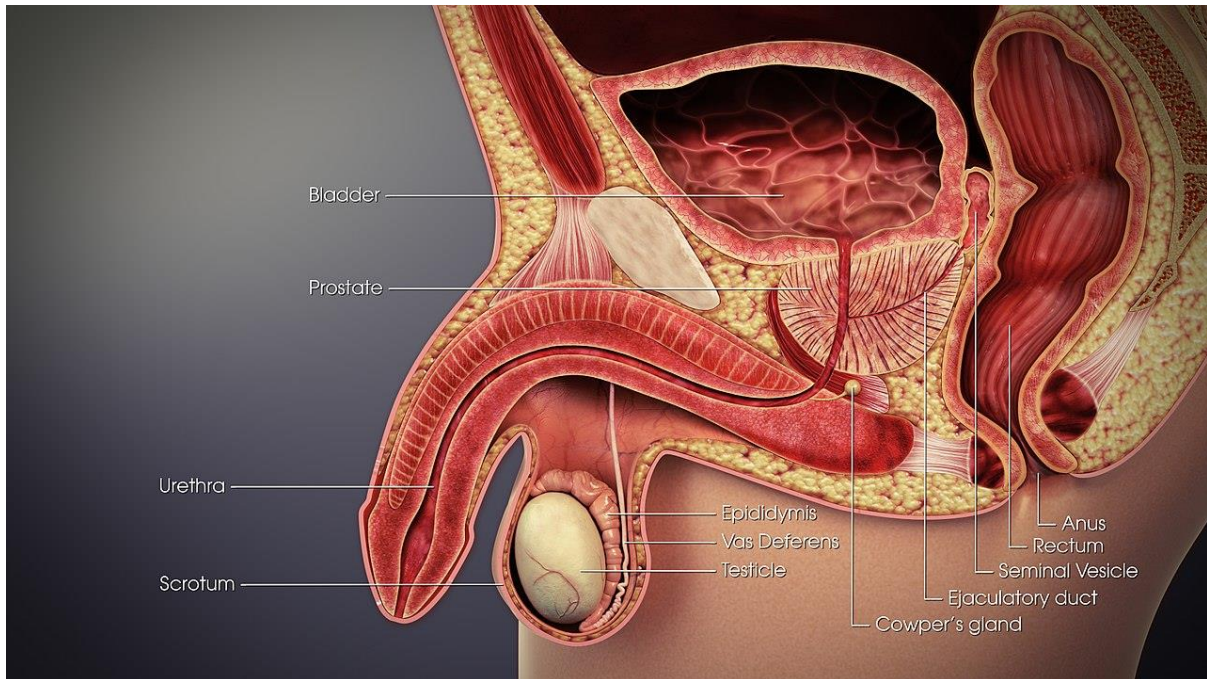
#### a- Le scrotum :

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

#### b- Le pénis :

C'est l'organe de la copulation destiné à déposer les spermatozoïdes dans les voies génitales de la femme, il comprend une racine fixe et un corps mobile, se terminant par une extrémité renflée appelée Gland, la peau du pénis est lâche et glisse vers l'extrémité distale pour former autour du gland un repli de peau appelé Prépuce. Le pénis renferme la partie spongieuse de l'urètre et trois parties cylindriques de tissu érectile, un corps érectile médian appelé Corps Spongieux entourant l'urètre et s'étendant vers l'extrémité distale de pénis pour former le gland, et deux corps

érectiles dorsaux appelés Corps Caverneux, constituant la plus grande partie du pénis .(Figure n°4)



**Figure 1.4:** Les organes génitaux externes mâles. (Takahashi et al ,2009)

### 1.1.4 La spermatogénèse

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

#### A- La Spermocytogénèse

Subdivisée en :

##### a- La division Mitotique :

Les cellules souches « spermatogonies » subissent des mitoses presque sans arrêt jusqu'à la puberté, ces mitoses ne produisent toujours que d'autres spermatogonies (2n), au moment de la puberté la spermatogénèse commence et

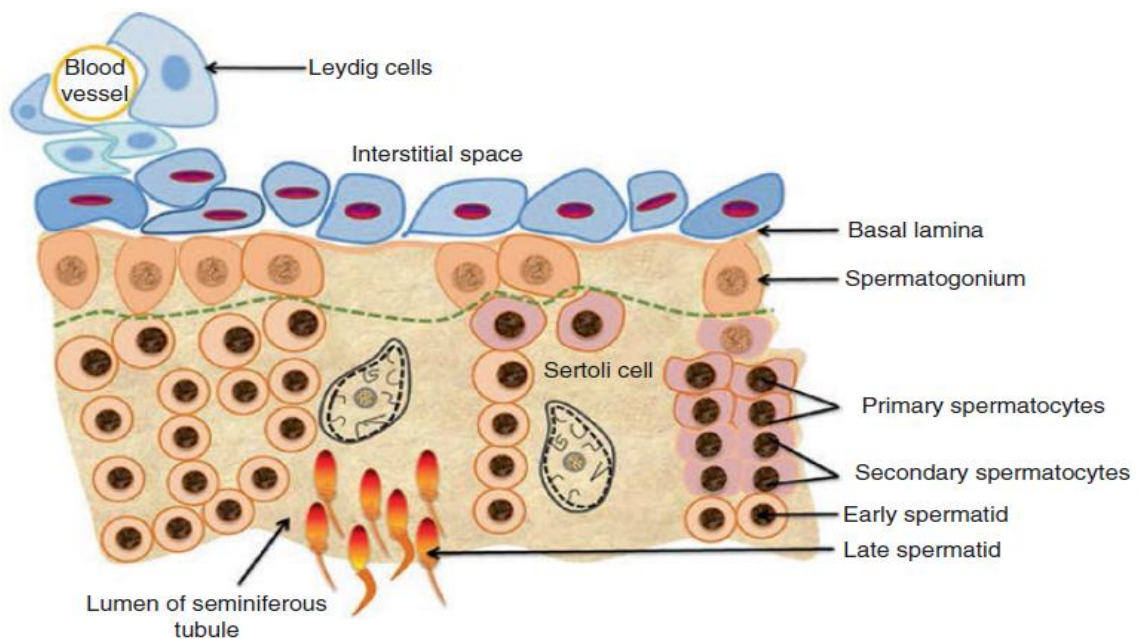
chaque division mitotique d'une spermatogonie donne dès lors naissance à deux cellules filles différentes :

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

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

### **b- La division Méiotique :**

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



**Figure 1.5 :** schéma d'une coupe du tube séminifère montrant la disposition des cellules somatiques (Sertoli, Leydig et interstitiel) et diverses étapes du développement des cellules germinales (**Kiran Singh, 2017**)

## **B- La Spermiogénèse « des spermatides aux spermatozoïdes » :**

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

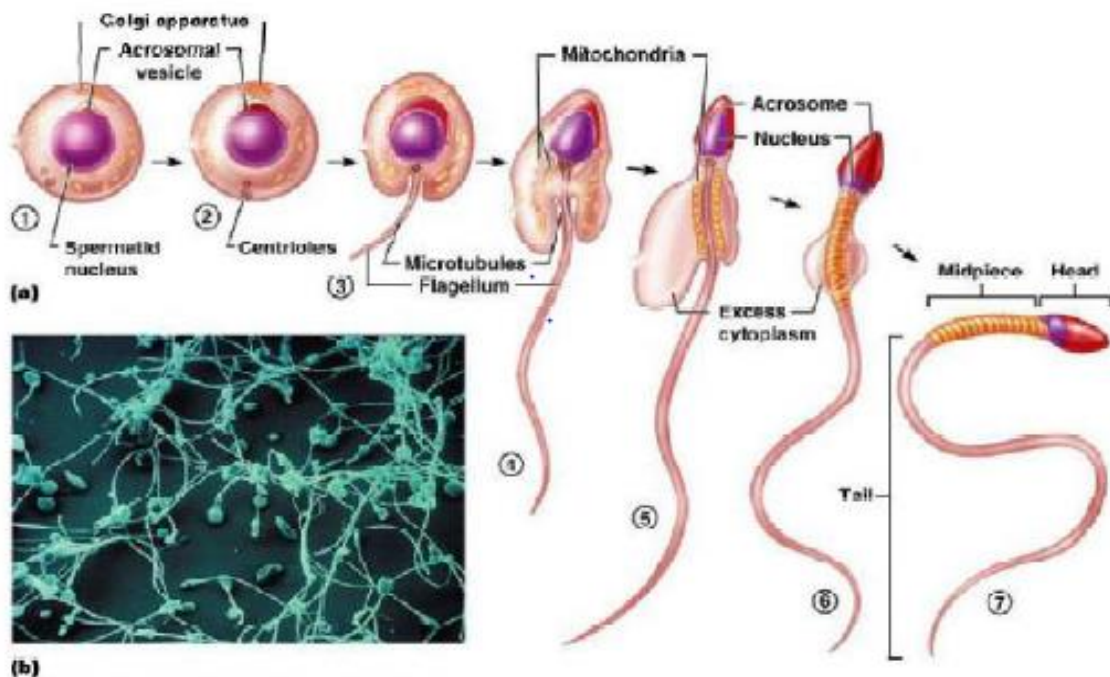
La condensation du noyau : Le noyau devient de plus en plus petit, se condense et adopte sa forme typiquement aplatie.

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

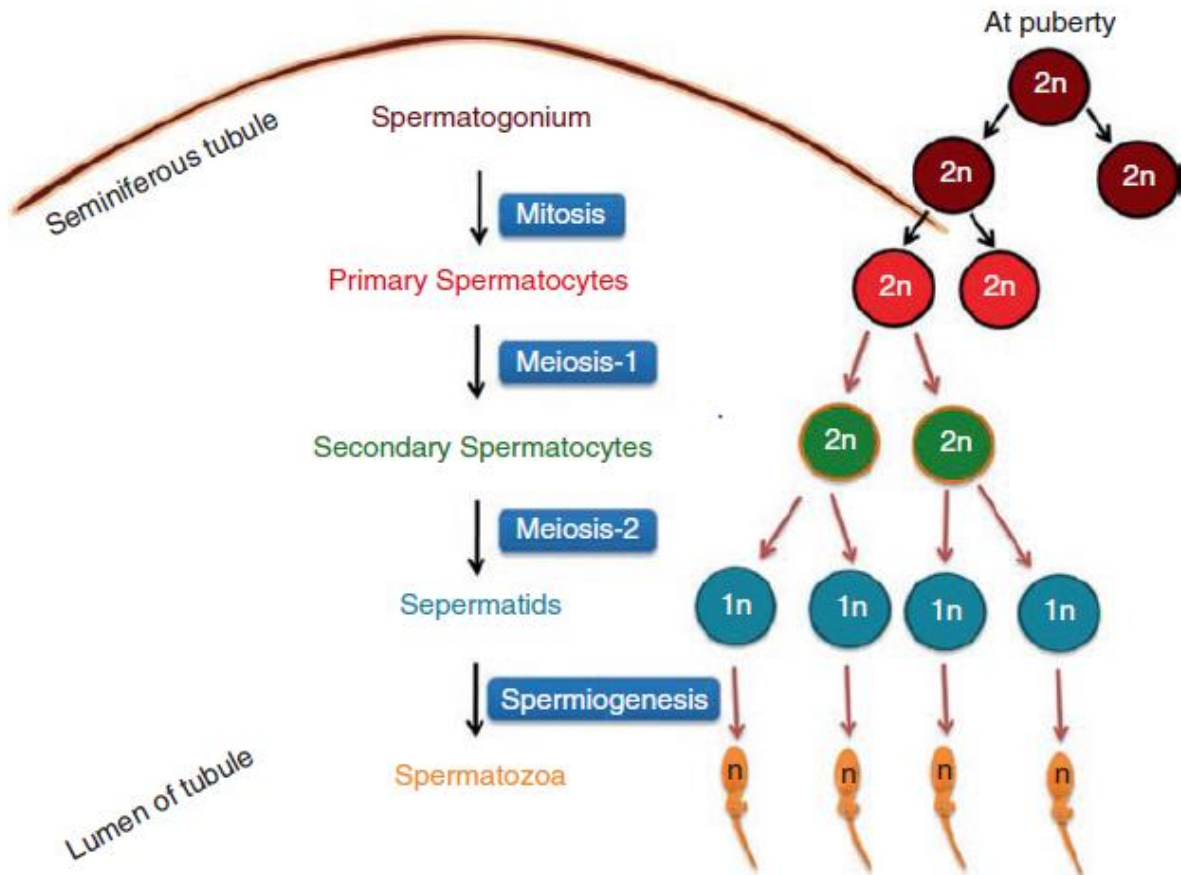
La formation du flagelle : formation de la queue du spermatozoïde.

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

À ce stade les spermatozoïdes sont immobiles et inaptes à féconder un ovule mais grâce à la pression qu'exerce le liquide testiculaire, ils sont poussés dans le réseau de conduits du testicule et se rendent dans l'épididyme, y séjournent (20 jours environ) et acquièrent les propriétés de mobilité et de capacité à féconder « spermatozoïde mature ». (Figure n°6)



**Figure1.6:** Les étapes de la spermiogénèse(Blanc et al.1998)



**Figure 1.7:**La Spermatogénèse (kiran,2017)

**Le spermatozoïde** mature est une cellule très allongée mesurant 65  $\mu\text{m}$  environ, divisé en trois régions, la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle qui sont respectivement ses régions génétiques, métaboliques et locomotrices :

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

- La pièce intermédiaire : reliée à la tête par un col mesurant de 1,5 à 1,9 fois la longueur de la tête, pour un diamètre de 0,6 à 0,8  $\mu\text{m}$ , son contour est régulier et sa

texture homogène, elle contient les mitochondries fournissant l'énergie métabolique nécessaire aux mouvements du flagelle.

-Le flagelle : l'essentiel du flagelle est représenté par la pièce principale qui mesure environ 10 fois la longueur de la tête (soit 45  $\mu\text{m}$ ) pour un diamètre de 0,4 à 0,5  $\mu\text{m}$ , son aspect est homogène à contour régulier et son rôle est de propulser les spermatozoïdes dans les voies génitales .

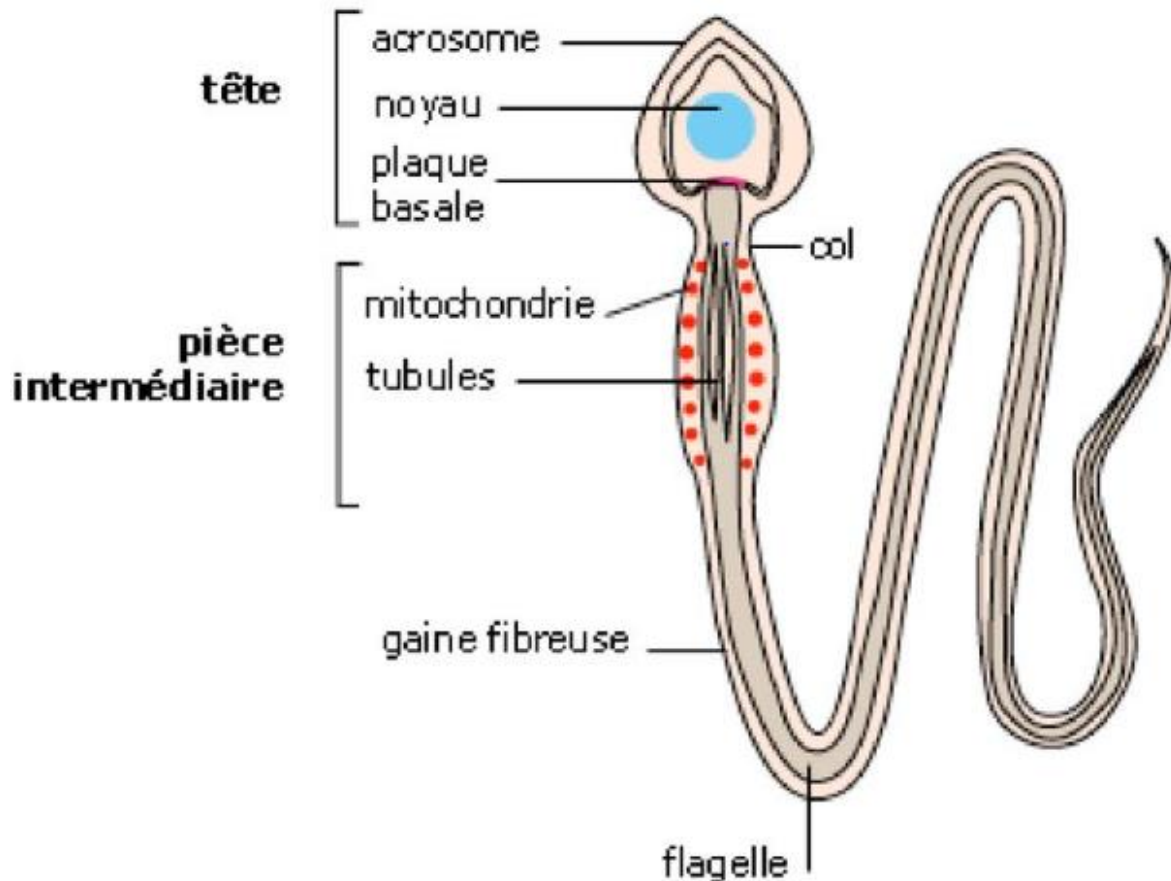


Figure 1.8 :Le spermatozoïde mature(Takahashi N,2009)

## 1.2. Physiologie de la fonction de reproduction chez l'homme

### 1.2.1 Régulation hormonale

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

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

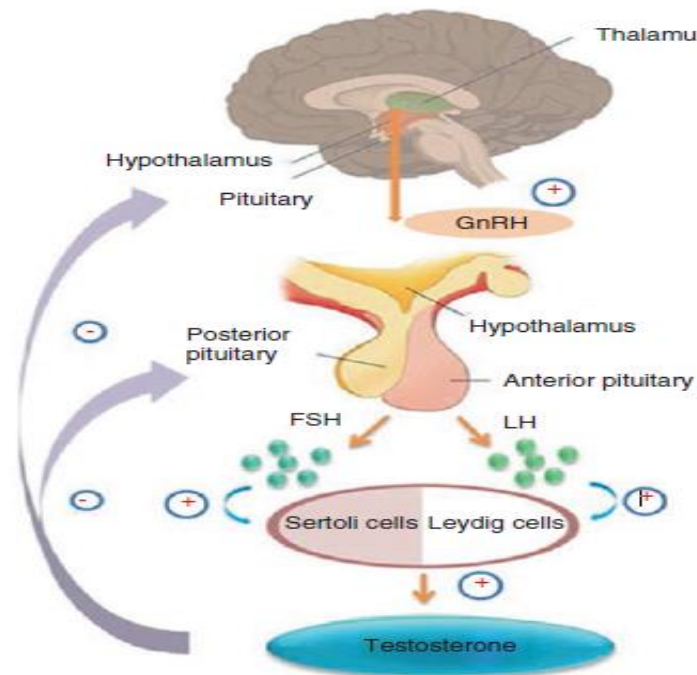
**La FSH** stimule indirectement la spermatogénèse, dans les testicules en déclenchant la sécrétion d'ABP (androgen binding protein) par les cellules de Sertoli, le complexe ABP-Testostérone agit sur les cellules germinales et les spermatozoïdes de manière à favoriser la poursuite de la méiose et de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

**La LH** se lie aux cellules de Leydig, les stimule pour qu'elles secrètent la testostérone qui déclenche la spermatogénèse (complexe ABP-Testostérone). L'hypothalamus et l'adénohypophyse peuvent subir l'action inhibitrice de certaines hormones présentes dans le sang dont :

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

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

En résumé, la quantité de testostérone ainsi que le nombre de spermatozoïdes produits par les testicules reflètent un équilibre entre trois groupes d'hormones : la GnRh hypothalamique, la FSH et la LH adénohypophysaires, ainsi que la Testostérone et l'Inhibine testiculaires (Figure n°9)



**Figure 1.9:**La régulation hormonale de la spermatogénèse (Kiran Singh,2017)

## 1.3 Infertilité masculine

### 1.3.1 Définition :

L'infertilité est définie selon l'OMS par l'incapacité pour un couple, n'utilisant aucune contraception, d'obtenir une grossesse spontanée après douze mois de rapports sexuels actifs non protégés.

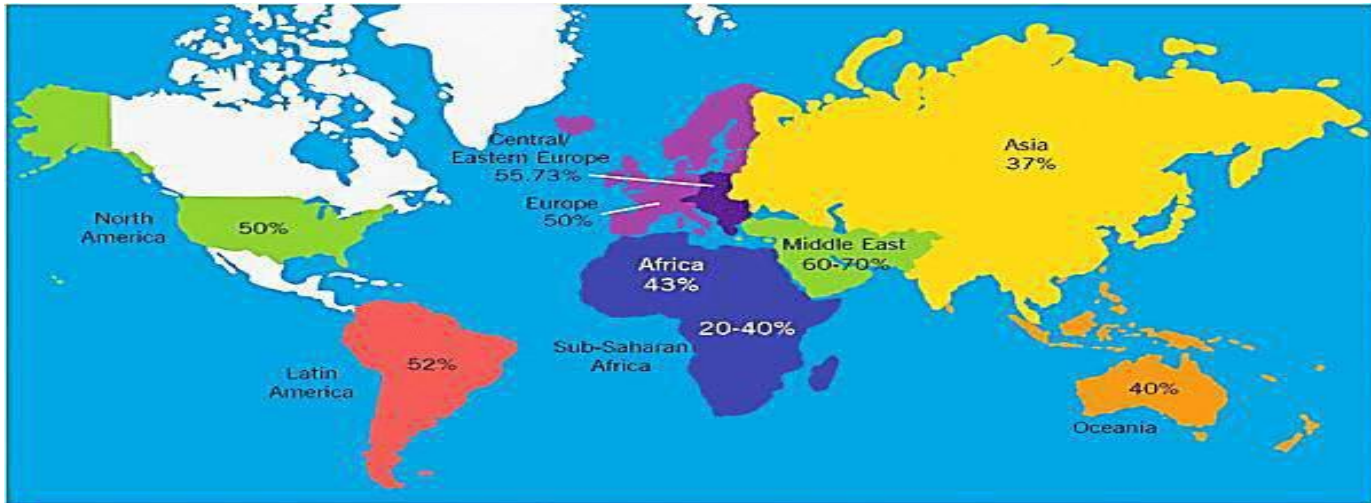
La notion d'infertilité masculine renvoie à l'ensemble des pathologies et troubles touchant l'appareil reproducteur de l'homme et ainsi responsables de l'infécondité involontaire du couple.

### 1.3.2 Epidémiologie :

A été enregistré que 48,5 millions de couples ayant des rapports sexuels non protégés souffrent de l'infertilité dans le monde entier. Toutefois, cette statistique ne définit pas clairement l'infertilité en région géographique. En général, 50 % des cas d'infertilité sont dus à un facteur purement féminin, facteur masculin représente 20-

30% du problème, et les 20-30% restants sont dus à un combinaison de facteurs masculins et féminins.

Au moins 30 millions d'hommes dans le monde sont infertiles avec les taux les plus élevés en Afrique et L'Europe de l'Est comme illustré sur la figure 1.8 (Agarwal et al, 2015).



**Figure 1.10** : Carte du monde contenant des pourcentages de cas d'infertilité par région qui sont dus aux facteurs masculins (Agarwal et al., 2015)

### 1.3.3 Etiologie

#### 1.3.3.1 Pré-testiculaire

##### a) hypogonadisme gonadotrope l'hypogonadisme

Hypo-gonadotrope affecte la fertilité à plusieurs niveaux. la production du sperme est affectés par un manque de testostérone et un manque d'effet stimulant sur le complexe de cellules sertoli/germinative.

La fonction sexuelle est affectée négativement par les effets observés au niveau de la fonction érectile, la fonction éjaculatoire, et le désir sexuel aussi il existe plusieurs étiologies des hypogonadotropes hypogonadismes; les plus courantes sont la prolactine élevée , médicaments , les drogues illicites et les dommages pituitaires le syndrome de kallmann bien que rare, est une autre cause de l'hypogonadisme hypogonadotrope( parekattil et agarwel ,2012)

**Tableau 01** : Étiologies des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et acquis responsables d'infertilité par atteinte pré-testiculaire **jacques et al, (2006)**

#### **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, PROK2, 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

### **b) prolactine élevée**

La prolactine élevée peut causer l'hypogonadisme en supprimant la libération de GnRH. Les symptômes de l'hypogonadisme, en particulier la dysfonction érectile et la perte de libido, sont les symptômes les plus fréquents chez les hommes atteints d'hyper-prolactinémie, bien que la galactorrhea et la gynécomastie peut également être secondaire à diverses étiologies. Le plus commun est un prolactinome (Carrell, 2010), l'échec rénal, l'hypothyroïdie et cirrhose. Les niveaux de prolactine peuvent également être élevés dans certaines maladies systémiques telles que le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie cœliaque, et la sclérose systémique. De nombreux médicaments élèvent les niveaux de prolactine, en particulier ceux qui bloquent les effets de la dopamine, tel que les antipsychotiques (Plessis, 2014)

### **c) le syndrome de Kallmann**

Touche entre un mâle sur 8000 et 10000. C'est un spectre de maladies dans lequel les manifestations primaires sont l'anosmie et l'hypogonadisme hypogonadotrope qui conduit à une absence de puberté (Plessis, 2014). De multiples troubles génétiques peuvent être le syndrome de Kallmann. Ces troubles les plus manifestes se manifestent généralement par le même mécanisme par lequel la sécrétion des neurones GnRH ne parviennent pas à migrer vers l'hypothalamus. Le manque de ces neurones dans l'hypothalamus entraîne un manque de sécrétion GnRH et donc l'hypogonadisme (Parekattil et Agarwal, 2012)

### **d) hyper hypogonadisme gonadotrope :**

Une des causes les plus courantes de l'hypogonadisme hyper gonadotropique est le syndrome de Klinefelter. Klinefelter affecte la fertilité masculine en modifiant la spermatogénèse à la fois directement et indirectement en modifiant le milieu hormonal. Fait intéressant, les niveaux d'hormones sexuelles sont normaux jusqu'à la puberté pendant la puberté, ils augmentent à des niveaux bas-normaux, cependant par l'âge adulte, les niveaux de testostérone de sérum sont typiquement au-dessous de la normale. Les études histologiques démontrent une dégénérescence progressive des testicules au cours du développement avec l'hyperplasie de cellules de Leydig (Carrell, 2010)

### 1.3.3.2 étiologies testiculaires

#### a. Varicocèle

Une varicocèle se compose d'une dilatation de plexus campaniforme probablement causée par l'absence ou l'inefficacité des valves veineuses au niveau de la veine spermatique interne. Varicocèle sont longtemps été associé à l'infertilité. Il affecte plusieurs paramètres de sperme ; nombre total de spermatozoïdes, motilité de sperme, et la morphologie de sperme qui sont toutes négativement affectées. Il y a plusieurs théories sur la pathophysiologie sous-jacente d'une varicocèle, avec la chaleur, les métabolites rénaux, et les anomalies hormonales jouent tous un rôle. Toutefois, la plupart s'accordent à dire que la perturbation de la mécanique d'échange de chaleur contre-courant dans les testicules, causant l'hyperthermie, est le plus probable mécanisme. Le mécanisme par lequel la chaleur provoque une diminution du nombre de spermatozoïdes est compris. Cependant, une hypothèse est que les températures élevées pourraient augmenter les taux de sperme testiculaire et épидидymaire. En outre, il pourrait augmenter les dommages oxydatifs à la fois à la structure et à l'ADN des spermatoocytes et spermatozoïdes (Parekattilet Agarwal, 2012).

**Tableau 02 :** Anomalies les plus fréquentes liées à la varicocèle (Nouvou et al, 2009)

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

## **b. Cryptorchidie**

La cryptorchidie est bien connue pour affecter la fertilité aussi, avec cryptorchidie bilatérale ayant des effets plus graves que unilatérales, et avec des testicules plus élevés ayant une fonction pire que les testicules. La pathophysiologie est complexe, avec la chaleur joue probablement un rôle partiel mais significatif. D'autres facteurs sont également impliqués, y compris la génétique sous-jacente, l'état hormonal et les expositions environnementales, qui conduisent à l'origine de la cryptorchidie (**Ono et Sofikitis, 1997**).

## **c. Cancer des testicules**

Il a été prouvé que le cancer testiculaire est fortement associé à l'infertilité. Il y a plusieurs façons dont le cancer des testicules est lié et peut contribuer à réduire la fertilité. Le cancer des testicules et la spermatogénèse altérée peuvent être liés dans leur étiologie de dysgénésie testiculaire embryologique. Le syndrome de dysgénésie testiculaire est un spectre de maladie qui peut impliquer la cryptorchidie, les hypospadias, la spermatogénèse diminuée, et les cancers des testicules. Dans ce syndrome, on pense que tous ces éléments partagent une origine de développements anormaux de testicules fœtaux. En raison de ce développement anormal, un certain nombre de ces symptômes peuvent être présents dans un garçon (Menon et coll., 2008). Les tumeurs testiculaires peuvent contribuer directement à l'infertilité aussi en sécrétant des hormones, qui peuvent réduire les testicules contralatéraux. Ceci est rare et a été vu avec les tumeurs de cellules de Leydig et de Sertoli. Les tumeurs peuvent perturber directement la spermatogénèse par effet de masse ou par les effets de la réaction inflammatoire à la tumeur (**Esteves et Agarwal, 2011**). Donc les traitements contre le cancer peuvent diminuer la fertilité (**Kacem et coll., 2014**).

## **d. Rayonnement ionisant**

D'excellentes données sur les effets du rayonnement ionisant sont disponibles à partir de deux études similaires, qui sont peu susceptibles d'être répétées. Les chercheurs de ces études ont irradié de façon prospective des testicules de prisonniers avec des doses simples ou multiples de rayonnement jusqu'à 600 cGy. Nombre de spermatozoïdes ont été suivis, et des biopsies testiculaires en série ont été exécutées. Ces

études ont montré que les spermatozoïdes ont diminué lorsque les testicules ont été irradiés et que cette baisse était dépendante de la dose. À faibles doses de 7,5 cGy, une légère baisse du nombre de spermatozoïdes a été observée, et cette baisse a augmenté l'oligospermie par 30-40 cGy et l'azoospermie par 78 cGy. Le temps de la récupération a été considéré comme dose-dépendant aussi, avec ceux qui reçoivent 20 cGy commencent à développer une récupération de spermatozoïdes de 6 mois, ceux avec 100 cGy à 7 mois, 200 cGy à 11 mois, et 600 cGy à 24 mois. Le pourcentage d'hommes qui ont atteint un rétablissement complet, même dans le temps, a diminué avec l'augmentation des doses de rayonnement (**Rowley et coll., 1974**).

### **e. Chimiothérapie**

La chimiothérapie cible généralement les cellules qui divisent rapidement et a donc des effets graves sur l'épithélium germinatif. En tant que tel, le résultat attendu de la chimiothérapie aiguë est une baisse de la spermatogenèse.

BEP: Bleomycine, étoposide, et cisplatine ou carboplatine, constitue le régime de chimiothérapie le plus couramment utilisé pour les tumeurs de cellules germinales testiculaires. La diminution de la fertilité vue après la chimiothérapie post-BEP est probablement le résultat d'une réduction directe de la spermatogenèse et non à la suite d'un changement dans le médium hormonal. En effet, les niveaux de testostérone ne sont pas vus pour être sensiblement réduits à 12 mois de post-chimiothérapie, et les niveaux de FSH sont correctement élevés. Les niveaux de FSH diminuent à mesure que la spermatogenèse revient les 2 à 4 années suivantes. Il convient de noter, cependant, que le retour de la spermatogenèse n'est pas garanti (**Parekattil et Agarwal, 2012**).

### **f. Azoospermie génétique/Oligospermie**

On estime que 2 à 8 % des hommes infertiles ont une anomalie génétique sous-jacente, ce nombre est de 15% chez les hommes avec l'azoospermie. Bien que la majorité de l'infertilité masculine n'en ait pas de cause génétique identifiable, deux étiologies potentielles sont les micro-suppressions du chromosome Y et les anomalies chromosomiques. Les deux anomalies chromosomiques les plus courantes sont les translocations chromosomiques de Klinefelter (47, XXY) et les translocations

Robertsonian représentent une troisième cause génétique importante d'infertilité. Ils se produisent chez 0,8% des hommes infertiles, et ce nombre s'élève à 1,6 % chez les personnes oligospermie (**Visser et Repping, 2009**).

#### **g. Facteurs environnementaux**

L'hyperthermie est considérée comme un contributeur majeur dans la pathogénie de l'infertilité hommes avec varicocèle et cryptorchidisme. De nombreux facteurs liés au mode de vie peuvent températures scrotales aussi, y compris le type de sous-vêtements, les sièges d'auto chauffants, et la chaleur au travail (**Jung et Schuppe, 2007**). Récemment, les téléphones cellulaires ont été impliqués comme peut-être jouer un rôle dans la diminution de la fertilité masculine. Le mécanisme par lequel les téléphones cellulaires affectent les paramètres du sperme n'ont pas encore été élucidés, mais l'une des hypothèses est que le rayonnement électromagnétique (CEMR) modifie la fonction mitochondriale et agit pour augmenter les espèces réactives d'oxygène (ROS) (**Parekattil et Agarwal, 2012**). La consommation de tabac a été impliquée dans la pathogénie de nombreux cancers et maladies médicales. Bien que la consommation ait un impact significatif sur la fertilité féminine par rapport aux hommes pour qui l'effet est moins clair. Les paramètres du sperme, y compris la densité des spermatozoïdes, la motilité et la morphologie, ont été montrés pour être aggravés avec l'usage du tabac (**K'nie et al., 2003; Collodel et coll., 2009**).

Cependant, une réduction significative de la fécondité n'a pas encore été prouvée.

#### **h. Dommages à l'ADN**

Il existe de nombreuses étiologies de dommages à l'ADN du sperme. Rayonnement, toxines, voies génitales l'inflammation, le varicocèle, l'âge paternel avancé, et l'hyperthermie testiculaire, tous induire des dommages importants à l'ADN (**Belloc et coll., 2009; Hammiche et coll., 2010**).

### 1.3.3.3 Post-testiculaire

#### a. Absence des canaux déférent

L'absence bilatérale congénitale des Vas Deferens (CBAVD) favorise une condition fortement liée à la fibrose kystique (CF) et a même été considérée comme un critère diagnostique pour les FC. L'absence unilatérale congénitale des vas deferens (CUAVD) est une entité (**Donohue, (1989)**). Bien qu'il existe encore un taux significatif de mutations CFTR chez les hommes CUAVD, surtout lorsque l'azoospermie obstructive est présente (Lissens et coll., 1996). L'CUAVD est le résultat d'une agénésie embryonnaire des conduits wolffiens (Shapiro et coll., 2003). Étant donné que le CUAVD non associé à une mutation CFTR est généralement unilatéral et isolé, la fécondité est souvent préservée (**Parekattil et Agarwal, 2012**).

#### b. Syndrome de jeune

Le syndrome de Young est un trouble rare, qui se présente cliniquement comme azoospermie obstructive et les infections sinopulmonaires chroniques (**Handelsman et coll., 1984**). Ainsi, il pourrait être difficile pour différencier cliniquement des variantes de fibrose kystique et de la dyskinésie ciliaire primaire. En effet, le diagnostic définitif du syndrome de Young nécessite des tests génétiques négatifs de CFTR ainsi que l'étude de l'ultrastructure ciliaire pour exclure la dyskinésie ciliaire primaire. Normale spermatogénèse est vue, et l'azoospermie obstructive est due à des sécrétions intensifiées dans le vas deferens.

L'étiologie du syndrome de jeune n'est pas claire avec l'exposition au mercure infantile ayant postulé pour jouer un rôle dans le passé (**Goeminne et Dupont, 2010**).

#### c. vésicules séminales érectiles

L'obstruction des conduits éjaculatoires est une étiologie commune de l'infertilité masculine, se produisant dans 1-5% des hommes présentant avec infertilité (Smith et coll., 2008). Il existe de nombreuses causes d'obstruction des conduits, y compris la maladie du spectre de la fibrose kystique, l'origine wolffienne ou muellerienne kystes, calcifications, tuberculose et autres infections urinaires

génitales, calculi et voies urinaires instrumentation (**Carson, 1984; Paick et coll., 2001**).

#### **d. Vasectomie et inversion de la vasectomie**

La vasectomie est une procédure qui est destinée à produire l'infertilité, et il est couronné de succès dans plus de 90 % des cas (**Labrecque et coll., 2002**). Certains des principaux déterminants du succès sont liés à des aspects de la technique chirurgicale. La manière de ligoter les extrémités, la non-ligation contreclipping contre la ligature suture, la longueur de vas enlever, ainsi que s'il faut plier les extrémités vas sont tous controversés (**Hallan et May, 1988; Adams et Wald, 2009**). Deux manœuvres qui semblent fournir des avantages significatifs sont la cautérisation liminale et l'interposition facials (**Cook et coll., 2007**;) Sokal et Labrecque, 2009). L'inversion de la vasectomie peut être une tentative de retourner la fertilité à l'homme stérilisé. Les résultats de l'inversion de la vasectomie sont dépendant d'un certain nombre de facteurs. La technique chirurgicale est une, avec l'utilisation d'un microscope l'amélioration significative des taux de grossesse par cours à la vasovasostomie assistée par loupe (**Jee et Hong, 2010**). Le temps écoulé depuis la fécondité joue également un rôle important avec un taux de patency de 97 % et Taux de grossesse de 76 % atteint si la chirurgie est pratiquée à moins de 3 ans depuis vasectomie (**Belker et coll., 1991**).

#### **e. Blessure nerveuse**

Les lésions nerveuses, affectant l'éjaculation, peuvent se produire à de nombreux niveaux et l'étiologie allant des lésions de la moelle épinière aux dommages neuronaux pendant le rétro-pédonéal ou le pelvien chirurgie à la neuropathie des maladies systémiques. Le dysfonctionnement éjaculatoire est présent dans 90% des Patients atteints de lésions de la moelle épinière. Le type et la gravité du dysfonctionnement éjaculatoire dépendent du niveau et l'étendue de la blessure (**Parekattil et Agarwal, 2012**).

#### **f. Médicaments**

Les médicaments pourraient affecter le processus d'éjaculation en modifiant la signalisation adrénergique. C'est la plupart des cas vu avec les antagonistes alpha-1. Des études récentes ont montré que l'éjaculatoire dysfonctionnement induit par les antagonistes alpha-1 est en fait un échec de l'émission (**Hisasue et al., 2006; Kobayashi et coll., 2008**).

Les antipsychotiques sont depuis longtemps associés à un dysfonctionnement sexuel, y compris les dysfonctions. Les antipsychotiques ont des effets sur de nombreux neurotransmetteurs, y compris la dopamine, la noradrénaline, l'acétylcholine et la sérotonine. Comme on pouvait s'y attendre, la fonction éjaculatoire est modifiée avec l'utilisation d'antipsychotiques en corrélation avec les actions anti-adrénergiques des antipsychotiques (**Smith et coll., 2002**).

#### **g. Résection de la prostate**

La chirurgie de la prostate est bien connue pour causer l'éjaculation rétrograde. La résection de la prostate ainsi que la photovaporisation et l'énucléation au laser ont toutes une probabilité d'induire l'éjaculation rétrograde depuis l'ablation de l'urètre prostatique proximal diminue gravement la résistance au flux arrière du sperme (**Parekattil et Agarwal, 2012**).

#### **h. Coïtal**

Les pratiques coïtales anormales peuvent jouer un rôle dans l'infertilité lorsqu'elles interfèrent avec le dépôt de spermatozoïdes dans le vagin ou affectent leur synchronisation avec le cycle reproducteur féminin. La dysfonction érectile et les anomalies péniennes telles que les hypospadias et les cordées peuvent interférer avec la déposition de sperme et peut donc jouer un rôle dans l'infertilité. Les lubrifiants sont couramment utilisés par les couples infertiles, et de nombreux lubrifiants vaginaux ont été montrés pour affecter négativement la fertilité. Beaucoup de lubrifiants synthétiques affectent non seulement la motilité du sperme, mais il a également été démontré qu'il augmente l'indice de fragmentation de l'ADN (**Agarwal et al., 2008**).

**Tableau 03** : : Etiologies des infertilités masculines par anomalie post-testiculaire **jacque et al , (2016)**

**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

#### 1.4. Critères diagnostiques :

##### 1.4.1. L'anamnèse

Le diagnostic d'une infertilité masculine repose sur différents examens. Dans un premier temps, l'anamnèse du patient est primordiale. Il est nécessaire de recueillir des informations sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, sur les habitudes sexuelles et l'histoire de l'infertilité. (**Young . I,2016**) (**Freour et all ,2010**)

Les facteurs de risque d'infertilité doivent être recherchés : l'âge du patient, l'exposition active et passive au tabac, la profession..(**Homan et all ,2007**)

En effet, d'après une publication d'Hassan & Killick de 2003, l'âge de l'homme influe sur le délai nécessaire à concevoir. Alors que celui-ci est d'environ 6 mois pour un homme âgé de 20 à 24 ans, ce délai est multiplié par quatre après l'âge de 45 ans. Le risque d'infertilité est quant à lui, doublé, par rapport aux hommes de 25 ans.

L'âge de l'homme influencerait de façon négative la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes. (**Hassan et al , 2003**)

De même le tabac a un effet néfaste sur la spermatogénèse. Il modifie aussi la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes causant probablement une diminution du pouvoir fécondant de ceux-ci (34). Un certain nombre de composants présents dans la cigarette entraîneraient une tératospermie plus importante que chez les non-fumeurs, associée à une augmentation du risque de dommage de l'ADN lié au stress oxydatif produit par la fumée de cigarette (**Sepaniak S et al,2004**)

Des études ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de la température sur la fertilité masculine. Une diminution de la motilité et des modifications de la morphologie des spermatozoïdes ont été constatées à la suite d'un évènement fébrile (varicelle, pneumonie). Cet effet est réversible 4 semaines après la fin de cet épisode. Une augmentation de 30 à 50% du nombre de spermatozoïdes anormaux a été diagnostiquée lors d'hyperthermie scrotale expérimentale. L'hyperthermie scrotale est la cause la plus connue d'infertilité chez les chauffeurs routiers, en raison d'une position assise prolongée (**GatimelN,et all,2017**). La température agirait sur le remodelage de la tête du spermatozoïde et sur le transit épидидymal. Il est donc recommandé d'éviter toutes sources de chaleur, les positions assises trop longues et les vêtements trop serrés en cas de désir de procréation.

L'exposition aux pesticides a aussi un impact majeur sur le système reproducteur. Plusieurs études réalisées au niveau international ont montré des dysfonctions endocrines avec une réduction de la qualité du sperme chez les agriculteurs utilisant des pesticides. Une grande majorité de pesticides contiennent des organophosphorés qui affectent la fertilité masculine en diminuant la densité, la mobilité, la viabilité des spermatozoïdes et induisant même des dommages sur l'ADN (**MehrpourOet al,2014**)

Il est donc essentiel de détecter ces facteurs potentiellement modifiables en cas d'infertilité chez un patient.

### 1.4.2. L'examen clinique

Un examen clinique, physique et approfondi doit être réalisé pour écarter les anomalies morphologiques des organes génitaux (**Young J et al,2016**).

Une éventuelle gynécomastie doit être recherchée ainsi qu'une diminution de la pilosité. Une exploration des organes génitaux externes et du volume testiculaire doit également être faite par palpation (estimation du volume et de la consistance des bourses, de la taille de la verge et de la présence éventuelle de cicatrice pouvant évoquer une chirurgie). Une échographie du scrotum et des organes génitaux internes doit être réalisée par un médecin spécialiste, pour rechercher la présence des canaux déférents et de potentielles anomalies (**Young J,2016**).

En fonction des cas, un toucher rectal peut être recommandé pour évaluer l'état de la prostate et des vésicules séminales. Des examens complémentaires doivent être systématiquement effectués pour un diagnostic plus précis.

#### a. Le spermogramme

est un examen clé, non invasif, qui permet d'analyser le sperme d'un homme. Il est obligatoire pour poser le diagnostic d'infertilité dans un couple, bien que la sensibilité de ce test reste limitée (**Freour T et al,2010**).

Cet examen nécessite une abstinence sexuelle d'au moins 3-4 jours, puis le sperme est récolté par masturbation, dans un laboratoire accrédité dans la spermiologie (**El-Hamzaoui,2005**).

Plusieurs paramètres sont mesurés : le volume de sperme, le pH, la concentration en spermatozoïdes, leur mobilité, leur morphologie, leur vitalité, les agglutinats possibles et la présence éventuelle de leucocytes (**Hsieh MH et al,2010**).

Les normes d'un spermogramme sont établies par l'OMS et sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 04 :** Tableau comparatif d'un spermogramme normal ou pathologique en fonction des critères de l'OMS,(2010)

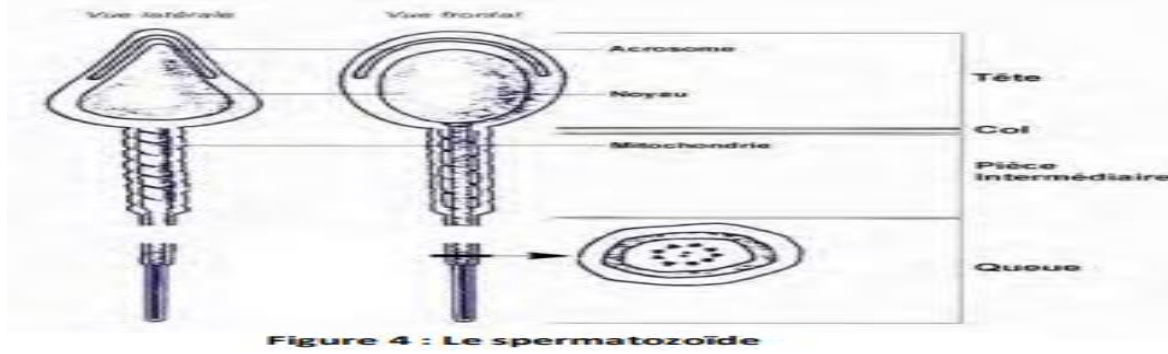
	Spermogramme normal	Spermogramme pathologique
<b>Volume de sperme</b>	2-6mL	<2 mL : hypospermie >6 mL : hyperspermie
<b>Temps de liquéfaction (à température ambiante)</b>	15-60 min	>60 min
<b>Aspect</b>	Blanchâtre ou lactescent	Jaunâtre ou hémorragique
<b>pH</b>	7,2 – 7,8	>7,8 : inflammation du sperme <7,2 : prédominance de liquide prostatique
<b>Numération des spermatozoïdes</b>	$\geq 20 \times 10^6$ /mL	0 : azoospermie < $20 \times 10^6$ /mL : oligozoospermie > $200 \times 10^6$ /mL : polyzoospermie
<b>Mobilité</b>	$\geq 50\%$	< 50% : asthénozoospermie
<b>Morphologie normale</b>	$\geq 50\%$	< 50% : tératospermie
<b>Vitalité</b>	$\geq 58\%$	< 42% : nécrozoospermie
<b>Leucocytes</b>	< $1 \times 10^6$ /L	> $1 \times 10^6$ /L
<b>Agglutinats</b>	Absent	Présent : infection ?

Au moins deux spermogrammes sont nécessaires pour orienter vers un diagnostic. Un autre examen est systématiquement demandé.

#### b. le spermocytogramme

un frottis d'une goutte de sperme est réalisé permettant l'analyse morphologique des spermatozoïdes et un descriptif des gamètes morphologiquement normaux (Ravel Cet al,2004).

Un spermatozoïde mesure  $4,75 \pm 0,28 \mu\text{m}$  de longueur et  $3,28 \pm 0,20 \mu\text{m}$  de largeur (Sermondade N et al,2011). Il est composé d'une tête, d'un col ou d'un cou, d'une pièce intermédiaire et d'une queue



**Figure 1.8** : Spermatozoïde normal a une tête ovale, lisse et symétrique, légèrement allongée, renfermant un noyau composé d'ADN condensé et d'une région acrosomique contenant les enzymes nécessaires à la fécondation de l'ovocyte féminin (El-Hamzaoui et al,2005)

De nombreuses malformations de la tête existent, parmi lesquelles, on distingue :





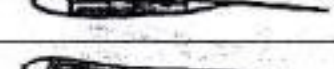



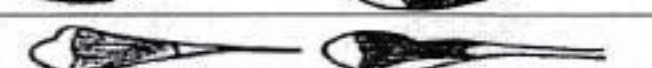






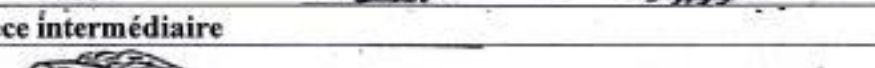







- Les têtes micro-céphaliques définies comme des têtes inférieures à  $3,5 \mu\text{m}$  de longueur et  $2,5 \mu\text{m}$  de largeur, associées à des anomalies de l'acrosome.
  - Les têtes macro-céphaliques sont de grandes têtes irrégulières, présentant des anomalies de l'acrosome et de la pièce intermédiaire associées à de multiples flagelles.
  - Le syndrome de globozoospermie total ou spermatozoïde à tête ronde, qui est un syndrome rare, qui cumule plusieurs mécanismes défectueux au cours de la spermiogénèse.
  - Les têtes minces ou têtes allongées, visibles dans des cas d'hyperthermie scrotale expérimentale ou de varicocèle. Cette malformation est souvent associée à des anomalies de l'insertion de la queue.
  - Le syndrome de spermatozoïdes décapités ou « tête d'épingle » sont des spermatozoïdes sans tête avec défaut d'insertion de la pièce intermédiaire .
- (GatimelN et al,2007)

L'absence ou la malformation de l'acrosome empêche la pénétration de la zone pellucide de l'ovocyte et entraîne donc une infertilité par incapacité de fécondation de l'ovule.

La pièce intermédiaire est mince et régulière. Elle possède de nombreuses mitochondries également appelées gaine mitochondriale, correspondant au centre énergétique nécessaire au mouvement du spermatozoïde

Le flagelle est l'organe qui assure la mobilité du spermatozoïde. Il est composé de microtubules qui s'associent pour former une structure appelée axonème. L'axonème assure le mouvement de fibres denses permettant la rigidité élastique du flagelle, le tout entouré d'une gaine fibreuse indispensable à la propulsion. Les anomalies au niveau du flagelle conduisent systématiquement à l'asthénozoospermie. On retrouve diverses malformations :

flagelle absent, court, angulaire ou irrégulier éventuellement associées à des anomalies de la tête du spermatozoïde. (**Gatimel Net al, 2017**)

• Les anomalies de la tête.			
<b>FORMES ALLONGÉES</b>	<b>Simple</b>		
	<b>Base amincie</b>		
	<b>Battant de cloche</b>		
	<b>Effilés</b>		
<b>FORMES AMINCIÉES</b>			
<b>MICROCEPHALES</b>			
<b>MACROCEPHALES</b>			
<b>DUPLIQUÉES</b>			
<b>FORMES IRRÉGULIÈRES</b>	<b>Contour irrégulier</b>		
	<b>Acrosome mal formé</b>		
	<b>Sans acrosome</b>		
<b>FORME EN LYSE</b>			
• Les anomalies de la pièce intermédiaire			
<b>RESTES CYTOPLASMIQUES</b>			
<b>ANGULATION</b>			
• Les anomalies du flagelle			
<b>FLAGELLES ABSENTS</b>			
<b>FLAGELLES COURTS</b>			
<b>FLAGELLES ENROULÉS</b>			
<b>FLAGELLES DOUBLES</b>			
<b>Autres</b>			
• Flagelles isolés			
• Présence cellules de la lignée spermatique			
• Des éléments à signaler.			

**Tableau 05:** Classification de David 1995 des anomalies morphologiques des Spermatozoïdes (Mansat et Bennet, 1986).

### a. Spermoculture

Dans certains cas, une spermoculture ou examen bactériologique du sperme peut être envisagé. Cet examen consiste à mettre en culture du sperme dans différents milieux de culture et ainsi permettre l'identification d'éventuelles bactéries infectant le sperme. L'identification des bactéries se fait en fonction de la morphologie, de la coloration et de l'aspect des cultures ( **G. DISCAMPS,1995**).

### 1.4.3. Explorations endocriniennes

En fonction des résultats des examens cités précédemment, des examens complémentaires peuvent être réalisés, en particulier une évaluation endocrinienne, c'est-à-dire un dosage de la testostérone totale circulante, de la FSH et de la LH. (**Young J.,2016**). Cette exploration permet dans un premier temps d'évaluer l'origine testiculaire ou non de l'atteinte et de dépister les hypogonadismes hypogonadotropes. Un taux de testostérone bas doit être complété par un dosage de la testostérone libre, de FSH, de LH et de prolactine (**Bourcigaux N et al ;2008**). Le dosage de la FSH permet de différencier les azoospermies excrétoires et sécrétoires

Si le taux de FSH est normal, on peut écarter le diagnostic d'infertilité pré-testiculaire et se concentrer sur les azoospermies excrétoires, par obstacle sur les voies génitales. Si le taux de FSH est augmenté, on peut suspecter une azoospermie sécrétoire d'origine périphérique (c'est-à-dire une diminution de la spermatogénèse au niveau des testicules associée à une diminution du taux de testostérone) (**Bourcigaux et Christin-Maître ,2008**). A contrario, si le taux de FSH est effondré, une azoospermie sécrétoire d'origine centrale (hypogonadisme hypogonadotrope) est à suspecter. Dans ces cas-là, la FSH, la LH et la testostérone sont diminuées

Un diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope doit être complété par un dosage de la prolactine, hormone sécrétée par l'hypophyse. Ce dosage est nécessaire pour évaluer la sécrétion de testostérone et la présence d'un éventuel adénome hypophysaire ( **Fabié-Boulard et al,2006**). D'après l'étude de Trouillas et al, une augmentation du taux de prolactine chez l'homme est responsable dans la majorité

des cas, d'une baisse de libido, d'une impuissance, d'une gynécomastie ou d'une infertilité (**Trouillas et al,2008**)

Un dosage de l'inhibine B peut aussi être effectué pour permettre d'évaluer la fonction exocrine testiculaire et le déroulement de la spermatogénèse . L'inhibine est une hormone sécrétée par les cellules de Sertoli exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH. Son taux est lié à la concentration et à la mobilité des spermatozoïdes éjaculés ainsi qu'au volume testiculaire. Elle est donc un reflet direct de la spermatogénèse.(**Bourcigauxb et al ,2008**)

Tableau 06 : Diagnostic étiologique devant un bilan hormonal anormal  
(**N.Bourcigaux et al ,2008**)

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 spermatogénèse
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	

#### 1.4. 4. Analyse génétique

Une exploration génétique est réalisée en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope ou si le patient présente des signes d'atteinte congénitale : absence de développement pubertaire, micro-pénis et cryptorchidie (**Young J,2016**). Un caryotype met en avant les anomalies chromosomiques présentes chez 7% des patients infertiles. Il est proposé chez certains patients présentant un spermogramme anormal, une azoospermie non obstructive, une oligospermie sévère ou chez les personnes ayant des antécédents familiaux d'infertilité (**Huyghe et al ,2008**). Diverses mutations sont recherchées telles que les mutations du gène CFTR responsables de l'agénésie bilatérale des canaux déférents, les micro-délétions du chromosome Y causant des azoospermies et des oligospermies, ainsi que les anomalies des gonosomes ou autosomes comme le syndrome de Klinefelter (**Young J,2016**)

#### 1.4.5 Exploration invasive

Une exploration invasive est parfois réalisée après concertation d'une équipe pluridisciplinaire. Cette exploration n'est réalisée que pour des patients atteints d'azoospermie, principalement sécrétoire ou non obstructive (**Garcia-Legname et al ,2013**). Elle comporte une biopsie des canaux déférents, de l'épididyme voire des testicules, permettant notamment de détecter des néoplasies . Une déférentgraphie, examen radiologique consistant à opacifier le canal déférent avec un produit de contraste, permet d'apprécier la morphologie de l'appareil génital interne et le parcours du liquide séminal, chez l'homme azoospermique(**Huyghe et al ,2007**). Cependant ces explorations ne sont pas sans risque, le patient doit donc être informé des risques d'échec de l'intervention et des complications possibles : hématomes, infections, atteintes vasculaires entraînant une raréfaction des cellules de Leydig et de (**SertoliRobin G et al ,2010**)

Les infertilités masculines idiopathiques, c'est-à-dire sans cause connue, concernent approximativement 40% des infertilités masculines. Le diagnostic est établi chez des hommes dont la fonction gonadotrope est normale, chez des patients où il n'y a pas d'obstacle des voies excrétrices et pas d'anomalies génétiques. Lorsque

tous les diagnostics possibles cités ci-dessus ont été écartés, on parle d'infertilité masculine idiopathique. On peut alors se poser la question d'une étiologie environnementale ou encore médicamenteuse.

### **1.5. Facteurs de risques :**

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

#### **1-L'Age**

Le taux de paternité chez les hommes de plus de 35 ans est en augmentation de 16% selon une étude américaine menée de 1980 à 1995. La dégradation de la fertilité chez l'homme n'est pas un processus obligatoire contrairement au phénomène d'arrêt brutal des fonctions gonadiques rencontré chez la femme. Il n'y a pas de limites physiologiques aux fonctions de reproduction chez l'homme. Cependant, cette fertilité qui apparaît constante et continue semble ne pas rester à son maximum tout au long de la vie.

- Modification des paramètres spermatiques
- Modifications hormonales
- Modifications histologiques

#### **2- Infections et antécédents infectieux :**

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

- Le virus Ourlien
- B- Infections sexuellement transmissibles :
  - Le gonocoque
  - Chlamydia Trachomatis
  - La syphilis
  - Le virus Herpès Simplex (HSV) de type 1 ou 2

### **3- L'Exposition :**

Il apparait 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.

- La chaleur
- Les toxiques chimiques
- Le tabac
- Les médicaments

### **4- Le cancer du testicule et ses traitements :**

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

### **7- Les antécédents familiaux :**

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

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

### **8- Autres facteurs de risques :**

- les maladies de système : diabète, HTA, dyslipidémie, affections respiratoires chroniques, pathologies inflammatoires.

- les troubles évolutifs ou antécédents psychiatriques.
- les troubles du développement et de la puberté.

# **Chapitre 02 : Nouvelles Techniques d'Exploration de l'Infertilité Masculine**

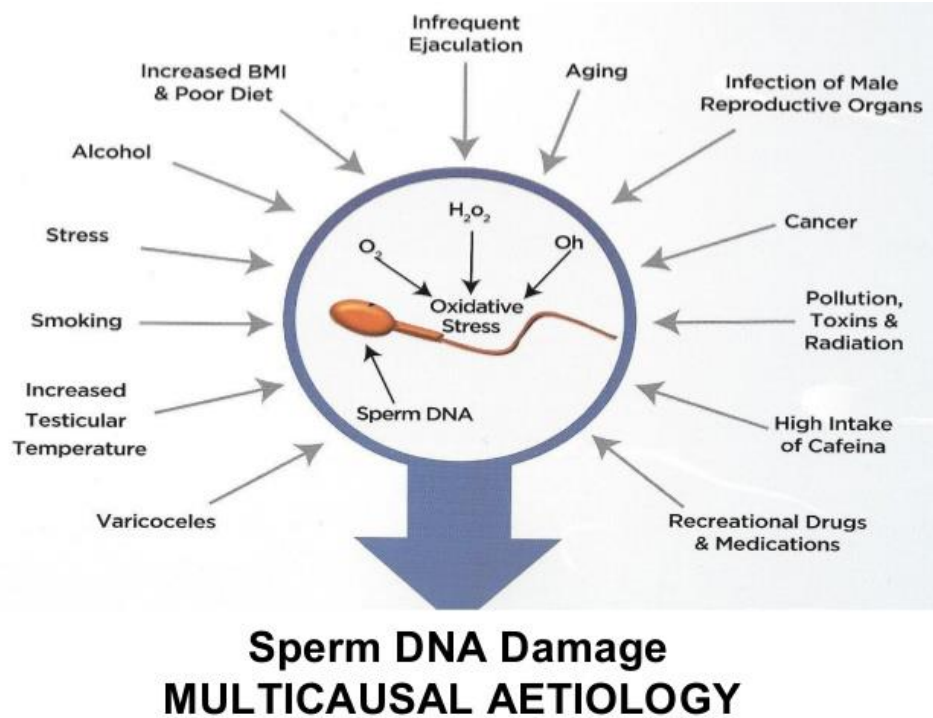
## Chapitre02 : Nouvelles Techniques d'Exploration de l'Infertilité Masculine

### 2.1. Stress oxydative

#### 2.1Définition

Le métabolisme aérobie est associée à la production de molécules pro-oxydant appelées radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui incluent les radicaux hydroxyles, l'anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, et de l'oxyde nitrique. Il y a une interaction complexe de l'prooxidants et antioxydants, ce qui se traduit par le maintien de l'homéostasie intracellulaire. Chaque fois qu'il y a un déséquilibre entre l'prooxidants et antioxydants, un état de stress oxydatif est initié (Agarwal et al. , 2006).

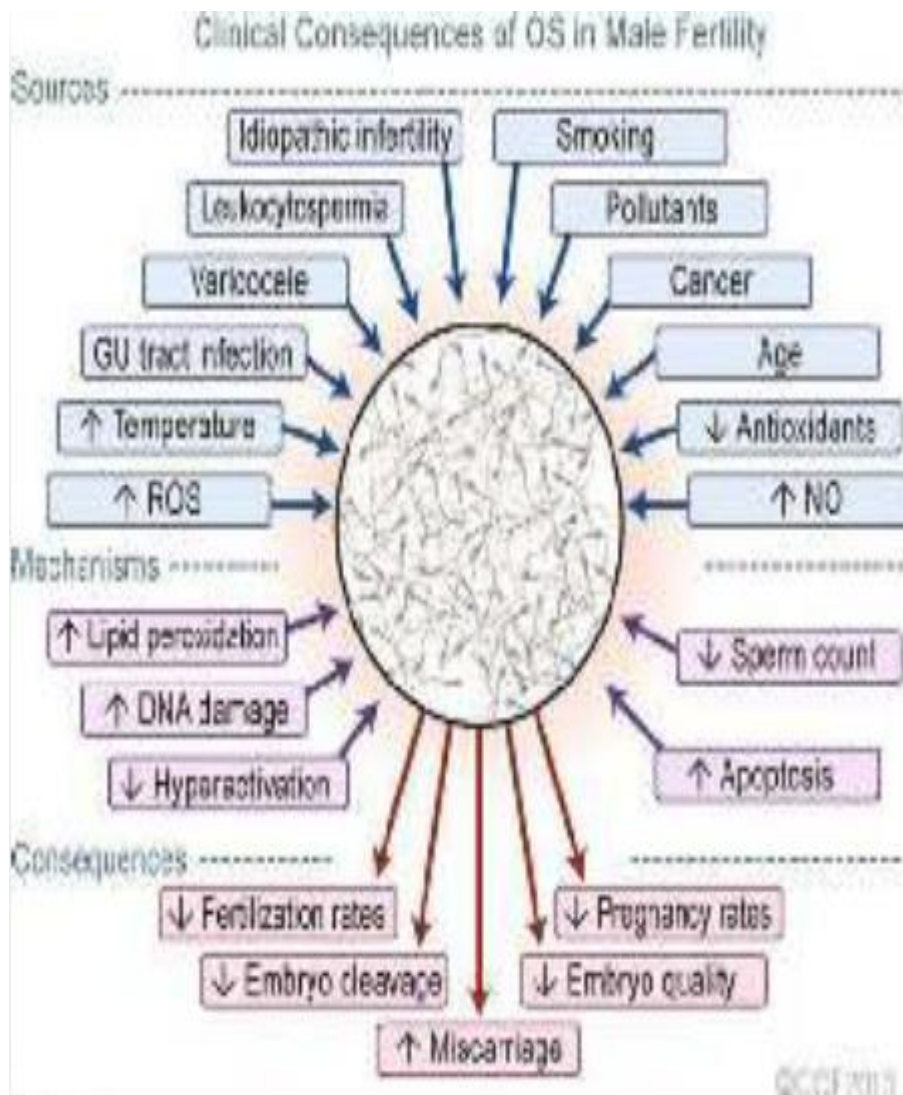
Le stress oxydatif (OS) a été identifié comme un facteur qui influe sur le niveau de fécondité et par conséquent, a été largement étudiée au cours des dernières années. Spermatozoïdes, comme toutes les autres cellules aérobies, sont constamment confrontés à la "paradoxe de l'oxygène" (SIE, 1993). L'oxygène est indispensable à la vie comme des concentrations physiologiques d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont nécessaires pour maintenir la fonction normale des cellules. A l'inverse, les produits de dégradation de l'oxygène comme ROS peut nuire à la fonction cellulaire et la survie(Lamirande et Gagnon, 1995). Les espèces réactives de l'oxygène sont présentes sous forme de radicaux libres. Exemples de ROS : l'ion hydroxyle, superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical peroxyde, et l'ion hypochlorite. Voici les formes courantes de ROS qui ont été considérées comme préjudiciables à la survie des spermatozoïdes et la fonction lorsqu'elle est présente en abondance (figure 2.1).



**Figure 2.1** : Facteurs qui contribuent au stress oxydatif induit par l'infertilité masculine (Makker et al. , 2009).

OS est une conséquence d'un déséquilibre entre la production de ROS et les mécanismes de défense antioxydante de l'organisme .OS a également été impliqué dans la pathogenèse de plusieurs autres maladies humaines telles que l'athérosclérose, le cancer, le diabète, des lésions du foie, l'arthrite rhumatoïde, la cataracte, VHI, maladies inflammatoires de l'intestin, troubles du système nerveux central, la maladie de Parkinson, maladie du motoneurone, et les conditions liées à la prématurité (Makker et al. , 2009).

Les sources générales, mécanismes et conséquences de l'OS sur la fertilité masculine sont résumées sur la Figure 2.3. Les conditions cliniques liés à l'OS : l'infertilité idiopathique, leukocytospermia, varicocèle, infection des voies génito-urinaires, de l'environnement et de facteurs liés au mode de vie. OS agit par plusieurs mécanismes qui conduisent à l'hypofertilité, tels que LPO, dommages à l'ADN, et l'apoptose. OS peut mener à de nombreuses conséquences liées à la fertilité masculine, tant dans un in vivo et in vitro (Said et al. , 2012).



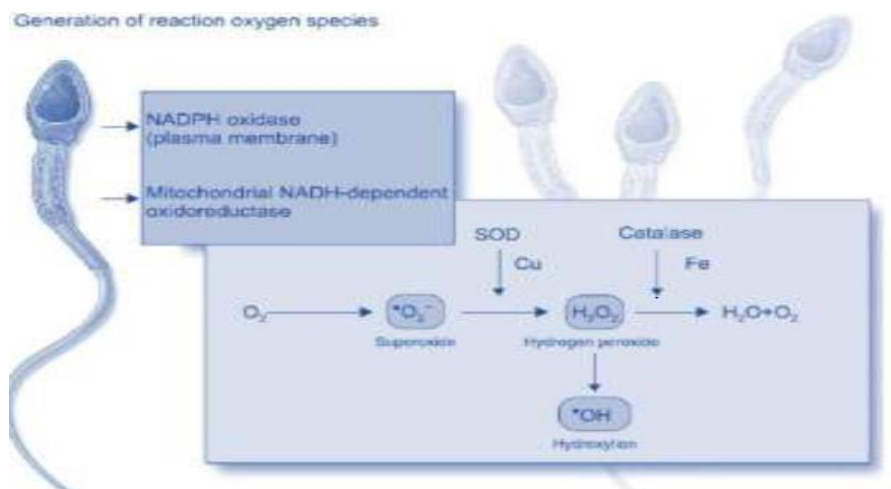
**Figure 2.2** : Sources générales, mécanismes et conséquences de l'OS sur la fertilité masculine (Said et al. , 2012)

### 2.1.2 Espèces réactives de l'oxygène (ROS)

ROS, communément connu sous le nom de radicaux libres, ont au moins un électron non apparié. Ils sont des agents oxydants générés comme sous-produits du métabolisme de l'oxygène. En raison de l'électron non apparié à la coque extérieure, ils forment des molécules hautement réactives (Henkel, 2010 ; Miranda- Vilela et al. , 2010). ROS représente une collection d'une vaste gamme de radicaux libres (p. ex., l'ion hydroxyle [OH<sup>-</sup>], l'ion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), l'oxyde nitrique [NO],

[peroxyde RO<sub>2</sub>], [peroxydes lipidiques LOO], [RS] Thiyles) et de non-radical (molécules d'oxygène singulet [<sup>1</sup>O<sub>2</sub>], [peroxyde d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>], [d'acide hypochlorique HOCL], [peroxyde lipidique LOOH], et l'ozone [O<sub>3</sub>]) (Bansal et Bilaspuri, 2011).

Une majorité de ROS générée en spermatozoïdes humains est O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Ce produit réagit avec les électrons de O<sub>2</sub><sup>-</sup> - réagit avec lui-même par dismutation pour produire H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En présence de métaux de transition tels que le fer et le cuivre, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et O<sub>2</sub><sup>-</sup> - l'objet d'Haber-Weiss pour générer la réaction extrêmement réactive et OH<sup>-</sup> destructrices (Figure 2.4). Les radicaux OH<sup>-</sup> sont exceptionnellement puissants initiateurs de la LPO et cascade peut mener à une perte de la fonction de l'interruption de la fluidité membranaire (Chen et al. , 2013, Sikka, 2001).

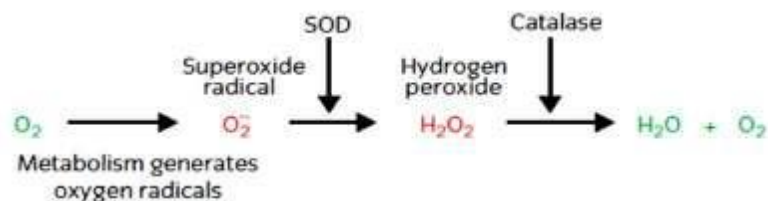


**Figure 2.3** : ROS Generation. Le NADPH : nicotinamide adéninedinucléotidephosphate, NADH : du nicotinamide-adénine-dinucléotide, SOD : superoxydedismutase, Cu : cuivre, Fe : le fer à repasser (Agarwal et al. , 2014)

### 2.1.3 Sources de ROS dans le plasma séminal :

LES ROS sont des produits du métabolisme cellulaire normal. La majorité de l'énergie produite par métabolisme aérobie utilise la phosphorylation oxydative dans les mitochondries au cours de la réduction enzymatique de l'oxygène pour produire de l'énergie, les radicaux libres se forment comme sous-produit. Un radical est une molécule d'oxygène contenant un ou plusieurs électrons non appariés. Normalement, l'oxygène a deux électrons non appariés, et cette structure électronique rend l'oxygène en particulier susceptible de former des radicaux.

Par exemple, l'ajout d'un électron supplémentaire à l'oxygène ( $O_2$ ) forme un radical d'anion de superoxyde ( $O_2^-$ ) la forme principale de ROS. Ce superoxyde l'anion peut alors être directement ou indirectement converti en ROS secondaire tel que l'hydroxyle radical (OH), radical peroxy ( $ROO$ ) ou peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) (figure 2.5). Radicaux libres induire des dommages cellulaires quand ils passent cet électron non apparié sur les structures cellulaires à proximité, l'oxydation des lipides de la membrane cellulaire, des acides aminés dans les protéines ou dans les (Kefer et coll., 2009).

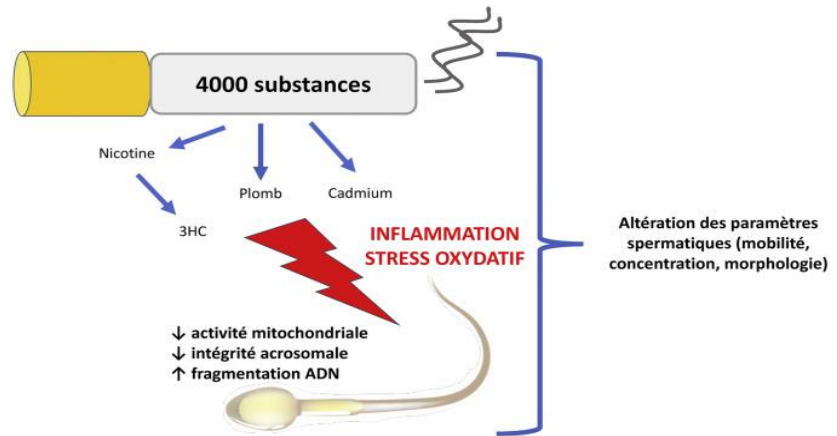


**Figure 2.4 :** Voies de récupération antioxydantes des radicaux libres par dismutase de superoxyde (SOD) et catalase (Kefer et coll., 2009)

ROS trouvé dans le plasma séminal proviennent de diverses sources endogènes et exogènes.

L'éjaculat humain se compose de différents types de cellules, y compris les cellules matures et immatures, cellules rondes de différents stades de spermatogénèse, leucocytes et cellules épithéliales. Parmi ceux-ci, les leucocytes- principalement les neutrophiles et les macrophages- et les spermatozoïdes immatures sont considérés comme les principales sources endogènes ROS, tandis que plusieurs facteurs de style de vie tels que le tabagisme excessif consommation d'alcool, et des facteurs

environnementaux tels que les radiations et les les toxines peuvent contribuer à l'exogène ROS tel qu'indiqué à la figure 2.6 (Gharagozloo et Aitken, 2011, Choudhary et coll., 2010, Esteves, 2002).



**Figure 2.5** : stress oxydative dans la reproduction masculine (Bendayan et all ,2018)

### 2.1 Sources endogènes de ROS

#### a. Leucocytes

Les leucocytes peroxidase-positifs comprennent les leucocytes polymorphonucléaires, qui 50 à 60 % de tous les leucocytes séminaux et macrophages, qui représentent encore 20 à 30 % (Thomas et coll., 1997). La prostate et les vésicules séminales sont les principales sources de ces leucocytes peroxidase-positifs dans l'éjaculat humain (Wallach et Wolff, 1995).

Les leucocytes peuvent être activés en réponse à divers stimuli tels que l'infection et l'inflammation (Pasquallotto et coll., 2000), et ces leucocytes activés peuvent produire jusqu'à 100 fois plus des ROS par rapport aux leucocytes non activés (Plante et coll., 1994). C'est par une augmentation de la production de NADPH par l'intermédiaire du shunt de monophosphate d'hexose. Le système de myeloperoxidase des leucocytes polymorphes et des macrophages est activé aussi, conduisant à une rafale respiratoire et à la production de niveaux élevés de ROS. Les dommages au sperme ROS qui est produit par les leucocytes, se produisent si les concentrations séminales de

leucocyte sont anormalement élevé, comme chez leukocytospermia (Shekarriz et al., 1995) ou si le plasma séminal est pendant la préparation du sperme pour la procréation assistée (Ochsendorf, 1999).

### **b. spermatozoïde immature**

Les spermatozoïdes ont également généré des espèces réactives d'oxygène Leucocytes (Baker et coll., 2003), et la capacité des spermatozoïdes à générer ROS dépend de la niveau de maturation du sperme. Pendant la spermatogénèse, le développement du spermatozoïde extrude leur cytoplasme afin de se préparer à la fécondation le spermatozoïde endommagé conserve l'excès cytoplasme autour de la pièce médiane en raison d'une arrestation dans la spermiogénèse; cette condition est connue sous le nom de cytoplasme résiduel excédentaire (ERC). L'ERC active le système NADPH au moyen de l'héxosemonophosphate shunt, que les spermatozoïdes considèrent comme une source d'électrons pour ROS génération et potentiellement, OS (Rengan et al., 2012). Par conséquent, l'ERC affecte en fin de compte les spermatozoïdes motilité, morphologie et potentiel de fécondation, ce qui peut conduire à l'infertilité masculine (Hampl et coll., 2012).

### **c. Varicocèle**

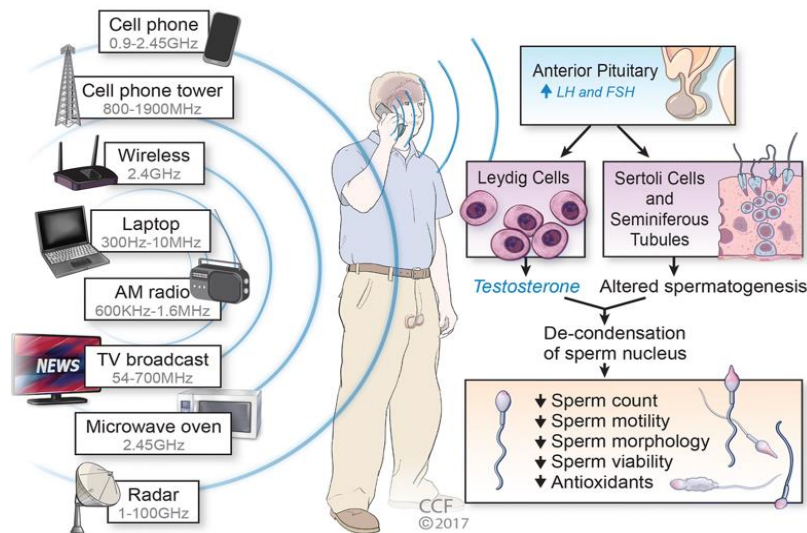
Il a été démontré que le niveau de ROS séminal est associé à la catégorie de varicocèle; c'est-à-dire, plus la teneur du varicocèle est élevée, plus le niveau de ROS détecté est élevé (Agarwal et coll., 2014).

## **2.1.3.2 Sources exogènes d'espèces réactives d'oxygène**

### **a. Rayonnement**

Le rayonnement, une source naturelle d'énergie, a des effets cliniques importants sur l'homme. Avec en ce qui concerne la santé reproductive masculine, plusieurs études ont impliqué des radiations émises par téléphones mobiles dans l'augmentation de la production de ROS dans le sperme humain avec le sperme altéré qualité (Aitken et coll., 2005; Agarwal et coll., 2008d). Des études in vitro ont démontré que rayonnement électromagnétique induit la production de ROS et des

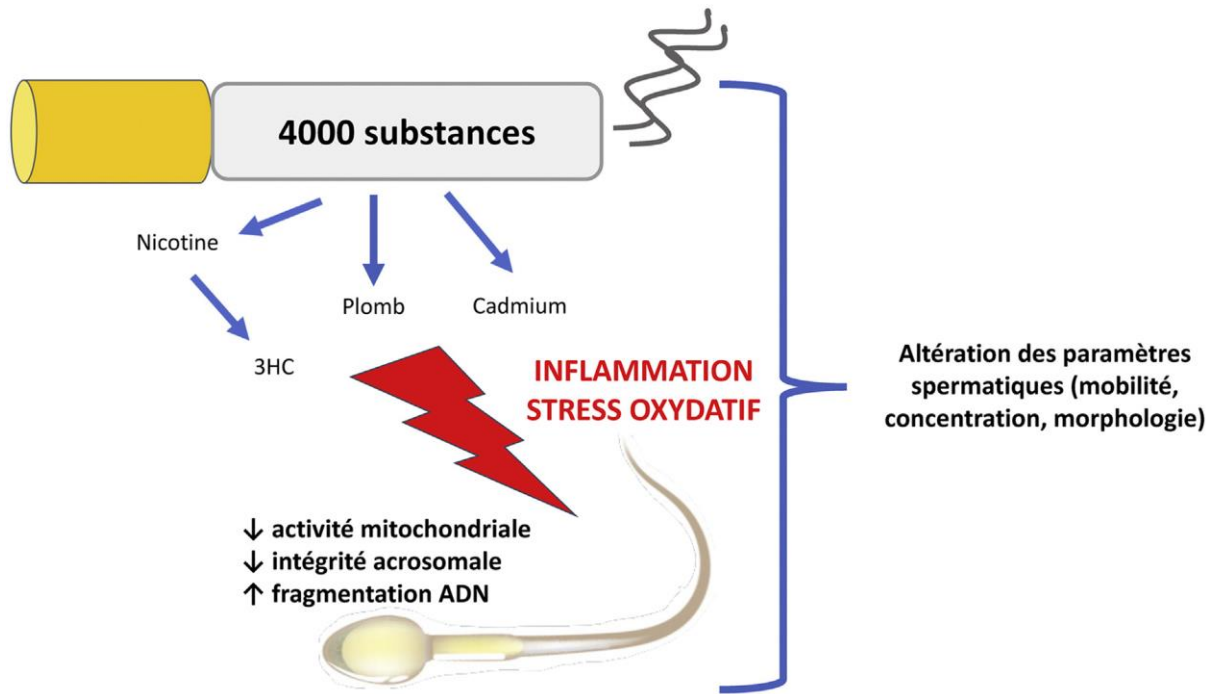
dommages à l'ADN dans le spermatozoïde humain, qui diminue encore la motilité et la viabilité des spermatozoïdes ainsi que leur concentration selon la durée de l'exposition aux rayonnements (De Iuliis et coll., 2009; Lavranos et coll., 2012).



**Figure 2.6 :** Représentation schématisée de diverses sources d'exposition aux CEM RF sur le cerveau et les organes testiculaires et résultats délétères (Kesarial, 2018)

### c. Fumer des cigarettes

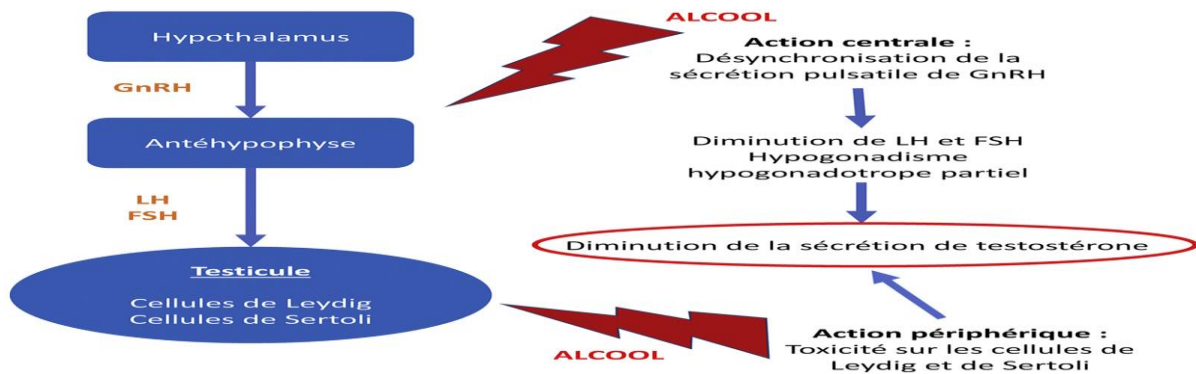
Comme on pouvait s'y attendre, l'exposition à la fumée de cigarette génère des niveaux élevés de stress oxydatif, l'augmentation directe des concentrations de leucocytes séminales et de la génération ROS (Mosthagi, 2005), et la diminution des niveaux séminales de l'enzyme antioxydante SOD (Pasquallotto et coll., 2008). Il a été constaté que le tabagisme diminuait les concentrations de vitamines C et E (Sofikitis et coll., 1995; Vine, 1996), réduisant ainsi la capacité de récupération oxydante du spermatozoïde et du liquide séminal (Kefer et al., 2009).



**Figure 2.7 :** Mécanismes d'action et effets physiopathologiques du tabac sur la fertilité masculine. ( **Bendayan et al,2017**)

#### **d. Consommation d'alcool**

L'alcool est connu comme un promoteur de production ROS et interfère avec le corpsmécanisme de défense antioxydant, en particulier dans le foie. De nombreux facteurs sont impliqués dans la OS induits par l'alcool. Lorsque l'acétaldéhyde, l'un des sous-produits du métabolisme de l'éthanol, interagit avec les protéines et les lipides, ROS est formé et donc endommager les protéines, les lipides, et DNA (Agarwal et Prabakaran,( 2005)



**Figure 2.8 :** Mécanismes d'action et effets physiopathologiques de l'alcool sur la fertilité masculine. GnRH : gonadotropin releasing hormone ; LH : luteinizing hormone ; FSH : folliclestimulating ( **Bendayan et all ;2017**)

### e. Températures élevées

Plusieurs chercheurs ont démontré que l'augmentation des températures intrascrotales chez les rongeurs les modèles mènent à la numération et à la motilité diminuées de sperme, et aux dommages accrus d'ADN de sperme.

Des températures intrascrotales accrues ont été suggérées comme cause possible de spermatozoïdes qualité chez l'homme aussi bien (**Banks et coll. , 2005; Perez-Crespoet coll., 2007**).

### f. Stress oxydatif induit par l'exercice

Certaines études ont indiqué que l'entraînement intensif chronique d'exercice peut abaisser la testostérone ou interférer avec l'axe hypothalamique-pituitaire-testis impliqué dans la reproduction (**Hackney, 2001**). Comme la testostérone joue un rôle majeur dans le développement et la maturation des spermatozoïdes pendant la spermatogénèse, cette diminution de la testostérone peut diminuer la qualité des spermatozoïdes (**Kefer et coll., 2009**)

#### 2.1.4.Évaluation du stress oxydatif

Le stress oxydatif (OS) peut être mesuré lors de l'évaluation clinique du mâle infertile en utilisant des essais directs et indirects. Les essais indirects mesurent la somme oxydative nette du solde entre la production de ROS et les antioxydants

intra- et extracellulaires qui récupèrent ROS, en évaluant l'oxydation de la membrane du spermatozoïde. Les mesures d'essai les plus utilisées malondialdéhyde (MDA), l'un des produits finaux de la peroxydation des lipides de la membrane des spermatozoïdes (LPO). La quantification des dommages causés par l'ADN des spermatozoïdes a également été utilisée comme analyse indirecte de lésion oxydante induit par le ROS intracellulaire, bien qu'il soit incapable de distinguer les dommages à l'ADN causés par des mécanismes non oxydatifs (**Sharma et coll. 2001; Agarwal et coll. 2008c; Esteves et Agarwal, 2011**).

Pour quantifier avec précision le stress oxydatif, les niveaux de ROS et d'antioxydants devraient être mesurés en échantillons frais. Méthodes directes telles que la radiolyse d'impulsion et le spin d'électron spectroscopie de résonance ont été utiles pour plusieurs systèmes du corps, même ils ont des limitations dans leur utilisation dans le système reproducteur masculin. Ces méthodes sont confrontées à des problèmes volume relativement faible de plasma séminal, courte durée de vie de ROS, et la nécessité d'effectuer l'évaluation dans des échantillons frais (Agarwal et coll., 2007).

Ainsi, une autre méthode est nécessaire pour éviter les problèmes rencontrés par les méthodes directes. Récemment, l'un des méthodes de mesure du ROS est l'analyse de la chimiluminescence (figure 1.11) qui semble quantifier ROS intracellulaires et extracellulaires. Il utilise des sondes sensibles telles que le luminol (5-amino- 2, 3, dihydro 1, 4, phthalazinedione) et lucigen pour la quantification des activités redox de spermatozoa (Aitken et coll., 2004a). La réaction du luminol avec ROS entraîne la production d'un signal lumineux qui est converti en signal électrique (photon) par un luminomètre. Niveaux de ROS sont évalués en mesurant la chimiluminescence dépendante de la somme avec le luminomètre (**Makker et coll., 2009**).

### Protéomique dans l'infertilité masculine

La protéomique est définie comme le profilage complet des protéines extrait d'un tissu ou d'une cellule. Le plus couramment utilisées approches protéomiques, telles que le fusil de chasse ou de bas en haut, peuvent identifier plus de 1000 protéines en peu de temps.

Le sperme est considéré comme le fluide biologique utilisé pour le diagnostic de l'infertilité masculine. Composant cellulaire du sperme est composé de spermatozoïdes (5%) plasma séminal (95%). Spermatozoïdes sont des gamètes et des gamètes inertes transcriptionnelles et translationnelles et s'appuient sur les protéines pour leur activité fonctionnelle. Actuellement, la protéomique est largement utilisée dans le domaine de l'infertilité masculine pour étudier les profils protéiques dans le spermatozoïde et le plasma séminal (**Panner Selvam et Agarwal, 2018**) Plates-formes à haut débit telles que les plates-formes assistées par matrice laser desorption/ionisation temps de vol (MALDI-TOF) et la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS/MS) sont utilisées pour profiler un nombre maximal de protéines dans le sperme et le plasma séminal (**Oliva R, et al, 2010**).

Des outils protéomiques avancés ont été utilisés pour identifier plus de 6000 protéines de sperme. En utilisant l'approche de l'exploration de données, 30 études protéomiques ont été analysées et un total de 6198 protéines ont été identifiées dans le spermatozoïde (**Amaral et al, 2014**).

Elle a été utilisée par **Jodar et coll.**, pour identifier 2064 protéines dans le plasma séminal. (**Jodar et al, 2017**) Toute altération du sperme ou protéome plasmatique séminal peut avoir un effet indésirable sur la fonction physiologique normale du spermatozoïde. Plusieurs études protéomiques ont identifié des altérations du sperme et le protéome plasmatique séminal associé à l'infertilité masculine conditions telles que varicocèle (**Agarwal A, et al, 2015**) l'infertilité idiopathique [**Hetherington et al, 2016**], infertilité inexpliquée élevée stress oxydatif et le cancer des testicules (**Agarwal et al, 2015**)

En outre, les protéines clés associées aux fonctions vitales du sperme comme la capacitation, l'hyperactivation, la réaction acrosome, processus de fertilisation, sont identifiés comme biomarqueurs non invasifs pour différencier les hommes infertiles d'hommes fertiles sains normaux.

### 2.2.1. Protéomique du sperme

Tout état pathologique modifiera l'homéostasie et effet direct sur le protéome du tissu ou de la cellule. Changements dans la teneur en protéome des spermatozoïdes peuvent avoir délétère effets sur la capacité de fertilisation du spermatozoïde. Plusieurs études ont identifié les changements dans l'expression des protéines associées à l'infertilité masculine.

Le profilage protéomique du sperme a été effectué sur asthénozoospermic hommes infertiles [Saraswat M et al, 2017]. Un total de 667 protéines de sperme ont été identifiées chez les hommes asénozoospermic. Ces protéines ont été trouvées pour affecter les voies cellulaires telles que la glycolyse, gluconéogenèse, et l'activation de l'axonème et assemblage nucléosome Cao et coll., ont démontré que protéines telles que cytochrome c oxidase subunit 6B (COX6B), fibres denses externes 2 (ODF), et tubulin bêta 2B (TUBB2B) la motilité des spermatozoïdes ont été exprimées de façon différentielle (Cao X, et al, 2018) De même, dans une autre étude sur les échantillons asthénozoospermic, Siva et coll., ont identifié que les protéines liées à l'énergie et le métabolisme, le mouvement, l'organisation et les protéines le roulement, le pliage et la réponse au stress ont été modifiés dans leur niveau d'expression (Siva et al, 2010) En plus des protéines associée à la motilité du sperme, les autres composants protéiques complexe protéasome ont également été différentiellement exprimé (Martinez-Heredia et al, 2008)

En outre, l'analyse phosphoprotéome de les échantillons asénozoospermic ont montré que la dysrégulation de ce groupe de protéines ont été associés au cytosquelette, gaine fibreuse, et le métabolisme énergétique [Parte et al, 2012]. Globozoospermie est une anomalie du spermatozoïde qui est associé à l'infertilité masculine. Analyse protéomique de spermatozoïa associé à globozoospermia a révélé un total de 35 DEP qui jouent un rôle vital dans la

spermatogénèse, squelette cellulaire, métabolisme et motilité spermatozoïde (**Liao TT, et al,2009**)

En outre, les protéines perinuclearthea (PT) étaient sous-exprimées et ceux-ci ont été impliqués dans la biogenèse acrosomique, affectant ainsi la fonction acrosome dans les patients globozoospermic (**Alvarez Sedo et al,2012**). L'analyse protéomique des échantillons de spermatozoïdes a permis d'identifier changements sous-jacents ou pathologie moléculaire associés à varicocèle condition. Analyse LC-MS/MS des protéines de sperme dans la patiente unilatérale varicocèle ont montré la surexpression de 114 protéines et sous-expression de 97 protéines. Ces Les DEP ont été impliqués dans la maturation des spermatozoïdes, la motilité, la capacitation, réaction acrosome, et la fertilisation (**Agarwal et al,2015**)

Bioinformatique l'analyse a démontré que la biochimie des petites molécules et les voies des protéines de modification post-traduction étaient chez les hommes infertiles avec un varicocèle unilatéral. Agarwal et coll. ont mené une étude prospective à l'aide du sperme échantillons de patients bilatéraux de varicocèle. Au total, 73 Les DEP ont été identifiés et la majorité de ces DEP ont été impliqués dans la régulation de fonctions telles que les processus, les réponses au stress et l'activité d'oxydoréductase. la protéines restantes ont été impliquées dans des fonctions de sperme telles que capacitation, motilité, et la liaison spermatozoïde-zona. (**Agarwal et al,2014**)

Autre l'étude protéomique menée par les mêmes chercheurs a montré que le la dysrégulation des protéines mitochondriales est une cause de l'infertilité masculine chez les patients varicocèle (**Samanta L, et al,2018**)

Les principaux DEP biomarqueurs dans différentes études varicocèles sont présenté au tableau 9.1. Le cancer des testicules a un effet délétère sur les paramètres du sperme et le potentiel de fécondation du spermatozoïde. L'American Cancer Society a estimé qu'il y aura 9310 nouveaux cas et 400 décès liés au cancer des testicules (**Siegel RL et al,2018**)

Plusieurs études protéomiques ont été menées pour le diagnostic cancer des testicules Ces études, cependant, n'a pas examiné le protéome du spermatozoïde

patient atteints de cancer avant le traitement du cancer. Récemment, Dias et coll., profilé le protéome de sperme chez les hommes avec le non-séminome cancer du testicule (CSN) à l'aide du LC-MS/MS Plate-forme. Ils avaient identifié un total de 189 DEP dans leur Étude. Parmi les DEP identifiés, NADH:UbiquinoneOxidoreductaseCoreSubunit S1 (NDUFS1), ubiquinol-cytochrome C réductase protéine de base 2 (UQCRC2), et le sous-unité ATPase spécifique au sodium/potassium alpha-4 (ATP1A4) ont été proposés comme biomarqueur potentiel pour les patients du CSN.

En outre, mitochondrial le dysfonctionnement est identifié comme la principale cause de la diminution concentration et motilité des spermatozoïdes (Dias et al,2018)

### 2.2.2 Protéomique plasmatique séminale

Outre les protéines de sperme, les protéines plasmatiques séminales sont essentielles à la protection, à la maturation et à la fertilisation des spermatozoïdes Processus. Conditions d'infertilité masculine telles que l'azoospermie, oligoasthenozoospermia (OAT), et varicocèle a montré une altération dans les protéines plasmatiques séminales (**Samanta et al,2018**)

L'azoospermie peut être soit obstructive, soit non obstructive. Le protéome de plasma séminale des sujets azoospermic protéine de matrice extracellulaire 1 (ECM1) en tant que biomarqueur de différencier l'azoospermie obstructive (OA) de azoospermie non obstructive (NOA) et un différentiel l'expression de la protéine 101 (TEX101) SOUS-types DE NOA (**Drabovich et al,2013**) Une étude protéomique de Yamakawa et coll., a proposé un total de 4 et 1 biomarqueur pour NOA et OA, respectivement. La protéine NPC2 a été suggérée comme biomarqueur potentiel pour les patients atteints (**Yamakawa et al,2007**)

L'OAT est une affection anormale du sperme associée à l'infertilité masculine. Analyse protéomique du plasma séminal exposé un total de 2489 protéines chez les sujets atteints d'OAT (Herwig et al,2013) Vingt-quatre protéines, principalement impliquées dans le métabolisme et l'inflammation, la défense, et les réponses de stress, étaient fortement l'OAT idiopathique (iOAT). Une protéomique comparatif

analyse de l'oligoasthenozoospermic et normozoospermic plasma séminal a révélé la sécrétion épидидymal protéine E1 (NPC2) et la protéine galectine-3-contraignante (M2BP) d'être sous-expressé, tandis que la lipocalin-1 et une forme de prolactine inductible protéines à surexprimer dans iOAT [33]. Une analyse protéomique comparative récente a permis d'identifier DEPs impliqués dans de multiples fonctions biologiques telles que la liaison activité (lactotransferrin, LTF; Protéine induite par la prolactine, PIP; protéine de matrice extracellulaire 1, ECM1), transporteur activité (protéine humaine spécifique à l'épididyme 1, HE1; synthase Prostaglandin D2, PTGDS), activité immunitaire (CD177), et l'activité hydrolase (antigène prostate-spécifique) ont été exprimés différemment dans le plasma séminal de l'OAT sujets (**Liu et al,2018**)

Des protéines plasmatiques séminales ont également été étudiées en varicocèle Patients. Le premier rapport sur les protéines plasmatiques séminales identifiés 95 DEPs dans le tabagisme, les patients varicocèles adultes. Protéines plasmatiques séminales impliquées dans la maturation des spermatozoïdes et la fusion spermatozoïde-oocyte ont été dysrégulées dans ces varicocèle patients [Fariello et al,2012]. Considérant que l'expression des protéines avec la motilité et la capacitation de sperme ont été altérées dans plasma d'adolescents atteints de varicocèle. Une étude réalisée par Belardin et coll. ont indiqué que l'insuline protéine 7 (IGFBP7) et deoxyribonuclease-1 (DNASE1) ont participé à la régulation de l'apoptose biomarqueurs plasmatiques séminal chez les adolescents atteints de varicocèle(**Belardin et al,2016**)

La signature protéomique plasmatique séminale a également varié avant et après varicolectomy. Voies cellulaires comme le stress oxydatif et la stabilisation des protéines ont été enrichi dans les patients après varicolectomy. Protéines liées fonction d'homéostasie comme DJ-1, S100-A9, SOD, ANXA1, G3P et MDH ont été régulés et les protéines stress oxydatif (comme NELFE) ont été régulé après varicolectomy(**Zylbersztejn et al,2013**)

Études protéomiques identifiant les DEP associés à divers les conditions d'infertilité masculine sont énumérées dans le tableau 2.2.1 Métabololomics dans l'infertilité masculine La métabolomique est la dernière des technologies omics gagné en

popularité dans la recherche sur l'infertilité masculine au cours de la dernière Décennie. La métabolomique implique l'identification impartiale et la quantification de tous les métabolites de faible poids moléculaire (md 1 kDa) dans un système biologique. Le métabolome qui en résulte se compose d'un ensemble complet de ces métabolites, qui métabolites secondaires ainsi que des hormones et d'autres molécules de signalisation présentes dans un échantillon biologique [Ellis et al.,2007). La métabolomique peut être appliquée sur divers échantillons biologiques, y compris celui des fluides corporels (p. ex. urine, plasma sanguin ou sérum, liquide séminal, folliculaire ou liquide endométrial) et divers tissus dans le corps . Comme métabolites intracellulaires sont dans un état d'équilibre dynamique avec les métabolites en les fluides biologiques qui perfusent ces cellules, la composition de fluides biologiques pourraient donc fournir des informations utiles dans l'état métabolique actuel du corps(LindonJCet al,1999)

En outre, l'étude du métabolome est comparativement moins complexe, fournit des informations en temps réel, et pourrait donner un impact direct d'une certaine condition/stimuli sur le Corps. Par exemple, alors que les gènes et les relevés de relevés d'ARN peuvent jusqu'à des centaines de milliers en nombre, et les protéines à millions, les produits en aval du métabolisme (c.-à-d. métabolites) ne s'élèvent qu'à quelques milliers au sein de la métabolomehumain.(Bracewell-Milne,2017]. Ces métabolites ressemblent à la l'état phénotypique actuel de la cellule plus étroitement que le transcriptome et protéome faire. C'est parce que suivre expression génique, post-transcriptionnelle et post-translationnelle modifications ont lieu, et ces changements sont relativement augmenté dans le métabolome par rapport au transcriptomeou protéome (**Chowdary et, Agarwal ,2007**)

À ce titre, le profilage métabolomique d'un biofluide ou tissu particulier pourrait ainsi révéler le courant l'état de santé de l'individu (**Delle Piane et al ,2007**)

**Tableau 07:**Protéines exprimées différemment (DEP) identifiées dans diverses conditions cliniques associées à l'infertilité masculine

Condition	Sample	Method	DEPs	Reference
Varicocele	Spermatozoa	1D PAGE LC-MS	TEKT3, TCP11	Agarwal et al. (2016) [13]
	Spermatozoa	1D PAGE LC-MS	PKAR1A, AK7, CCT6B, HSPA2, ODF2	Agarwal et al. (2016) [34]
	Spermatozoa	1D PAGE LC-MS/MS	GSTM3, SPANXB1, PARK7, PSMA8, DLD, SEMG1, SEMG2	Agarwal et al. (2015) [11]
	Spermatozoa	LC-MS/MS	LETM1, EFHC, MIC60, PGAM5, ISOC2, TOM22, NDFSU1, UQCRC2, COX5B, ATPase1A4, HSPA2, SPA17, APOA1	Samanta et al. (2018) [16]
	Seminal plasma	2D- LC-MS/MS	ZA2G, KCRB, ALBU, NPC2, FINC, PIP, SEMG1, SEMG2, KLK3, TRFL, PPAP, ANXA3, CATB, EP3B, PTGDS, SODE, A1AT, ASAH1, CALM, CRIS1	Fariello et al. (2012) [64]
	Seminal plasma	2D- LC-MS/MS	IBP-3, SMG1, BRE1B, NPC2, IDH, E3-beta	Zylbersztejn et al. (2013) [65]
Testicular cancer	Spermatozoa	1D PAGE MS	NDUFS1, UQCRC2, ATP1A4, ACR, ANXA 2	Dias et al. (2018) [28]
Azoospermia	Seminal plasma		ECM1, TEX101	Drabovich et al. (2013) [60]
	Seminal plasma	2D DIGE LC-MS/MS	STAB2, CP135, GNRP, PIP, NPC2	Yamakawa et al. (2017) [62]
Asthenozoospermia	Spermatozoa and seminal plasma	UPLC-MS	PLXNB2, POTEKP, NIN, PHF3, DYNLL1, PROCA1, FASCIN-3; LRRRC37B, PLC	Saraswat et al. (2017) [48]
	Spermatozoa	2D PAGE MALDI MS/MS	TPIS, GKP2, OXCT1, TUBB2C, TEKT1, PSMA3, HSPA2	Siva et al. (2010) [49]
	Spermatozoa	UPLC-MS(E)	GRP78, HSP70-2, TUBA4A, TUBA3C, TUBA8, ODF1, AKAP3, AKAP4, GAPDHS, ROPN1B, SPANXB, CLU, PIP, ATP5B	Parte et al. (2012) [52]
Oligoasthenozoospermia	Seminal plasma	1D PAGE/LC-MS/MS	AACT, TBCB, ALDR	Herwig et al. (2013) [19]
	Seminal plasma	2D PAGE LC-MS/MS	NPC2, M2BP, LCN1, PIP	Giacomini et al. (2015) [33]
	Seminal plasma	2D chromatography LC-MALDI	LTF, PIP, ECM1, HE1, PTGDS, CD177, PSA	Liu et al. (2018) [63]
Globozoospermia	Spermatozoa	2D DIGE MALDI-TOF/TOF MS	SAMP1, ODF2, SPANXa/d, TUBA2, TPI1, PIP	Liao et al. (2009) [53]

## **Partie 2 : Etude Expérimentale**

## Chapitre 03 : Matériels et méthodes

## Chapitre 03 : Matériels et méthodes

### 3.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective transversale réalisée entre le mois de décembre et le mois de février 2020 auprès des cabinets de gynécologie de trois wilayas de l'ouest d'Algérie: Sidi Bel Abbès, AïnTémouchenet Oran

### 3.2 Population étudiée

Elle comportait 28médecins gynécologues répartis du trois wilaya de l'ouest d'Algérie : sidi bel abbes-aintémouchenet-oran

### 3.3 Recueil des données:

Nous avons suivi la carte de Sidi Bel Abbas pour découvrir le siège des cliniques d'obstétrique et de gynécologie

Nous avons interrogé les médecins en personne un par un afin de leur présenter le questionnaire et de recevoir les réponses.

### 3.4. Analyses Statistiques des Données:

Le questionnaire comprenant 14 questions réparties sur deux page recto.L'ensemble des données recueillies a été classé et intégré dans un fichier Excel servant de base à une analyse statistique complète effectuée par le logiciel spss version 23.

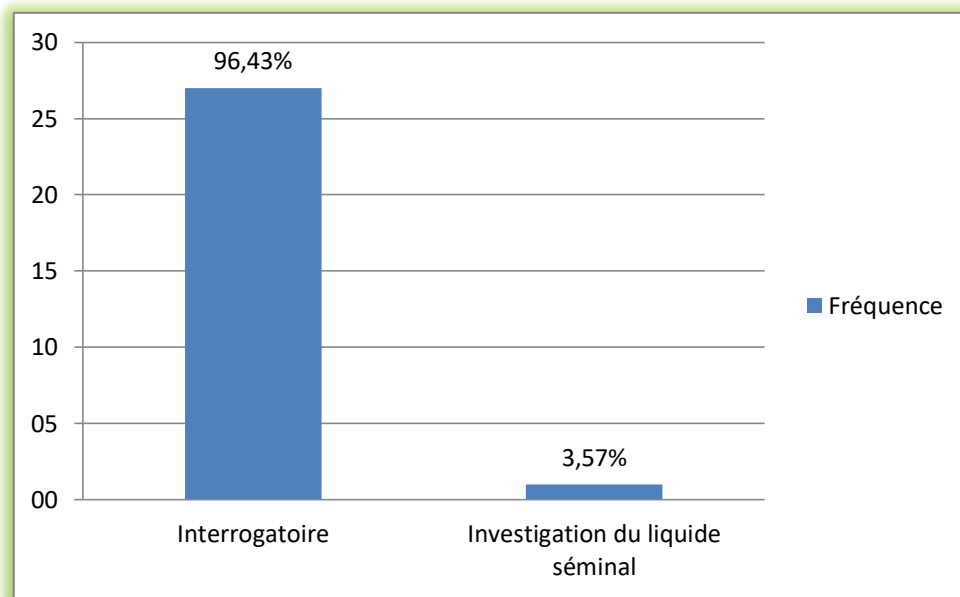
# Chapitre 04 : Résultats et Discussions

# Chapitre 04 : Résultats et Discussions

Cette enquête auprès des gynécologues a permis de déceler Modalités du traitement de l'infertilité masculine et stratégies prises par les gynécologues.

Le taux de réponse de cette étude était satisfaisant avec près de 80% de questionnaire renvoyés par les médecins gynécologue sollicités.

## 4.1 Les premiers éléments qui peuvent orienter le diagnostic et la prescription d'examen complémentaire.



**Figure 4.1:** les premières démarches devant un homme infertile selon les gynécologues.

98% des médecins ont répondu que les premières démarches devant un homme infertile sont : l'interrogatoire.

L'interrogatoire du couple a pour objectif de rechercher les éléments pouvant orienter le diagnostic et la prescription d'examens complémentaires, ainsi que des éléments conditionnant le pronostic lors d'une prise en charge par assistance médicale à la procréation (AMP) ou par chirurgie. (C.Dechanet et all 2009).

Les réponses à des questions spécifiques sur les éléments capitaux que le gynécologue cherche au cours de la consultation pour l'infertilité. 42% des gynécologues commencent le diagnostic en posant des questions sur l'âge, d'autre part, 50% posant des questions sur les facteurs de risque professionnels (exposition de chaleur, travail de nuit).

74% ont demandé de leur patients les antécédents médicaux et chirurgicaux (traumatisme, infection urogénital, chirurgie inguinoscrotales (varicocèle , diabète cryptorchidie , hernie inguinal ) , les maladie génétiques ( mucoviscidose).

96% sont intéressés par l'habitude de vie de leur patients (consommation de tabac, cannabis, alcool , fréquences des rapports sexuelles ).

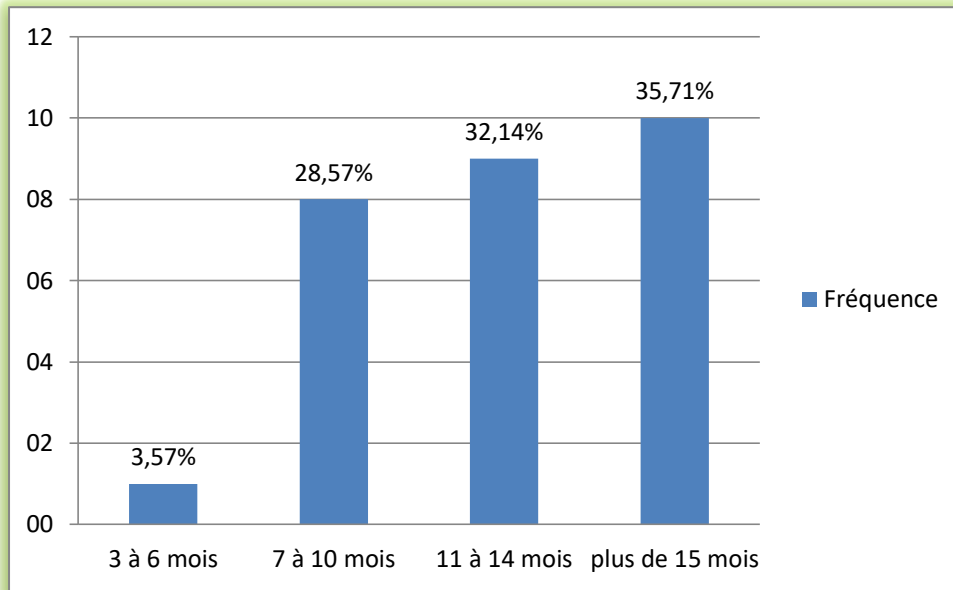
32% des gynécologues prennent en considération tout traitement pouvant avoir potentiellement un impact direct ou indirect sur le système reproductif de patients.

L'interrogatoire doit être méthodique, éventuellement structuré par l'utilisation d'un questionnaire-type, pour identifier tous les facteurs potentiels d'infertilité. Il précise tout d'abord la nature de l'infertilité : primaire ou secondaire en cas de paternité antérieure, sadurée, l'âge de la partenaire et les résultats des explorations et traitements déjà réalisés. Les conditions et la qualité de la sexualité du couple doivent également être étudiées :

contexte psychologique et social, fréquence des rapports sexuels au moment de l'ovulation, présence ou non de troubles érectiles et/ou éjaculatoires, utilisation de lubrifiants potentiellement toxiques pour les spermatozoïdes (**Schlosser et al., 2006**).

Les antécédents familiaux d'infertilité, les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels peuvent orienter vers une cause congénitale génétique. Les prises médicamenteuses passées et actuelles peuvent modifier la libido, l'éjaculation et la spermatogenèse de manière plus ou moins définitive. Enfin, certaines expositions professionnelles ou toxiques Environnementales (tabagisme, intoxication éthylique chronique, cocaïne, marijuana, etc.) sont à risque pour la fertilité masculine.

#### 4.2 Temps que les gynécologues évoquer la notion d'infertilité dans un couple sexuellement actif



**Figure 4.2** : Durée pour laquelle le couple est désigné infertile selon les médecins.

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 protégé.

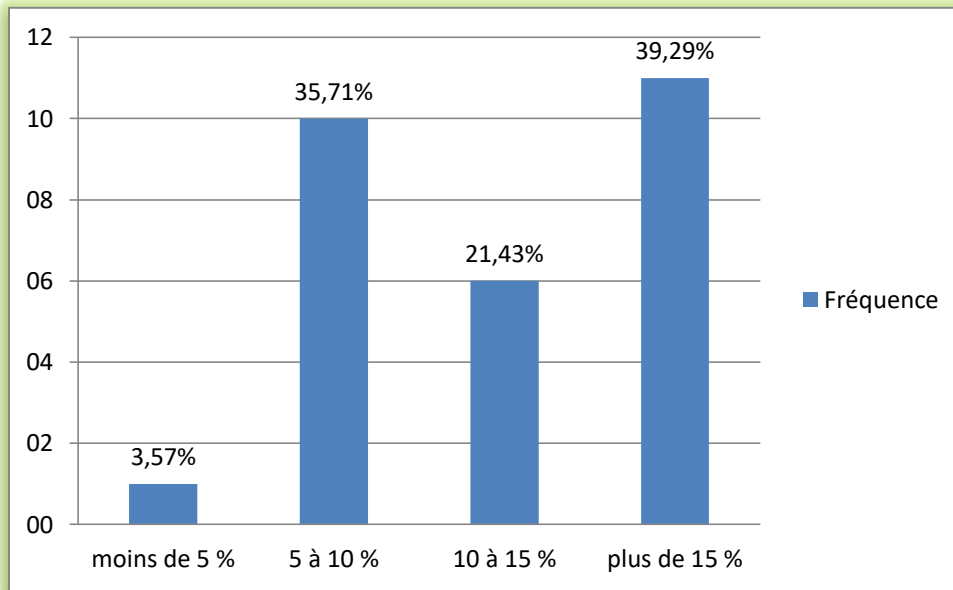
Mais le pourcentage de choix de nos gynécologues était variable :

**35.71%** ont répondu que on peut indiquer la notion d'infertilité après plus de 15 mois,

**32.14%** ont répondu que on peut indiquer la notion d'infertilité entre 11 et 14 mois, **28.57%** ont répondu que on peut indiquer la notion d'infertilité entre 7 et 10 mois, **3.57%** ont répondu que on peut indiquer la notion d'infertilité entre 3 à 6 mois.

pour la question portant sur la durée pour laquelle le couple est désigné infertile selon les gynécologues les pourcentages sont convergents entre 28% et 32% et 35% ont répondu que on peut indiquer la notion d'infertilité entre 7 à 10 mois et 11 à 14 mois et plus de 15 mois respectivement. ces résultats se rapprochent de la durée approuvée par l'OMS.

4.3 Epidémiologie de couple infertile dans la population général.



**Figure 4.3** : Prévalence de l'infertilité évaluée par les gynécologues.

**39.29%** ont répondu par plus de 15% de population on trouve des couple infertiles.

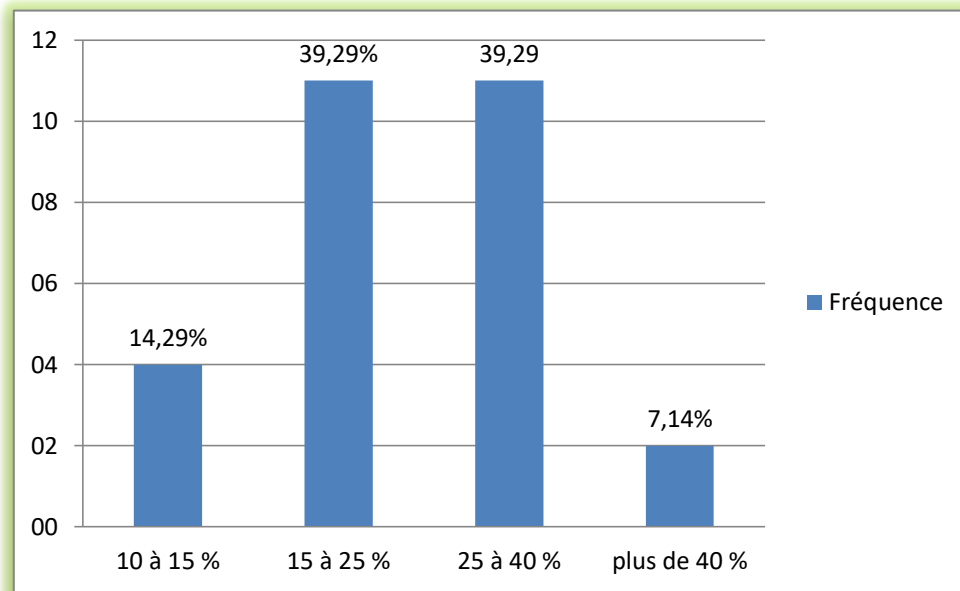
**35.71 %** ont répondu par entre 5 à 10% de population on trouve des couples infertiles.

**21.43%** ont répondu par entre 10 à 15% de population on trouve des couple infertiles.

**3.57%** ont répondu par de 5% de population on trouve des couples infertiles.

Nos résultats se rapproche avec ceux trouvé par Jimmy Dombrey ,(2013) de l'université du droit et de la sante –LILLE 2 Faculté de médecine Henri Warembourg qui ont montré que 50% des médecins généraliste du Nord-pas-de-calais, ont estimé entre 5 et 10% la population des couples infertiles, dans la population général .

4.4 Epidémiologie des étiologies masculines au sein des couples infertiles.



**Figure 4.4:** Connaissances des fréquences des étiologies masculines au sein des couples infertiles.

**39.29%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaient **15 à 25 %** des étiologies masculines au sein des couples infertiles.

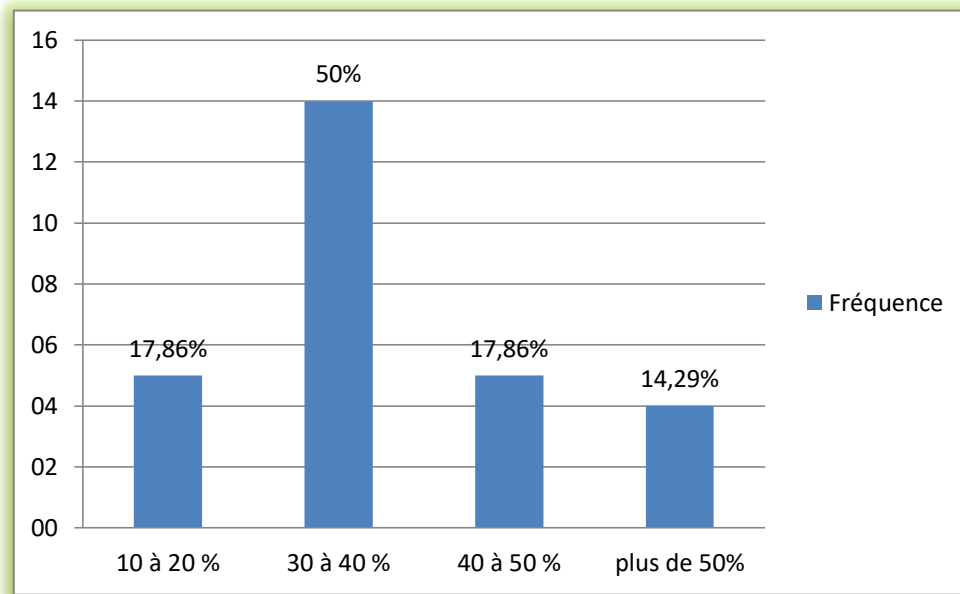
**39.29%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaient **25 à 40%** des étiologies masculines au sein des couples infertiles.

**14.29%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaient **10 à 15 %** des étiologies masculines au sein des couples infertiles.

**7.14%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaient **plus de 40%** des étiologies masculines au sein des couples infertiles.

Nos résultats sont similaires de ceux trouvés par Jimmy Dombrey (2013), qui ont estimé entre 25 et 40% la fréquence des étiologie masculine dans le couple .

4.5 Epidémiologie des étiologie mixtes dans la population .



**Figure4.5 :** Connaissance des fréquences des étiologie mixtes dans la population.

**50%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaient **30 à 40 %**des étiologies mixtes.

**17.86%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaient **40à50%**des étiologies mixtes.

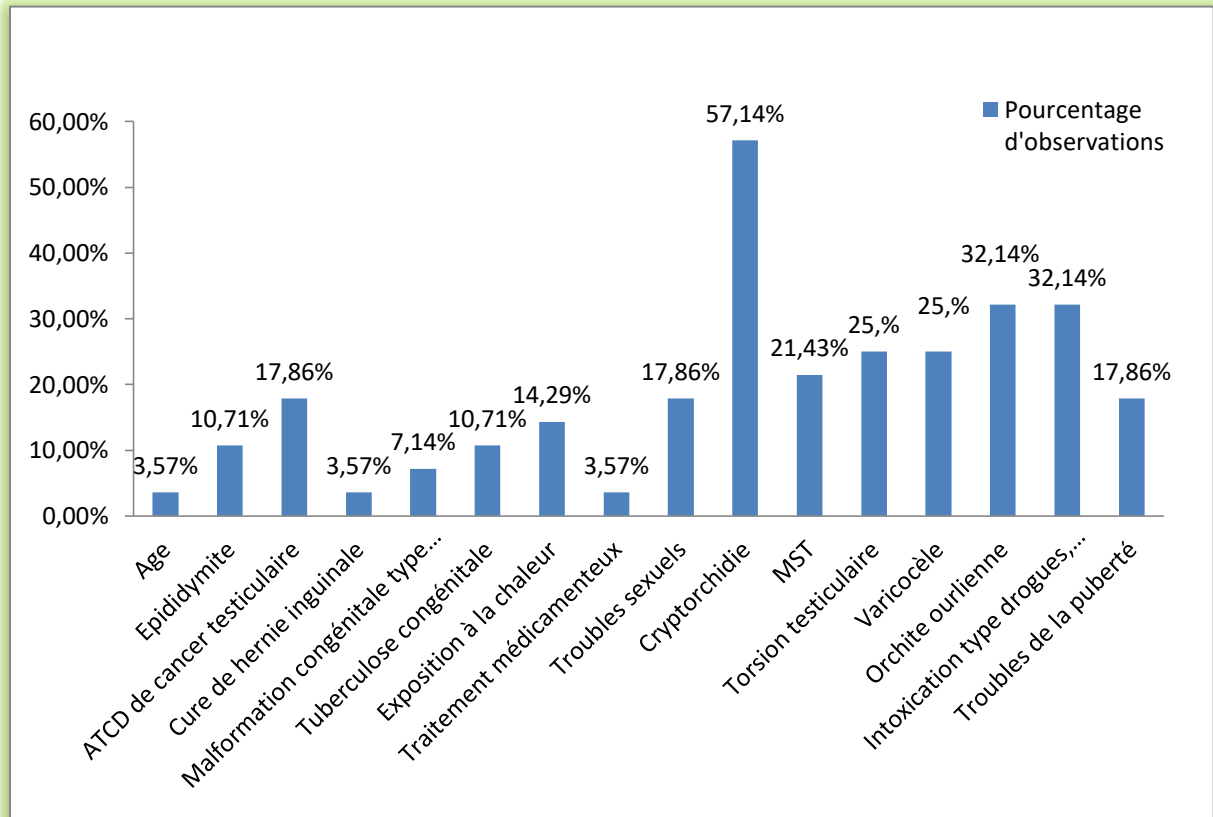
**17.86%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaient **10à 20%**des étiologies mixtes

**14.29%** des gynécologues ont répondu qu'ils connaissaientplus de **50%**des étiologies mixtes.

Nos résultats corroborent avec ceux trouvé par Jimmy Dombrey (2013),qui ont montré que la prévalence des causes mixtes était évalué entre 30 et 40%.

#### 4.6 Facteurs de risques

Pour permettre un prise en charge efficace du patient il est important de repérer tous les facteurs de risque suscités.



**Figure 4.6 :** Principaux facteurs de risque cités par les praticiens interrogés .

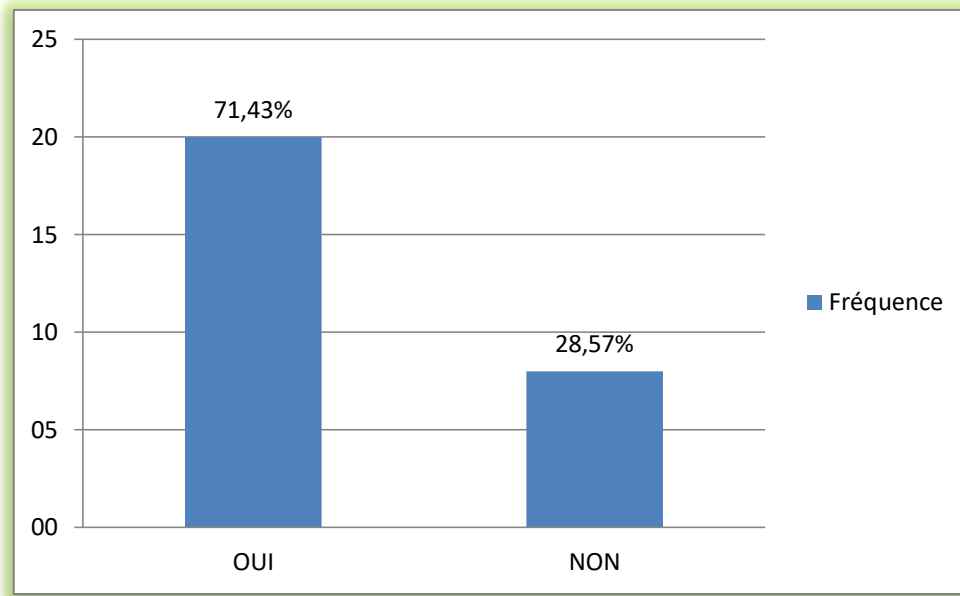
Cryptorchidie 57 .14 %

Orchite ourlienne et Intoxication type drogues ,tabac , cannabis , alcool32.14%

Torsion testiculaire et varicocèle 25%

Nos résultats corroborent avec ceux trouvés par Jimmy Dombrey (2013) , qui a montré que les facteurs de risque les plus cités par les médecins généralistes du Nord-pas-de-calais étaient les intoxications diverses ( tabac , alcool , cannabis ) et cryptorchidie , l'orchite ourlienne et la varicocèle.

4.7 Les stratégies utilisées par les gynécologues pour la réalisation de plan uro-génital.



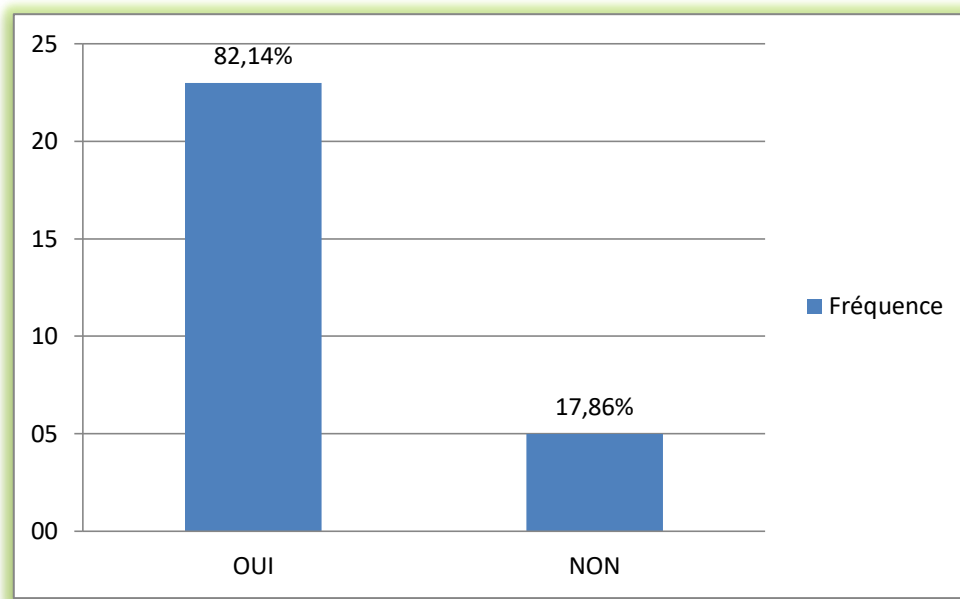
**Figure 4.7 :** Fréquences de réalisation de l'examen clinique uro-génital par les gynécologues.

71%des gynécologues réalisent l'examen clinique uro-génital :

Ces résultats sont en accord avec les études de Jimmy Dombrey (2013) , qui ont trouvé que la majorité des médecins généraliste et gynécologues affirmaient examiner leur patients sur le plan uro-génital et le faisaient systématiquement .

Jimmy Dombrey, (2013) a trouvé des résultats similaires de notre étude qui ont montré que les anomalies cliniques les plus recherchées étaient : les atrophies – ectopies testiculaire –les malformations des organes génitaux externes et internes et l'hypospadias.

#### 4.8 Pourcentage des gynécologues ayant déjà été confrontés a une demande pour hypofertilité

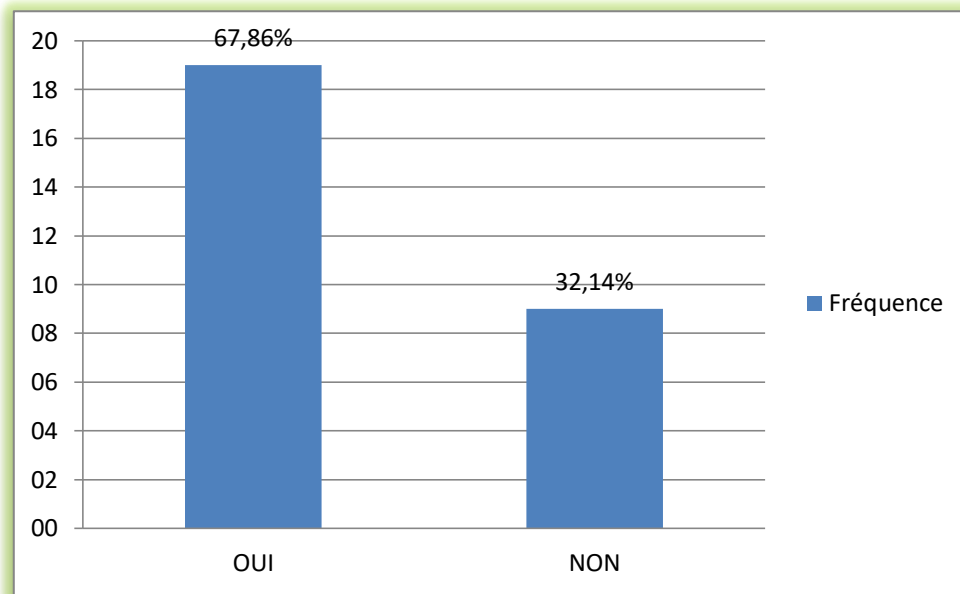


**Figure4.8 :** Fréquence de prescription du demande pour l'hypofertilité par les gynécologue.

82.14% est la fréquence de prescription du demande pour l'hypofertilité par les gynécologues.

Ces résultats sont accord avec l'étude de Jimmy Dombrey (2013) , qui ont montré que la plupart des médecins avaient déjà été confortés a une demande pour hypofertilité.

4.9 La stratégie utilisée par les gynécologues pour l'exploration d'un problème de l'infertilité au cours d'une consultation.

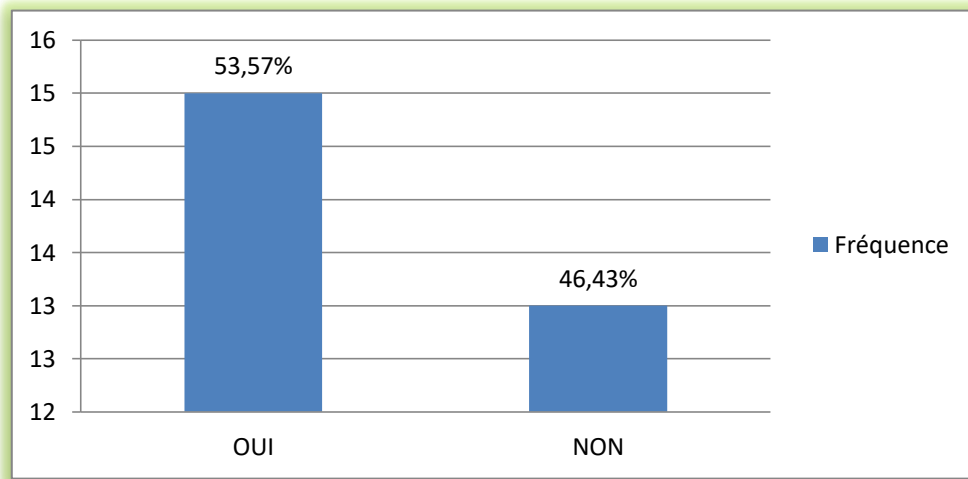


**Figure 4.9 :** L'exploration de trouble de l'infertilité chez le patient au cours d'une consultation.

67% des gynécologues se lançaient directement dans l'exploration de ce trouble.

Nos résultats corroborent avec ceux trouvés par Jimmy Dombrey (2013) .

#### 4.10 Convocations des patients pour une consultation bien spécifique

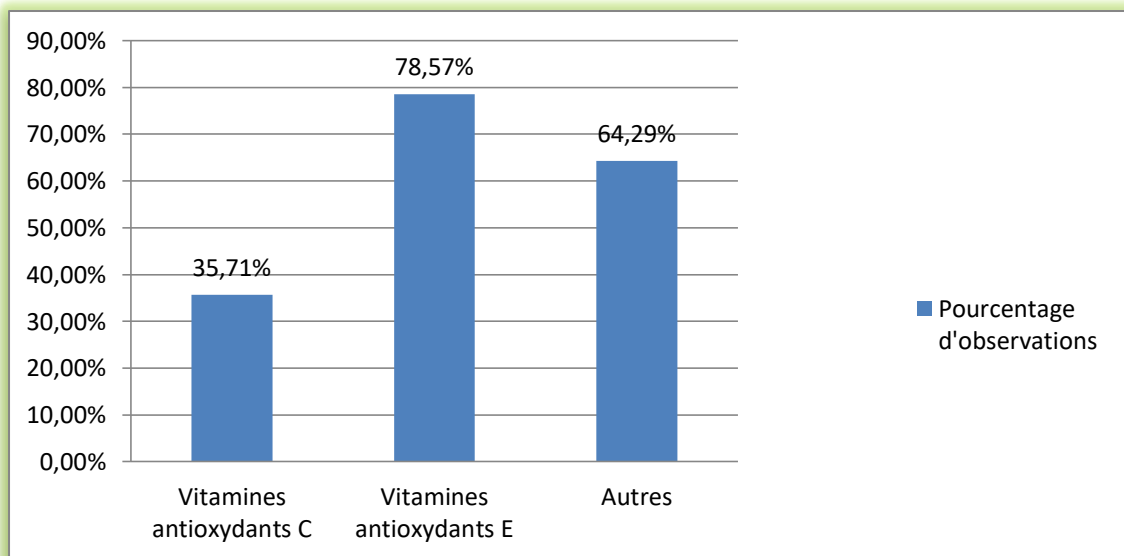


**Figure 4.10 :** Fréquence des convocations des patients pour une consultation bien spécifique.

Une consultation spécifiques étaient programmé pour suivre cette exploration ou tout simplement l'initier dans 54% .

Nos résultats rapprochant avec ceux trouvés par Jimmy Dombroy (2013) .

#### 4.11 Médicament utilisés en cas de spermogrammes défectueux.



**Figure 4.11 :** Les médicaments les plus couramment utilisés en cas d'un spermogramme défectueux.

79% des gynécologues traitent le spermogramme défectueux par les vitamines antioxydants . 64% par d'autre vitamine le plus citée Zinc .36% par les vitamines C.

La vitamine C (ascorbate) est le principal antioxydant du plasma séminal des hommes fertiles, contribuant jusqu'à 65% de sa capacité antioxydante totale de rupture de chaîne. Concentration d'ascorbate dans le plasma séminal est 10 fois supérieure à celui du plasma sanguin (364 contre 40  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ) (Lewis et al., 1997). Verma et Kanwar(1998) ont démontré la conservation dose-dépendante du sperme motilité par la vitamine C. La motilité était la plus élevée après 6 h incubation dans 800  $\mu\text{mol} / \text{l}$  de vitamine C ( $P < 0,001$ ). Cependant, la réduction de la motilité a été initiée avec des concentrations  $> 1000 \mu\text{mol} / \text{l}$  (Verma et Kanwar, 1998). Cela peut être attribué au fait qu'à des doses plus élevées, la vitamine C peut augmenter paradoxalement la production de ROS en présence de les cations catalytiques tels que le fer.

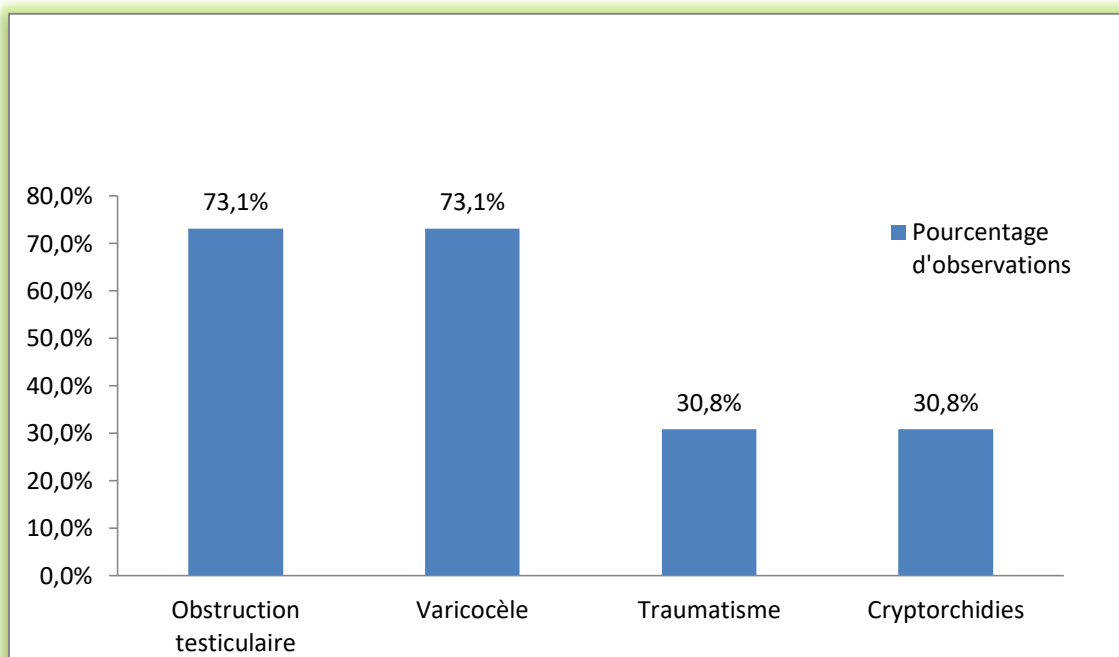
La vitamine E est un antioxydant majeur de rupture de chaîne dans le sperme membranes plasmiques (**Bolle et al., 2002**). Plusieurs in vitro des études ont rapporté son efficacité dans la protection des spermatozoïdes motilité et morphologie. Depuis la vitamine E (10 mmol / l) motilité des spermatozoïdes préservée au maximum en supprimant les lipides la peroxydation (**Aitken et Clarkson, 1988; Aitken et al., 1989**), il semble avoir un effet protecteur dose-dépendant.

Les gynécologues n'ont pas précisé en détail quel était le traitement préconisé, seul un tiers a répondu que la thérapie hormonale en est le traitement le plus utilisé.

Bien que les facteurs masculins contribuent à plus de la moitié de tous les cas d'infertilité, la plupart des hommes infertiles sont décrits comme « idiopathiques oligo / asthénozoospermique » plutôt que diagnostiqué avec précision ; par conséquent, un traitement médical spécifique n'est pas possible. La cause rare mais traitable de l'infertilité masculine est le déficit en gonadotrophine dans lequel le remplacement de la gonadotrophine est très efficace pour induire la spermatogenèse et la fertilité. La thérapie hormonale est une approche logique pour thérapie médicamenteuse empirique étant donné le rôle fondamental de la régulation hormonale dans la spermatogenèse. Cependant, le traitement avec des analogues de la GnRH, des gonadotrophines, des androgènes, des anti-

œstrogènes, des inhibiteurs de l'aromatase, de l'hormone de croissance et les médicaments supprimant la prolactine sont inefficaces chez les hommes stériles non sélectionnés. Traitement prolongé de glucocorticoïdes à forte dose pour l'auto-immunité des spermatozoïdes peut améliorer légèrement les taux de grossesse, mais les risques sont généralement inacceptables comparés avec FIV ou ICSI. Pour ces raisons, les technologies de reproduction modernes, notamment ICSI / FIV, sont devenues de facto traitement empirique standard de l'infertilité masculine, malgré des risques importants mais peu fréquents pour le fœtus et mère. Il reste un potentiel pour les méthodes hormonales pour améliorer la qualité du sperme ou l'ultrastructure dans les sous-groupes des hommes infertiles sont plus sensibles à la manipulation hormonale ou à l'utilisation de nouvelles protéines ou de thérapies ciblées sur les gènes ou approches biochimiques basées sur des mécanismes récepteurs post-hormonaux qui stimulent la spermatogenèse. Comment ça de nouvelles méthodes hormonales se développeront en conjonction avec des technologies ICSI / FIV améliorées ou de clonage, et le rôle potentiel de l'hormonothérapie d'appoint reste à clarifier (**Peter Y.Liu et David J.Handelsman ,2003**)

### 4.12 Les étiologies majeurs qui nécessitent une intervention chirurgicale.

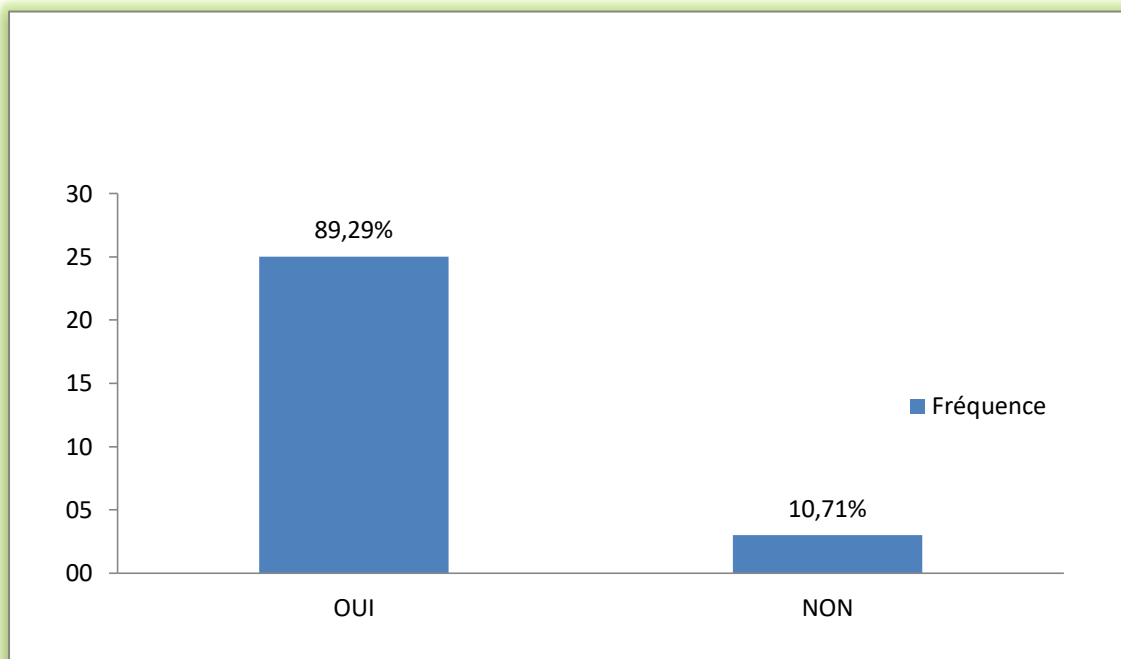


**Figure 4. 12 :** Fréquence des cas nécessitent une intervention chirurgicale.

L'obstruction testiculaire et la varicocèle sont des cas les plus fréquences 73% , traumatisme etcryptorchidies 31% .

Une intervention chirurgicale visant à rétablir la perméabilité des voies génitales peut être proposée dans différents cas de stérilités masculines. La varicocèle, Les adénomes à prolactine, les tumeurs surrenaliennes ou testiculaires sécrétrices d'androgènes ou d'œstrogènes sont traitées chirurgicalement (Chlosser et al., 2007).

**4.13 Thérapeutique essentielles pour un diagnostic des investigation plus profonde de l'infertilité masculine par les gynécologues.**



**Figure4.13 :** Fréquence des cas d'infertilité qui nécessitent des investigations plus profonds.

89% des gynécologues ont dit qu'il y avait des cas d'infertilité qui nécessitent des investigations plus profonds.

Ils ont identifié ces investigations : biopsie testiculaire, biochimie de liquide séminal , bilan biologiques, spermogrammes et spermocytogrammes .

Seulement 17% des gynécologues ont demandé le caryotype.

# Chapitre 05 : Conclusion

## Chapitre 05 : Conclusion

À l'ère moderne, la gestion contemporaine de l'infertilité masculine a subi des changements révolutionnaires avec l'introduction de nouveaux concepts, des tests avancés et interventions thérapeutiques. Comme les gynécologues en exercice sont souvent les premiers médecins à rencontrer un couple infertile, il est essentiel que ces cliniciens soient continuellement mis à jour sur les nouvelles perles et les pièges de la gestion de l'infertilité masculine. Dans notre étude, il semble bien claire que les médecins se basent surtout sur les analyses de routine (spermogramme, spermocytogramme et spermoculture) en raison que ces analyses sont les seul à pratiquer dans les laboratoires d'analyses médicale. En 2010, l'OMS a publié une nouvelle référence des valeurs seuils des paramètres du sperme adoptant une nouvelle méthodologie, ce qui a suscité de nombreux débats. Les valeurs de référence ont a été abaissé par rapport aux normes précédentes, avec une implication clinique directe dans les stratégies de prise de décision. Selon notre étude, les tests spécialisés de la fonction du sperme, tels que l'oxydation du sperme et l'évaluation du stress et de l'intégrité de la chromatine du sperme, n'existent pas en Algérie sauf dans les cliniques d'assistance médicale à la procréation où le test de fragmentation d'ADN est devenu indispensable pour la sélection des spermatozoïdes. Ces test plus spécialisé sont disponibles pour offrir la possibilité de mieux comprendre les dysfonctionnements du sperme dissimulés pendant l'analyse routine du sperme.

À l'échelle d'un couple, le traitement dépend des possibilités techniques de prise en charge, des traitements déjà entrepris, de l'âge des deux partenaires, de la durée de l'infertilité et des facteurs associés d'infertilité masculine. Dans notre étude, le recours à la vitamine E et au Zinc était le traitement le plus utilisé par les gynécologues. 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.

En Algérie, la spécialité d'andrologie n'existe pas ni en sa qualité de formation ni en sa qualité de pratique. Les couples infertiles font toujours recours aux cabinets de gynécologie obstétrique.

Le conseil génétique représente aujourd'hui une étape indispensable du bilan d'une infertilité

# Références Bibliographiques

## Références Bibliographiques

Agarwal A, et al. Major protein alterations in spermatozoa from infertile men with unilateral varicocele. *ReprodBiolEndocrinol.* 2015;13:8.

Agarwal A, et al. Major protein alterations in spermatozoa from infertile men with unilateral varicocele. *ReprodBiolEndocrinol.* 2015;13:8.

Agarwal A, et al. Proteomic signatures of infertile men with clinical varicocele and their validation studies reveal mitochondrial dysfunction leading to infertility. *Asian J Androl.* 2016;18(2):282–91.

Agarwal A, et al. Spermatozoa protein profiles in cryobanked semen samples from testicular cancer patients before treatment. *FertilSteril.* 2015;104(3):e260.

Aitken RJ, Clarkson JS 1988 Significance of reactiveoxygenspecies and antioxidants in defining the efficacy of sperm preparation techniques. *Journal of Andrology* 9, 367–376.

Alvarez Sedo C, RaweVY, Chemes HE. Acrosomal biogenesis in human globozoospermia: immunocytochemical, ultrastructural and proteomic studies. *Hum Reprod.* 2012;27(7):1912–21.

Amaral A, et al. The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):40–62.

Askari HA, Check JH, Peymer N et al. 1994 Effect of naturalantioxidantstocopherol and ascorbicacids in maintenance of spermactivityduringfreeze–thawprocess. *Archives of Andrology* 33, 11–15.

BelardinLB, et al. Alterations in the proliferative/apoptotic equilibrium in semen of adolescents with varicocele. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(12):1657–64.

Bolle P, Evandri MG, Saso L 2002 The controversial efficacy of vitamin E for human male infertility. *Contraception* 65, 313–315.

Bourcigaux N, Christin-Maître S. Dosages hormonaux chez l'homme infertile. *GynécologieObstétriqueFertil.* 2008;36(5):551-6.

Bracewell-Milnes T, et al. Metabolomics as a tool to identify biomarkers to predict and improve outcomes in reproductive medicine: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):723–36.

Cao X, et al. Proteomic profile of human spermatozoa in healthy and asthenozoospermic individuals. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):16.

ChowdaryHT, Agarwal A. Role of metabolomic analysis of biomarkers in the management of male infertility AU – Deepinder, Fnu. *Expert Rev Mol Diagn.* 2007;7(4):351–8.

CritserJK, Huse-Benda AR, Aaker DV et al. 1988 Cryopreservation of human spermatozoa. III. The effect of cryoprotectants on motility. *Fertility and Sterility* 50, 314–320.

Delle Piane L, et al. Metabolomics in reproductive medicine: general principles and applications to the study of gametes, embryos and follicular fluid. *J Reprod Biotechnol Fertil.* 2011;2(1): 14–28.

Dias TR, et al. New insights on the mechanisms affecting fertility in men with non-seminoma testicular cancer before cancer therapy. *World J Mens Health.* 2018;36:e50.

Disponiblesur:<http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/prise-en-charge-de-linfertilité-masculine.html>

Drabovich AP, et al. Differential diagnosis of azoospermia with proteomic biomarkers ECM1 and TEX101 quantified in seminal plasma. *SciTransl Med.* 2013;5(212):212ra160.

El-Hamzaoui SA, Dikoumba A. Spermogramme et spermocytogramme. *Rev Fr Lab.*2005;369:29-34.

Ellis DI, et al. Metabolic fingerprinting as a diagnostic tool. *Pharmacogenomics.* 2007;8(9):1243-66.

Fabié-Boulard A, Fabre G, Gangloff D, Grolleau J-L, Chavoïn J-P. Gynécomastie EMC. Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique.2006:1-7(45-668-D)

FarielloRM, et al. Effect of smoking on the functional aspects of sperm and seminal plasma protein profiles in patients with varicocele. *Hum Reprod.* 2012;27(11):3140-9.

Freour T, Delvigne A, Barrière P. L'exploration de l'homme du couple infécond. *Journal de GynécolObstBiolReprod*2010; 39: 45-52

G. DISCAMPS. La spermoculture. *Revue Française des Laboratoires.*1995;278:61-62

Garcia-Legname M, Cordonnier J-L, Eschwege P, Foliguet B, Ayav C, Hubert J. À la recherche du spermatozoïde chirurgical : doit-on effectuer une biopsie testiculaire systématique ? *Progrès en urologie.*2013;23:58-65

Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R.D. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology - Wiley Online Library.*2017;5:845-62

Hassan MAM, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *FertilSteril.*2003;79:1520-7.

Herwig R, et al. Proteomic analysis of seminal plasma from infertile patients with oligoasthenoteratozoospermia due to oxidative stress and comparison with fertile volunteers. *FertilSteril*. 2013;100(2):355–366.e2.

Hetherington L, et al. Deficiency in outer dense fiber 1 is a marker and potential driver of idiopathic male infertility. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(12):3685–93.

Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update*. 2007;13(3):209–23.

Hsieh MH, Hollander A, Lamb DJ, TurekPJ. The Genetic and Phenotypic Basis of Infertility in Men with Pediatric Urologic Disorders. *Urology*. 2010;76(1):25–31.

Huyghe E, Izard V, Rigot J-M, Pariente J-L, Tostain J. Évaluation de l'homme infertile : recommandationsAFU 2007. *Prog En Urol*. 2008;18(2):95–101.

Jacques Y et al. Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration Janvier-Février 2016 VOL 80 MCED.

Jodar M, Soler-Ventura A, Oliva R. Semen proteomics and male infertility. *J Proteome*. 2017;162:125–34.

Kiran Singh ,Rajender Singh. *Male Infertility: Understanding, Causes and Treatment* Springer Nature Singapore Pte Ltd.( 2017)

Lewis SE, Sterling ES, Young IS et al. 1997 Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility* 67, 142–147.

LindonJC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data AU – Nicholson, J. K. *Xenobiotica*. 1999;29(11):1181–9.

liu X, et al. In-depth quantitative proteome analysis of seminal plasma from men with oligoasthenozoospermia and normozoospermia. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(4):467–79.

Martinez-Heredia J, et al. Identification of proteomic differences in asthenozoospermic sperm samples. *Hum Reprod*. 2008;23(4):783–91.

Masson E. Intérêt du dosage d'inhibine B dans l'exploration d'une stérilité masculine grave en vue d'AMP. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*. 2002;17:176-180

Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett*. 2014;230(2):146-56.

N. Bourcigaux, S. Christin-Maître / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 551–556

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.

Oliva R, et al. Methodological advances in sperm proteomics. *Hum Fertil*. 2010;13(4):263–7.

PannerSelvam MK, Agarwal A. Update on the proteomics of male infertility: a systematic review. *Arab J Urol*. 2018;16(1):103–12.

Parte PP, et al. Sperm phosphoproteome profiling by ultra performance liquid chromatography followed by data independent analysis (LC–MSE) reveals altered proteomic signatures in asthenozoospermia. *J Proteome*. 2012;75(18):5861–71.

Peter Y.Liu and David J.Handelsman 2003 The present and future state of hormonal treatment for male infertility *Human Reproduction Update*, Vol.9, No.1 pp. 9±23.

Prise en charge de l'infertilité masculine | Urofrance [cité 24 juill 2017].  
Disponible

Prise en charge de l'infertilité masculine | Urofrance [cité 24 juill 2017].

Ravel C, Berthaut I, Siffroi J-P. Infertilités masculines. Encly. Med Chir, 10-032-E-10,2014. Endocrinol-Nutrition

Robin G, Boitrelle F, Leroy X, Peers MC, Marcelli F, Rigot JM, Mitchell V. Bilan d'une azoospermie et évaluation histologique de la spermatogénèse. *Annales de Pathologie*. 2010;30(30):182-95.

Samanta L, et al. Proteomic signatures of sperm mitochondria in varicocele: clinical utility as biomarkers of varicocele associated infertility. *J Urol*. 2018;200(2):414-22.

Samanta L, et al. The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):41.

Schlosser J, Nakib I, Carre Pigeon F, Staerman F. Male infertility: definition and pathophysiology. *Ann Urol (Paris)* 2007; 41: 127-33.

Sepaniak S, Forges T, Fontaine B, Gerard H, Foliguet B, Guillet-May F, et al. Impact négatif du tabac sur la fertilité masculine : des spermatozoïdes à la descendance. *Journal de Gynécologie Obst Biol Reprod*. 2004;33:384-390

Sermondade N, Sifer C. Observation des spermatozoïdes au fort grossissement (MSOME) : y a-t-il un consensus ? *Gynécologie Obstétrique; Fertilité* 2011;39:309-314

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.

Siva AB, et al. Proteomics-based study on asthenozoospermia: differential expression of proteasome alpha complex. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(7):452-62.

sur:<http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/basebibliographique/article/html/prise-en-charge-de-linfertilite-masculine.html>

Takahashi N, Robert P, Bernard F. Imaging of the Seminal Vesicle and Vas Deferens. *RadioGraphics* 2009; 29:1105–1121

Trouillas J, Delgrange E, Jouanneau E, Maiter D, Guigard MP, Donckier J, et al. Le prolactinome de l'homme : caractères cliniques et histologiques. *Annal Endocrinol.* 2008;61:253

Verma A, Kanwar KC 1998 Humansperm motility and lipidperoxidation in different ascorbic acid concentrations: an in vitro analysis. *Andrologia* 30, 325–329.

WHO | WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. 2010

Yamakawa K, et al. Comparative analysis of interindividual variations in the seminal plasma proteome of fertile men with identification of potential markers for azoospermia in infertile patients. *J Androl.* 2007;28(6):858–65.

Young J. Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration MCED. 2016;80:29-36.

Zylbersztejn DS, et al. Proteomic analysis of seminal plasma in adolescents with and without varicocele. *FertilSteril.* 2013;99(1):92–8.

# Annexes

## Stratégie suivie devant un homme infertile

1- quelle est la premier démarche devant un homme infertile ?

- Interrogatoire .....
- Bilan hormonal.....
- Investigation du liquide séminal .....

2- Au cours de la consultation pour infertilité, quels sont les éléments capitaux que vous recherchez à l'interrogatoire ?.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3- Selon vous, dans un couple sexuellement actif n'utilisant pas de contraception, au bout de combien de temps sans grossesse peut-on évoquer la notion d'infertilité ?

- 3 à 6 mois.....
- 7 à 10 mois.....
- 11 à 14 mois.....
- plus de 15 mois.....

4- Connaissez-vous le pourcentage de couples infertiles dans la population générale ?

- moins de 5 %.....
- 5 à 10 %.....
- 10 à 15 %.....
- plus de 15 %.....

5- Connaissez-vous la fréquence des étiologies masculines au sein des couples infertiles ?

- 10 à 15 % .....
- 15 à 25 % .....
- 25 à 40 % .....
- plus de 40 %.....

Et la fréquence des étiologies mixtes ?

- 10 à 20 %.....
- 30 à 40 %.....
- 40 à 50 %.....
- plus de 50%.....

6- Parmi les éléments ci-dessous, quels sont pour vous les 3 facteurs de risques principaux d'infertilité masculine ?

- Age- Cryptorchidie
- Epididymite- MST
- ATCD de cancer testiculaire - Torsion testiculaire
- Cure de hernie inguinale - Varicocèle
- Malformation congénitale type hypospadias - Orchite ourlienne
- Tuberculose congénitale - Sinusite et bronchite chronique
- Exposition à la chaleur - Intoxication type drogues, cannabis
- Traitement médicamenteux - Troubles de la puberté
- Troubles sexuels

7-Examinez-vous vos patients sur le plan uro-génital ?

- Oui...
- Non.....

si oui :

- Systématiquement.....
- en fonction des points d'appel de l'interrogatoire.....
- rarement.....

- Quels sont les éléments cliniques que vous recherchez ?.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

8- Avez-vous déjà été confronté à une demande pour hypofertilité ?

- Oui.....
- Non.....

9-Quand un homme vous interpelle pour un problème d'infertilité au cours d'une consultation:

- Vous vous lancez directement dans l'exploration de ce trouble ?

- Oui.....
- Non.....

- Convoquez-vous le patient pour réaliser une consultation bien spécifique ?

- Oui.....
- Non.....

- et si oui, combien de temps y consacrez vous ?

.....  
.....

10-dans le cas d'un spermogramme défectueux quel est le traitement préconisé ?

- Vitamines antioxydants C .....
- Vitamines antioxydants E.....
- Autres.....

Si autres préciser ?.....

.....  
.....  
.....

11-Dans le cas d'un bilan hormonal anormale quel est le traitement préconisé ?

.....  
.....  
.....  
.....

12-Dans quel (s) cas le patient nécessite une intervention chirurgical ?

- Obstruction testiculaire .....
- Varicocèle .....
- Traumatisme .....
- Cryptorchidies.....

13- est ce qu'il existe des cas d'infertilité qui nécessitent des investigation plus profondes ?

- Oui.....
- Non .....

14- Dans le cas "oui" quelles sont ces investigations ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

