

N° d'Ordre : الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Intitulé du thème :

Les infertilités masculines liées à la COVID-19 :

Etude de synthèse

Présenté par : Melle Boukhelf Chaima

Melle Boulagna Khadidja

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mme ZAHZEH** Touria (Professeur/UDL/SBA)

Examineur : **Mme BENDAHMANE** Malika (Professeur/UDL/SBA)

Examineur : **Mr MAI** Hichem A (M.C.B/UDL/SBA)

Promoteur : **Mr BENALIA** Abdelkrim (M.C.B/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

بِسْمِ اللَّهِ

الرَّحْمَنِ

الرَّحِيمِ



Remerciements

« Louange à Allah qui nous a guidés à ceci. Nous n'aurions pas été guidés, si Allah ne nous avait pas guidés »

[Sourate 7. Al Araf verset 43]

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à mon encadreur Mr. BENALIA. A pour m'avoir dirigé tout au long de la réalisation de ce travail Ses orientations, sa disponibilité constante m'ont été d'une précieuse valeur. Je tiens à remercier également les membres de jury, à savoir :
M^{me}Zahzeh T président, M^{me} BENDAHMANE M.examinatrice et Mr Mai H, examinateur, qui d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents qui m'ont guidée durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, ma **mère** qui a été à mes cotés et m'a soutenu durant toute ma vie, et **mon père** qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis, un grand merci à mes parents.

A ma grand-mère

A mes très chères frères :Amine ,Imed,sif el eddin et
fodile

A mes seours :Houda, Souad, Fatiha, Karima ,Nacéra.

A mon binôme : Khadidja et sa famille.

A tout mes amies.



chaima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour à celle qui m'a arrosé d'espairs, qui m'a bien éduqué, à la source d'amour, à la lumière de mes yeux et bonheur de ma vie

ma mère.

A mon support dans la vie qui m'intervient à cette vie, qui m'a beaucoup aidé **mon père.**

A Hamid qui m'avez toujours soutenu tout au long de mes études.

A mes sœurs : Amina, Nacéra et Somia.

A mes frères : Mohamed ,Habib et sa marie et baha el eddine.

Ma tante Aicha et ses filles et à tous les petits de la famille.

A mon binôme pour sa patience et sa compréhension : Chaima et a sa famille.

A mes très chères amies.

khadidja



Résumé

Le nouveau coronavirus, découvert en Chine fin décembre 2019 a causé une pandémie obligeant les systèmes de santé des pays touchés à agir rapidement. Dès janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré la COVID-19 comme une urgence de santé publique internationale. La vitesse de propagation du SARS CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce redoutable virus. La pandémie de COVID-19 a d'importantes conséquences sur le système reproducteur masculin qui peut causer des dommages sur la structure et la fonction testiculaire. Notre étude résume les connaissances virologiques et physiopathologiques actuelles sur l'effet du coronavirus sur la fertilité masculine. Nous avons traité 21 nouvelles études réalisées sur des patients COVID-19 dont la fertilité a été affectée et qui n'avaient pas souffert de l'infertilité auparavant. Les altérations de la fonction reproductrice par le SARS CoV-2 ont été réparties suivant un plan thématique en plusieurs groupes à savoir l'orchite testiculaire, la perturbation hormonale, les anomalies du spermogramme et l'histopathologie testiculaire liées à la COVID-19. Nos résultats ont montré que la COVID-19 peut altérer la fertilité masculine sur tous les plans étudiés. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour révéler les effets et les mécanismes exacts par lesquels la pandémie de COVID-19 peut affecter les paramètres de la fertilité masculine.

Mots- clés : COVID-19,SARS CoV-2,testicule, altération, fertilité masculine.

Abstract

The new emerged coronavirus, discovered in China, end of December 2019, caused a pandemic that forced the affected countries health systems to act quickly. As early as January 2020, the World Health Organization declared COVID-19 an international public health emergency. The spread rate of SARS CoV-2 led scientists around the world to conduct extensive research to better understand and confront this virus. The COVID-19 pandemic has a significant impact on the male reproductive system, which can cause damage on testicular structure and function. Our study summarizes the current virological and physiopathological knowledge on the effect of coronavirus on male fertility. We processed 21 new studies on COVID-19 patients whose fertility was affected and who had not previously suffered from infertility. The impacts of the virus on the reproductive function were classified thematically into several groups: testicular orchitis, hormonal disturbance, spermogram abnormalities and testicular histopathology related to COVID-19. Our results showed that COVID-19 can affect male fertility at all the studied levels. Further researchs are needed to reveal the exact effects and mechanisms by which the COVID-19 pandemic can affect male fertility parameters.

Keywords: COVID-19, SARS CoV-2, testicle, alteration, fertility

الملخص

تم اكتشاف فيروس كورونا الجديد بالصين في نهاية ديسمبر 2019 مما أدى إلى حدوث جائحة ، التي أجبرت أنظمة الصحية في البلدان المتضررة على التحرك بسرعة. في يناير 2020 ، أعلنت منظمة الصحة العالمية أن الكوفيد 19 يمثل حالة طوارئ دولية للصحة العامة ، وقد دفعت سرعة انتشار كورونا سارس 2 العلماء في جميع أنحاء العالم إلى إجراء الكثير من الأبحاث لفهم هذا الأمر الهائل ومواجهته بشكل أفضل الفيروس.

لوباء كورونا عواقب وخيمة على الجهاز التناسلي الذكري حيث يمكن أن يتسبب في تلف خلايا الخصية ووظائفها. تلخص دراستنا المعرفة الفيروسيّة الحالية لفيروس كورونا على خصوبة الذكور ، واستخدمنا 21 مقالة شملت مرضى كوفيد19 الذين تأثرت خصوبتهم بحيث لم يكونوا يعانون العقم مسبقا .

أظهرت الدراسة أن تغير الوظيفة الإنجابية تم تقسيمها إلى عدة مجموعات ، التهاب الخصية في الخصية وتأثير مرض كوفيد 19 على التنظيم الهرموني ، والعلاقة بين كوفيد 19 ومخطط السائل المنوي وأخيراً تشريح الخصية. هناك حاجة إلى مزيد من البحث للكشف عن الآثار والآليات الدقيقة التي قد يؤثر بها جائحة كوفيد على معايير خصوبة الذكور.

الكلمات المفتاحية: كوفيد19، كورونا سارس 2، خصية ،تخريب، خصوبة.

Sommaire

Remerciement	
Dédicaces	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1

Chapitre 01 : physiologie et physiopathologie de la fonction reproductrice masculine

I.	Définition de l'infertilité.....	2
II.	Définition de l'infertilité masculine	2
III.	Les types de l'infertilité.....	2
III.1	Infertilité primaire	2
III.2	Infertilité secondaire.....	2
IV.	Étiologie de l'infertilité masculine.....	3
IV.1	Causes pré- testiculaires	3
IV.1.1	hypogonadotropes congénitaux (HHC).....	3
IV.1.2	Hypogonadismes hypogonadotropes acquis (HHA).....	4
IV.2	Causes testiculaires	4
IV.2.1	Le cancer du testicule	5
IV.2.2	L'hypospadias	6
IV.2.3	La cryptorchidie	6
IV.2.4	Une varicocèle	7
IV.2.5	Les Anomalies chromosomiques	8
IV.3	Causes post-testiculaires.....	10
V.	Anatomie et histologie du testicule	10
V.1	Structure anatomique	10
V.2	Structure histologique	11
VI.	Fonction testiculaire	13

VI.1	Fonction endocrine	13
VI.2	La fonction exocrine	13
VII.	Régulation hormonale.....	14
VIII.	Exploration de la fonction de reproduction masculine	16
VIII.1	Spermogramme.....	16
VIII.1.1	Les anomalies de la quantité du volume spermatique.....	16
VIII.1.2	Les anomalies du nombre de spermatozoïdes	17
VIII.2	Analyse biochimique de liquide séminal	18
VIII.2.1	Fructose	18
VIII.2.2	Zinc	18
VIII.2.3	L'antigène spécifique de la prostate (PSA)	18
VIII.3	ADN de spermatozoïde	18
IX.	Les facteurs de risque de l'infertilité masculine	19
IX.1	L'âge	19
IX.2	Exposition au produits toxiques	20
IX.2.1	Perturbateurs endocriniens.....	20
IX.2.2	Chaleur	20
IX.2.3	Tabac	21
IX.2.4	L'alcool et diverses drogues	21
IX.2.5	Médicaments.....	21
IX.2.6	Les radiations ionisantes et les ondes.....	22
IX.3	Le Surpoids	22
IX.4	Les troubles du Sommeil	22
IX.5	Le Stress	22
IX.6	Facteurs vasculaires.....	22
IX.7	Facteurs nutritionnels	23
IX.8	Les antécédents familiaux.....	23
IX.9	Facteurs infectieux	23
X.	Relation entre infertilité masculine et COVID- 19	24

Chapitre 02: physiopathologie de la COVID-19

I.	Le SARS COV -2.....	26
II.	Signification.....	26
III.	Structure du virus	26
IV.	Cycle viral.....	29
IV.1	Transmission	29
IV.1.1	Transmission directe	29
IV.1.2	Transmission indirecte	29
IV.1.3	Autres voies de transmission	29
IV.2	Pénétration du virus dans la cellule hôte	30
IV.2.1	La fixation.....	30
IV.2.2	Le clivage	30
IV.3	Cycle de réplication.....	30
IV.4	Mutation.....	31
IV.5	Incubation:.....	31
V.	Les cellules cibles	32
V.1	ACE pulmonaire	33
V.2	ACE testiculaire.....	33
VI.	Physiopathologie de l'infection au COVID-19	34
VI.1	Atteinte des voies respiratoires	35
VI.2	Atteintes testiculaires	37
VI.3	Atteinte cardiovasculaire	37
VI.4	Atteinte hépatique	38
VI.5	Atteinte rénale	38
VI.6	Atteinte cérébrale	39
VI.7	Le système immunitaire.....	39
VI.8	Atteintes gastro-intestinales.....	40

Chapitre 03:matériels et méthodes

I.	Matériels et méthodes.....	42
----	----------------------------	----

I.1	Objectif.....	42
I.2	Collecte des données.....	42
I.3	Critères d'inclusion.....	42
I.4	Critères d'exclusion	42
I.5	Analyse des données	42

Chapitre 04: résultats et discussions

I.	Résultats et discussions	43
I.1	Présentation des données.....	43
I.2	Relation COVID-19 et l'orchite	44
I.3	Relation COVID-19 et profil hormonal	47
I.4	Histopathologie.....	48
I.5	Spermogramme.....	51
	Bibliographie.....	55
	Bibionet.....	60
	Conclusion	

Listes des figures

Figure 1: la cryptorchidie	6
Figure 2: la varicocèle	7
Figure 3: la microdélétions des régions AZF du Chromosome Y humain	9
Figure 4: structure anatomique du testicule	11
Figure 5: coupe histologique du testicule montrant des sections de tubes séminifères et un espace interstitiel occupé par des amas de cellules de Leydig.....	14
Figure 6: Contrôle neuroendocrinien des fonctions testiculaires.....	15
Figure 7: Coronavirus en microscopie électronique.....	27
Figure 8 : Structure du génome des coronavirus, exemple du SARS-CoV.....	28
Figure 9: Protéines de surface du virus SARS-Cov -2.....	29
Figure 10: Représentation schématique de la fixation de la protéine S au récepteur ACE 2 après l'infection au SARS CoV-2.....	32
Figure 11: la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.....	33
Figure 12: observation en microscopie électronique en transmission des particules virales dopées ressemblant au virus Corona	34
Figure 13: Modifications pathologiques des poumons à partir d'échantillons d'autopsie de patients atteints de COVID-19.....	36
Figure 14: Modifications pathologiques des poumons à partir d'échantillons d'autopsie de patients atteints de COVID-19.....	36
Figure 15 : coupe histologique montrant des lymphocytes T (CD3+) et des macrophages (CD68) dans l'interstitium des échantillons testiculaires COVID-19.....	47
Figure 16: Observation microscopique montrant une sclérose occasionnelle avec une expression immunofluorescente élevée de l'ACE-2, H&E (G x 20).....	49

Figure 17: Coupes histologiques et ultrastructurales des testicules à partir d'autopsies d'un patient COVID- 19, H&E (G×40).....	50
Figure 18: Coupe histologique représentant un œdème interstitiel (représenté par une étoile) dans les échantillons des testicules et des épидидymes des patients COVID-19.....	50
Figure 19 : l'effet possible du SARS CoV-2 sur la fonction des principaux types de cellules testiculaires	52

Liste des abréviations

ABP:androgen binding protein	HHC:hypogonadotrope congénital
ACE 2:l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2	HR1:heptard repeat 1
ACTH:adrénocorticotrope	HSV ::virus Herpès Simplex
ANG 1-7:angiotensine 1-7	IgG :l'immunoglobuline G
ANG I:l'angiotensine I	IMC:indice de masse corporelle
ANG II:angiotensine II	IST:infection sexuellement transmissible
AR:récepteur aux androgènes	LH:hormone lutéinisante
BHT :la barrière hémato-testiculaire	MCP1:facteur chimiotactique des monocytes
FMR1:le gène de retard mental lié au X fragile	OMS:l'organisation Mondiale de la Santé
FSH :hormone folliculo-stimulante	RBD:domaines récepteur-grippant
GnRH :gonadolibérine	SARS COV -2:Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
GnRHR:l'hormone de libération des gonadotrophines	TMPRSS2:protéase transmembranaire à sérine 2
HHA:Hypogonadismes hypogonadotropes	



Introduction

Introduction

L'infertilité est une pathologie du système reproductif qui représente un réel problème de santé publique. De nos jours, 10–15 % des couples ont des difficultés à procréer (Rhouma & al, 2018).

Du point de vue étiologique, dans environ 20–30 % des couples, les causes de l'infertilité sont masculines, sont variées et souvent multifactorielles, Des lésions testiculaires, soulève le problème du déclin de la fertilité des hommes. En plus des tumeurs, des variations génétiques, hormonal, environnementales, le mode de vie (médicaments, tabac, alcool,...) et les facteurs psycho-sociaux semblent affecter la fertilité masculine .Elles se traduisent dans 61% des cas par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme (Crausaz & al, 2006).

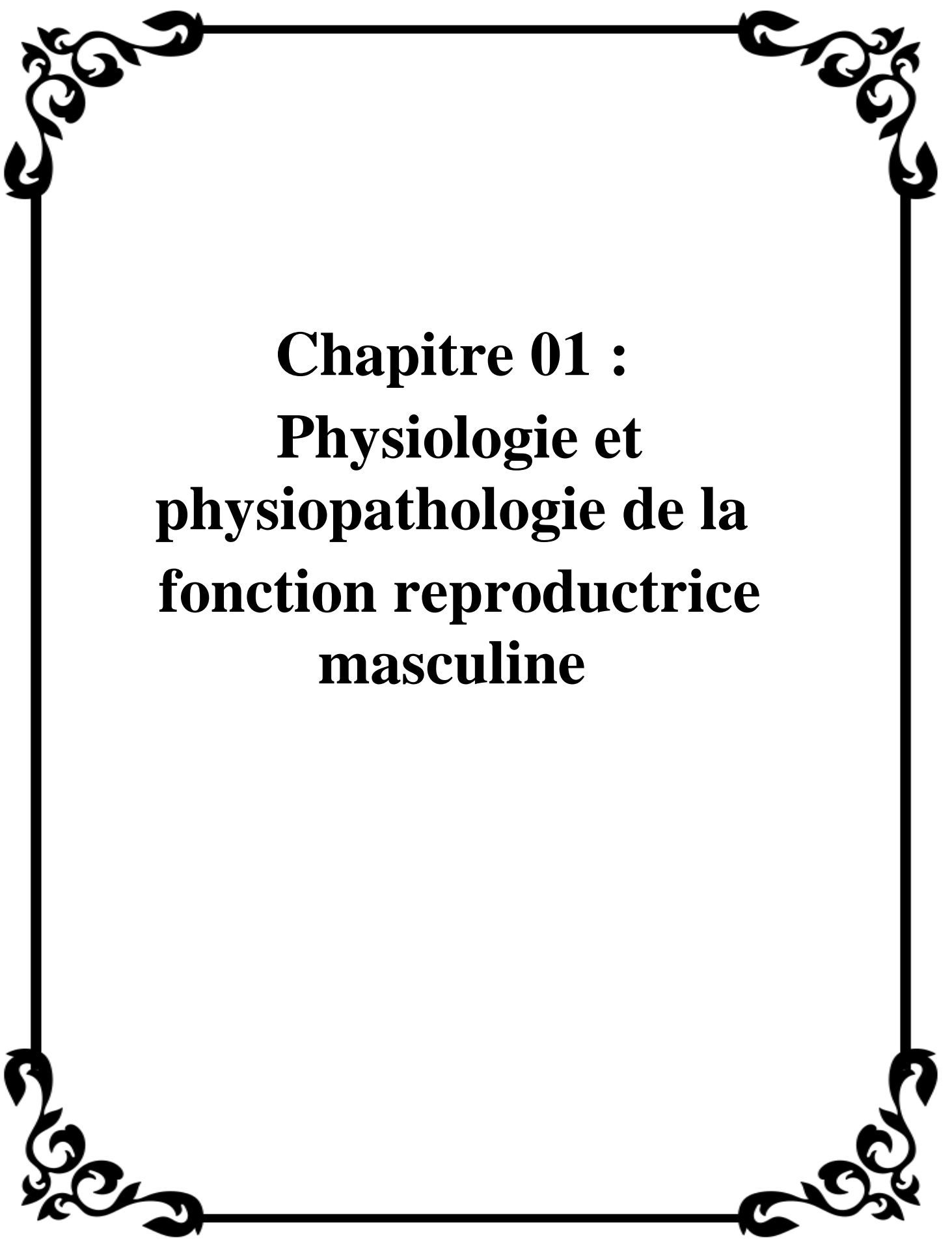
De nombreux virus révélés dangereux pour les testicules et affectent la fertilité masculine ; C'est le cas des affections par le virus Ourlien, le virus Herpès Simplex (HSV), de la grippe et d'autres virus touchant le système respiratoire à savoir le Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 2 (SARS CoV-2) (Fan & al, 2020).

La propagation rapide du SARS CoV-2 a conduit à une pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) à travers le monde. Il est considéré comme une catastrophe majeure au 21^e siècle, créant une crise de santé publique et affectant la population mondiale surtout en manque de thérapies bien ciblées (Moutaouakkil & al, 2020).

L'infection à coronavirus est principalement causée par des dommages aux poumons et au système immunitaire et d'autres systèmes, mais en théorie, de nouvelles infections à coronavirus peuvent également provoquer des dommages testiculaires (Bourgonje & al, 2020).

Cette étude est proposée dans l'optique d'employer les données récemment publiées sur l'infertilité masculine liée à la COVID-19 pour mieux élucider ses aspects et ses mécanismes physiopathologiques.

En premier lieu, nous aborderons la physiologie et la physiopathologie de la fonction reproductrice masculine ,en second lieu , il serait intéressant de traiter la physiopathologie de la COVID-19. En fin, nous présentons une synthèse des informations concernant le lien entre l'infertilité masculine et l'infection à la COVID-19.



Chapitre 01 :
Physiologie et
physiopathologie de la
fonction reproductrice
masculine

I. Définition de l'infertilité

L'infertilité est définie comme étant l'incapacité pour un couple d'engendrer un enfant après un an de relations sexuelles régulières non protégées (S.Mader, 2010). Au niveau mondial Européen que de 8 à 15% des couples sont infertiles.

Une cause de l'infertilité peut être souvent identifiée, mais elle demeurera inconnue dans environs 10 % des cas. Dans environ un tiers des cas, l'infertilité du couple est d'origine masculine et dans un autre tiers d'origine mixte (J. Schlossera, 2007).

II. Définition de l'infertilité masculine

C'est l'incapacité pour un homme d'assurer une procréation du fait d'une défaillance des paramètres spermatiques, ce qui établit de façon significative la différence biologique entre population fertile et infertiles. Les causes d'infertilité masculine sont variées et souvent multifactorielles, se traduisant dans 61 % des cas par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme (J. Schlossera, 2007).

III. Les types de l'infertilité

III.1 Infertilité primaire

L'infertilité est considérée primaire lorsqu'aucune grossesse dans le couple n'a été obtenue avec naissance d'un enfant (Ferrag, 2020).

III.2 Infertilité secondaire

L'infertilité est considérée secondaire lorsque le couple a déjà au moins un enfant, c'est -à - dire quand une grossesse a déjà permis la naissance d'un enfant vivant (Ferrag, 2020).

- **L'hypofertilité** elle se caractérise par une réduction de la fertilité par rapport à la normale; le couple ayant des difficultés pour procréer comparativement à la population générale. Elle se traduit par un allongement du délai de la conception (AROUN & SADOU, 2018).
- **La diminution du pouvoir fécondé** selon l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) est définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports

sexuels non protégés réguliers et leur principale cause se traduit par des problèmes d'excrétion du liquide séminal, l'absence ou de faibles niveaux de spermatozoïdes, ou encore une anomalie au niveau de la forme (morphologie) et du mouvement (motilité) des spermatozoïdes (AROUN & SADOU, 2018).

- **La stérilité** c'est l'absence de survenue d'une grossesse après deux ans de rapports sexuels réguliers sans contraception (Fourcier, 2017). On distingue:

La stérilité primaire lorsqu'il n'y a jamais eu de grossesse pendant au moins deux ans de vie conjugale consommée sans contraception (Fourcier, 2017).

La stérilité secondaire lorsque après une ou plusieurs grossesses, il n'y en a pas après un délai de deux ans au moins (Fourcier, 2017) .

- **L'impuissance** est l'impossibilité de pratiquer l'acte sexuel normal et complet chez l'homme, par défaut d'érection ou par éjaculation précoce (Sankaré, 2005).

IV. Étiologie de l'infertilité masculine

IV.1 Causes pré- testiculaires

L'axe hypothalamo-hypophysaire induit et entretient la spermatogenèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des hormones folliculo-stimulantes (FSH) et les hormones lutéinisantes (LH) . Tout déficit profond en gonadotrophines hypophysaires, quelle qu'en soit la cause puisse à la fois être responsable d'une infertilité par interruption de la production testiculaire de spermatozoïdes et d'une Hypogonadismes Comprenant (Schlosser & al, 2007):

IV.1.1 Hypogonadotropes congénitaux (HHC)

L'hypogonadisme hypothalamo-hypophysaire congénital est un déficit gonadotrope défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. C'est une maladie due à une anomalie de la migration des neurones à gonadolibérine (GnRH), soit à une anomalie du développement antéhypophysaire, soit à des anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamo-hypophysaire (de Roux & al, 2009), permet les causes de HHC :

- HHC normosmique isolé: Mutation de GnRH, mutation de récepteur de l'hormone de libération des gonadotrophines GnRH (Young, 2016).

- Syndrome de Kallman : syndrome de Kallmann, associés à l'anosmie et absence de puberté.
- Hypopituitarisme congénital: "interruption de la tige ...etc" (Young, 2016)

IV.1.2 Hypogonadismes hypogonadotropes acquis (HHA)

Il apparaît avec l'absence totale de sécrétion d'androgènes gonadiques et du cortex surrénalien, et une diminution de la masse musculaire et de la taille des testicules qui reflète une spermatogénèse altérée. Parmi les causes de HHA :

IV.1.2.1 Tumeurs de la région hypothalamo- hypophysaire

- Crâniopharyngiome : Le crâniopharyngiome est une tumeur épithéliale bénigne rare, prenant naissance au niveau de la tige pituitaire ou de l'hypophyse et se développant dans la région sellaire et suprasellaire (Van Effenterre, 2007).
- Adénomes hypophysaires : Les adénomes hypophysaires représentent 10 % des tumeurs intracrâniennes (Hilmani, 2019).
- Gliomes : Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes (Ducray, 2008).

IV.1.2.2 Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires

- Hypophysite : c'est une pathologie rare caractérisée par une augmentation de volume du contenu sellaire (Bonneville, 2012).
- Histiocytose (Young, 2016).

IV.1.2.3 Iatrogéniques et traumatiques

- Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire
- Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique
- Traumatisme crânien (Young, 2016).

IV.2 Causes testiculaires

Le testicule peut être soumis à des lésions traumatiques et ischémiques (J. Schlossera, 2007) :

IV.2.1 Le cancer du testicule

Le cancer du testicule est une maladie relativement rare, représentant environ 1% de tous les cancers chez les hommes. Deux éléments majeurs caractérisent ce cancer : l'âge de survenue, c'est un cancer qui touche surtout le sujet jeune ; et l'excellent pronostic, avec un taux de guérison proche de 90 % voire supérieur (Gori & al, 2005).

Les cancers testiculaires peuvent toucher un testicule, ou les deux. Selon les cellules atteintes, plusieurs types de cancers, possédant des différences marquées au niveau de leur pronostic (en termes de développement de la maladie et du taux de survie) et de leur traitement, sont distingués. Parmi les cancers issus des cellules germinales (95 % des cas), deux types sont généralement décrits :

- **Les tumeurs séminomateuses**, qui représentent 30 à 40 % des cancers du testicule, sont souvent localisées dans le testicule. Elles sont constituées par la prolifération anarchique de cellules dérivées des cellules germinales et présentent un aspect histologique homogène. Ces tumeurs séminomateuses, composées d'un seul contingent séminomateux, se classent en trois catégories : les séminomes typiques ou classiques (80 %) ; les séminomes anaplasiques (10 %), plus agressifs que les précédents ; et les séminomes spermatocytaires (Gori & al, 2005).
- **Les tumeurs non séminomateuses** (tumeurs embryonnaires) représentent 60 à 70 % des tumeurs testiculaires. Elles ne sont localisées au niveau du testicule que dans 30 % des cas uniquement. Plusieurs types histologiques sont regroupés dans ce cadre et peuvent être retrouvés, isolés ou associés, au sein d'une même tumeur. Elles comprennent les carcinomes embryonnaires, les tumeurs du sac vitellin (souvent observées chez les enfants de moins de 5ans), les choriocarcinomes, les tératomes, et les polyembryomes (Gori & al, 2005).
- Un autre type a également été décrit : **les tumeurs mixtes**. Elles sont souvent composées de plusieurs contingents. Ces tumeurs mixtes peuvent également être une fusion de composants séminomateux et non séminomateux (Gori & al, 2005).

IV.2.2 L'hypospadias

Il peut être défini comme un arrêt dans développement normal de l'urètre, du prépuce, et l'aspect ventral du pénis. Il en résulte un large éventail d'anomalies, l'ouverture urétrale se trouvant n'importe où le long de la tige du pénis, dans le scrotum, ou même dans le périnée. Les formes les plus graves d'hypospadias sont associées à la courbure du pénis (Baskin & al, 2001).

IV.2.3 La cryptorchidie

En cas de non descente du testicule dans le scrotum; le testicule cryptorchidie peut se trouver en position intra-abdominale, à l'intérieur du canal inguinal, à son orifice externe ou à la racine de la bourse (Averous, 2004).

L'ectopie testiculaire correspond à une migration en dehors du trajet normal de migration. L'ectopie inguinale superficielle, la plus fréquente, est souvent difficile à différencier à l'examen clinique d'une cryptorchidie inguinale externe (Averous, 2004).

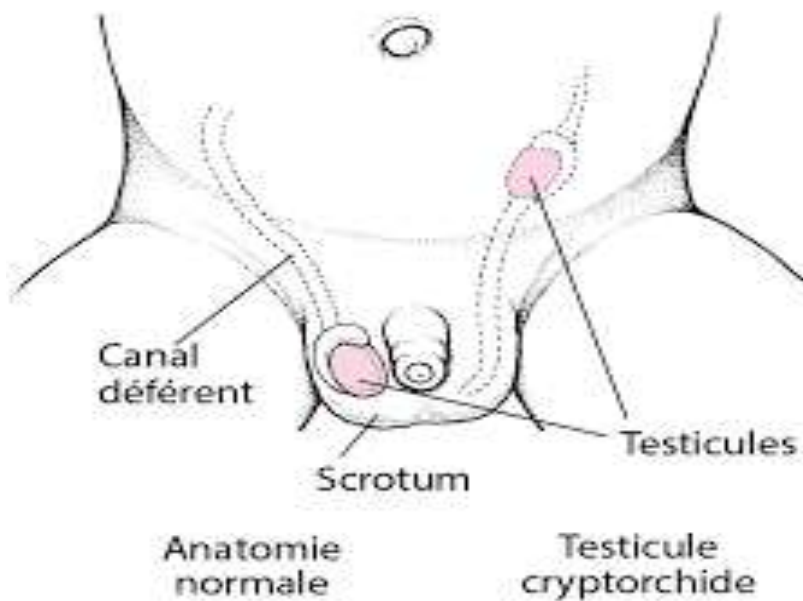


Figure 1:la cryptorchidie @ 1.

IV.2.4 La varicocèle

La varicocèle est la dilatation d'une veine au niveau du cordon spermatique, qui se trouve dans les bourses et entoure chaque testicule. Du fait des spécificités anatomiques, la varicocèle est souvent au niveau du testicule gauche. Elle peut être bilatérale (Berthaut & al, 2015).

Cette anomalie est plus fréquente chez les hommes ayant une infertilité, atteignant 40% chez ceux qui ont une anomalie spermatique au spermogramme. L'association exacte entre réduction de la fertilité masculine et varicocèle n'est pas connue mais des publications de l'OMS (l'organisation mondiale de la santé) indiquent clairement que la varicocèle est associée à des anomalies spermatiques, une diminution du volume testiculaire et une dégradation de la fonction des cellules de Leydig. L'élévation de la température testiculaire et le reflux veineux spermatique semblent jouer un rôle important dans la dysfonction testiculaire occasionnée par la varicocèle. Cependant, la physiopathologie exacte des lésions induites par la varicocèle n'est pas, à ce jour, complètement élucidée (Wagner, 2007).

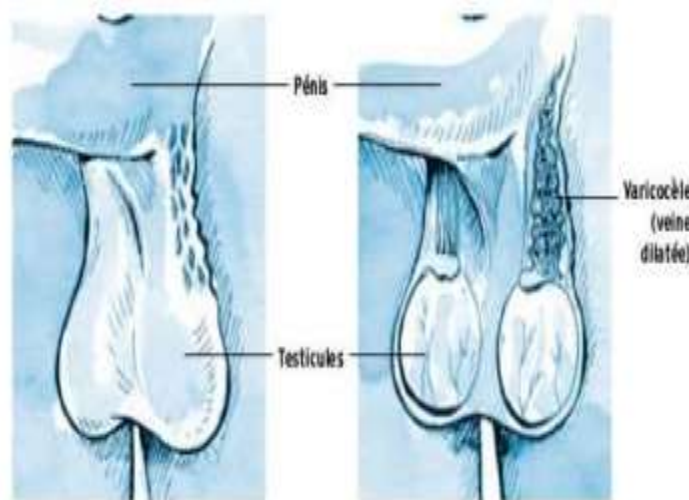


Figure 2: la varicocèle (Berthaut & al, 2015)

D'autres lésions testiculaires comme la torsion du cordon spermatique, pouvant altérer définitivement la fonction exocrine testiculaire. (J. Schlossera, 2007).

IV.2.5 Les Anomalies chromosomiques

Parmi les causes les plus sévères d'infertilité masculine, certaines sont d'origine génétique. Les anomalies chromosomiques de nombre ou de structure impliquant les autosomes ou, le plus souvent, les gonosomes, peuvent être impliquées dans des cas d'infertilité masculine. Le pourcentage d'individus concernés varie entre 2 et 8% et peut atteindre 15% pour les patients azoospermiques soit 10 à 20 fois la fréquence retrouvée dans la population générale (J. Schlossera, 2007).

IV.2.5.1 Syndrome de Klinefelter (47, XXY)

Syndrome de Klinefelter est sûrement la cause chromosomique, voire génétique, d'infertilité masculine la plus fréquente dans la population générale. Ce syndrome est caractérisé par une altération majeure de la spermatogenèse conduisant le plus souvent à une azoospermie (Szerman, 2003).

L'infertilité pourrait être due à :

- une anomalie de la méiose, la formation du complexe synaptonémal de l'X et l'Y dans la vésicule sexuelle pourraient être perturbés par la présence d'un chromosome X surnuméraire.
- la surexpression de gènes sur l'X et/ou l'Y : les gènes de spermatogenèse sont en effet portés, le gène du récepteur aux androgènes (AR), le gène de retard mental lié au X fragile (FMR1) (Vialard & al, 2009).

IV.2.5.2 Les anomalies de structure

Les translocations et les inversions sont les anomalies de structure retrouvées le plus fréquemment chez les patients infertiles (Vialard & al, 2009).

- **La translocation** est définie comme l'échange de matériel génétique entre deux chromosomes non homologues. On en distingue deux types, les translocations réciproques et les translocations robertsonniennes (Vialard & al, 2009).
- **Les inversions chromosomiques** caractérisent le mécanisme de cassure d'un fragment de chromosome suivi de son retournement à 180° et sa réintégration à la même position. Ces inversions vont gêner l'appariement des chromosomes homologues (formation d'une boucle d'inversion) pendant la méiose et sont, comme les translocations, retrouvées plus

fréquemment chez les patients infertiles que dans la population générale (Vialard & al, 2009).

IV.2.5.3 Les microdélétions du chromosome Y

Le chromosome Y est un petit chromosome atteignant une taille d'environ 53 Mb. Il est porteur de 78 gènes principalement impliqués dans la différenciation sexuelle masculine et la spermatogénèse. De fait, le chromosome Y représente une région d'intérêt évidente dans l'étude de facteurs génétiques liés à l'infertilité masculine. L'évolution des technologies a permis de mettre en évidence des délétions invisibles au caryotype dans la région du facteur AZF (Azoospermia Factor). Cette région peut être subdivisée en trois sous-parties, AZFa, AZFb et AZFc (Vialard & al, 2009) .

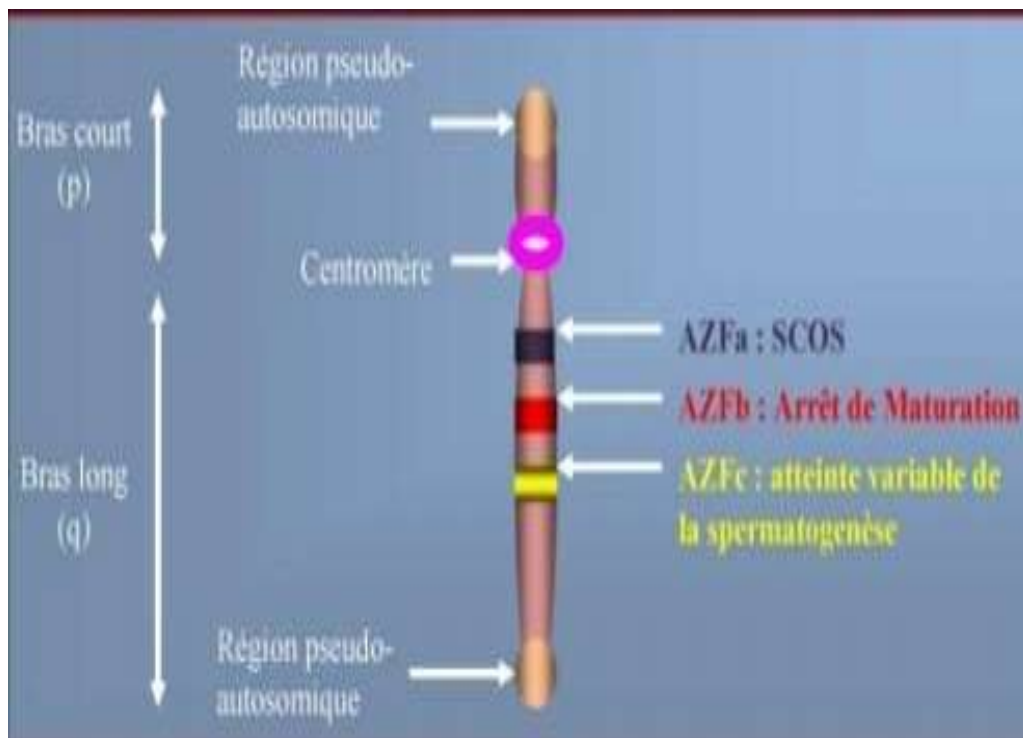


Figure 3: la microdélétion des régions AZF du Chromosome Y humain (AROUN & SADOU, 2018).

IV.3 Causes post-testiculaires

Les causes post-testiculaires sont principalement liées à une obstruction au niveau des voies génitales(les anomalies canales)par exemple l'agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents (ABCD), les infections spermatiques ou des voies génitales, les anomalies de l'éjaculation (hypospadias, éjaculation rétrograde...) et d'autres causes comme: Agénésie vésiculo différentielle bilatérale , le syndrome de persistance des canaux mullériens, le syndrome de Young (J. Schlossera, 2007).

V. Anatomie et histologie du testicule

V.1 Structure anatomique

Les testicules sont deux organes pairs ovoïdes de 5cm de long sur 3cm de large et 2,5cm d'épaisseur; chaque testicule est logé dans une poche revêtue de peau appelée scrotum.

La cavité scrotale communique avec la cavité abdominale par le canal inguinal.

Le testicule, coiffé par l'épididyme, est suspendu dans le sac scrotal par le cordon spermatique qui contient le canal déférent, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et des fibres nerveuses ortho et parasympathiques; il est fixé à la base du scrotum par le ligament scrotal (Dadoune, 2006).

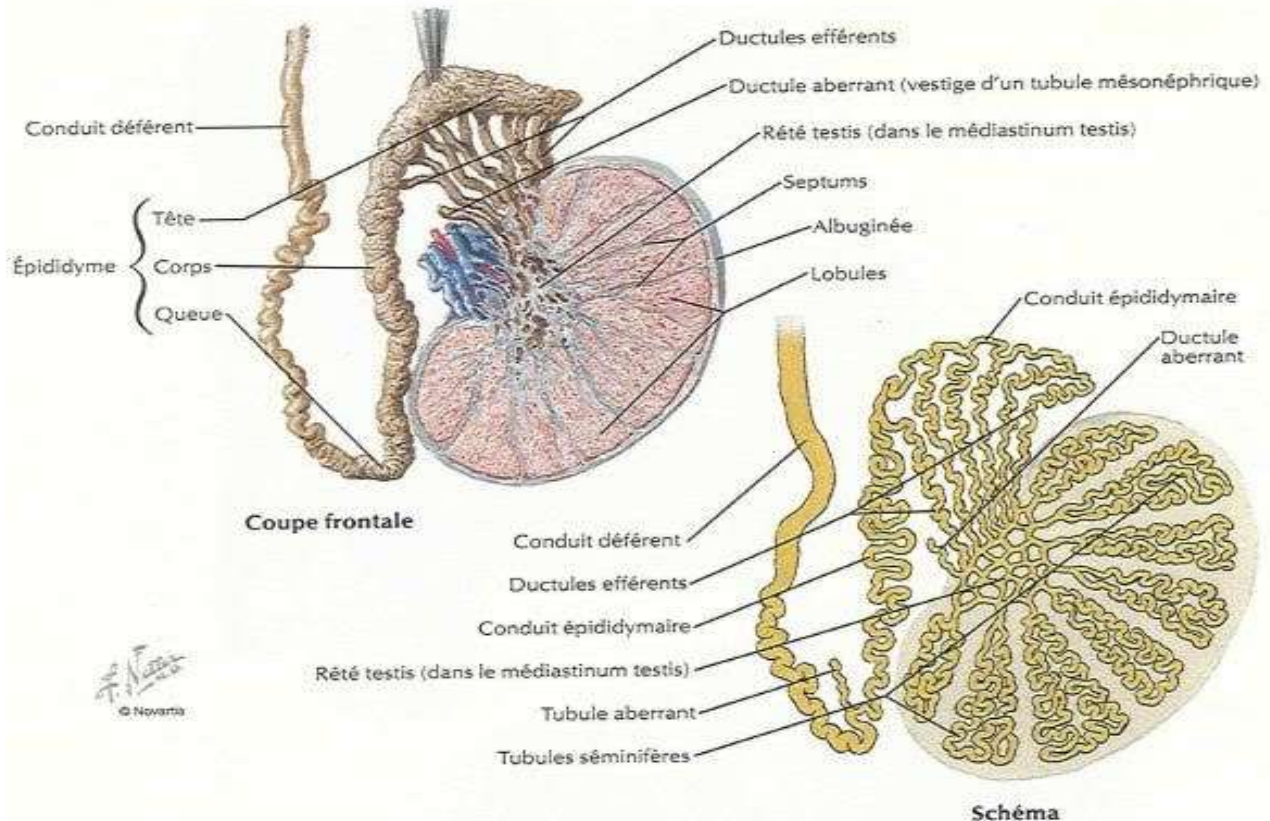


Figure 4: structure anatomique du testicule @2.

V.2 Structure histologique

Le testicule est entouré d'une capsule conjonctive fibreuse (séreuse vaginale viscérale) épaisse et résistante appelée l'albuginée, qui lui donne sa couleur blanche *in vivo*, constituée de trousseaux de fibres de collagène et renferme quelques cellules musculaires lisses. Cette capsule s'épaissit encore au niveau de la coiffe épидидymaire et s'enfonce à l'intérieur du testicule pour former un cône fibreux, le corps d'Highmore, parcouru par un réseau de canalicules, le rête testis. Du corps d'Highmore partent des cloisons conjonctives radiaires, les septa testis, délimitant 200 à 300 lobules testiculaires; chaque lobule testiculaire contient 2 à 4 tubes séminifères très longs et flexueux ; les tubes séminifères (Dadoune, 2006).

Les tubes séminifères sont très flexueux, et ont une longueur 30 cm et 1,5 m et un diamètre de 150 à 300 μm . Ils convergent vers le corps de Highmore où ils s'abouchent dans le rête testis par des segments rectilignes, les tubes droits. Chaque tube séminifère est limité par une paroi propre mince, la gaine pérítubulaire. Cette paroi est formée de dedans en dehors: par la

membrane basale, une ou plusieurs assises de cellules semblables à des fibroblastes, une couche de fibrilles de collagène contact avec la paroi des capillaires sanguins et vaisseaux lymphatiques (Dadoune, 2006).

La paroi du tube séminifère est formée d'un épithélium stratifié comprenant deux types de cellules:

Les cellules germinales

Ces cellules disposées sur 4 à 8 couches, sont successivement, de la périphérie vers la lumière du tube séminifère, les spermatogonies, les spermatocytes de premier ordre ou spermatocytes I, les spermatocytes de deuxième ordre ou spermatocytes II, les spermatides et les spermatozoïdes (Dadoune, 2006).

Les cellules de Sertoli

Cellules hautes s'appuyant sur la membrane basale et atteignant la lumière du tube par leur pôle apical. Elles traversent toute la paroi et elles ont des contours irréguliers avec des expansions et des encoches dans lesquelles se logent les cellules germinales. Elles ont un noyau ovalaire ou triangulaire basal avec un volumineux nucléole (Dadoune, 2006).

Entre les tubes séminifères: un tissu conjonctif lâche très vascularisé au sein duquel sont différenciées des cellules endocrines: **les cellules de Leydig** ; cellules polyédriques de 15 à 20 micromètre de diamètre au noyau arrondi élaborant des hormones stéroïdes.

Les testicules sont suspendus dans le scrotum à l'extrémité du cordon spermatique qui renferme l'artère spermatique, les veines testiculaires et épидидymaires et le canal déférent accompagné de l'artère et des veines différentielles. Au niveau de chaque testicule l'artère spermatique se divise en deux artères testiculaires. Celles-ci donnent naissance à des branches terminales qui parcourent l'albuginée et les cloisons interlobulaires. Les veines testiculaires et épидидymaires se regroupent au pôle dorsal du testicule pour former le plexus pampiniforme étroitement appliqué sur l'artère spermatique. Les vaisseaux lymphatiques suivent le trajet des vaisseaux sanguins (Dadoune, 2006).

Les testicules sont innervés par des rameaux du plexus spermatique. Parmi les terminaisons nerveuses, on distingue des fibres efférentes motrices distribuées à la tunique fibreuse, aux vaisseaux et à la paroi des tubes séminifères et des fibres afférentes sensibles, probablement

impliquées dans la perception de la douleur associée à tout traumatisme testiculaire (Dadoune, 2006).

Les tubes séminifères et les cellules interstitielles sont baignés par le liquide interstitiel qui joue un rôle essentiel dans les interactions cellulaires intra-gonadiques. Le liquide contenu dans les tubes séminifères (liquide tubulaire) assure le transport des spermatozoïdes expulsés dans la lumière. Le liquide du rête testis ne serait qu'une sécrétion tubulaire remaniée, probablement du fait d'échanges avec les veines testiculaires superficielles. Il véhicule un grand nombre de spermatozoïdes immobiles et renferme des protéines et des peptides spécifiques produits par le testicule (Dadoune, 2006).

VI. Fonction testiculaire

Le testicule assure une double fonction :

VI.1 Fonction endocrine

Les espaces inter tubulaires contiennent les cellules de Leydig qui forment la glande interstitielle, support de l'activité endocrine visant à élaborer les diverses hormones testiculaires en particulier les androgènes, qui sont responsables de la différenciation embryonnaire des voies génitales mâles puis de l'apparition des caractères sexuels secondaires et du comportement mâle. Les échanges entre les tubes séminifères (compartiment tubulaire) et les espèces interstitielle (compartiment interstitiel) sont sous le contrôle d'une barrière structurale interposée entre l'épithélium séminal et le sang: la barrière hémato-testiculaire (Dadoune, 2006).

VI.2 La fonction exocrine

La fonction exocrine des testicules est représentée par la spermatogénèse c'est-à-dire la production de spermatozoïdes matures à partir de spermatogonies. C'est un processus lent d'environ 74 jours. Elle commence dans les testicules au début de la puberté jusqu' à la fin de la vie. Elle est effectuée dans les tubes séminifères qui renferment l'épithélium séminal constitué par les éléments de la lignée germinale et les cellules de Sertoli (Dadoune, 2006).

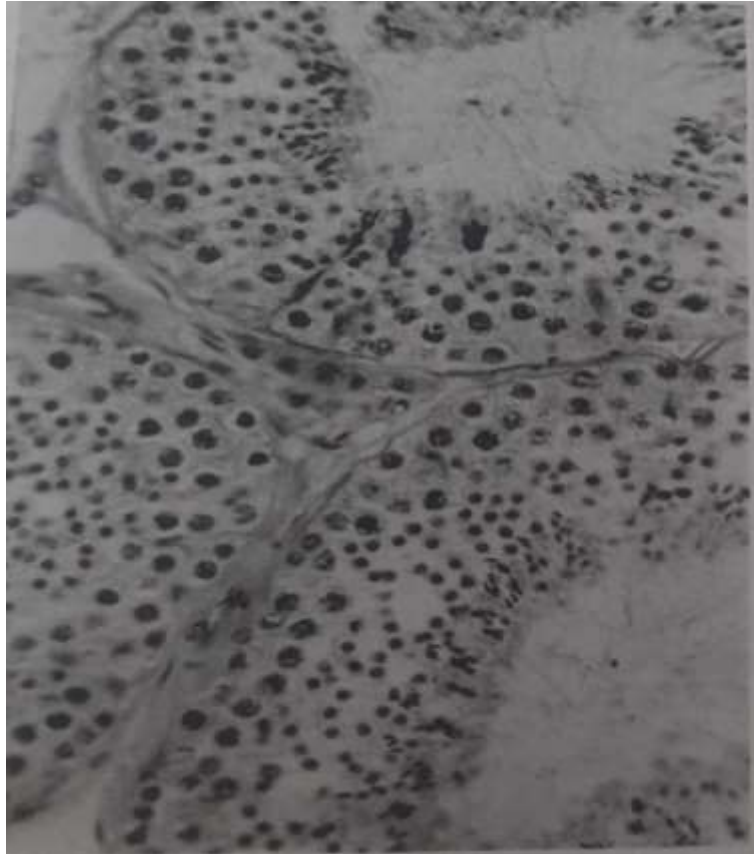


Figure 5: coupe histologique du testicule montrant des sections de tubes séminifères et un espace interstitiel occupé par des amas de cellules de Leydig (Thibault, 2001).

VII. 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 Hypothalamo-Hypophyso-Testiculaire.

L'hypothalamus sécrète la GnRh, qui régit la libération par l'adéno-hypophyse des gonadotrophines FSH, et LH dans le sang. La FSH stimule indirectement la spermatogénèse, dans les testicules en déclenchant la sécrétion de l'androgen binding protein (ABP) par les cellules de Sertoli, le complexe ABP-Testostérone agit sur les cellules germinales et les spermatoocytes 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 stimuler pour qu'elles sécrètent la testostérone qui déclenche la spermatogénèse (complexe ABP-Testostérone).

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

La Testostérone qui inhibe la sécrétion de la 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'adéno-hypophyse (AROUN & SADOU, 2018) .

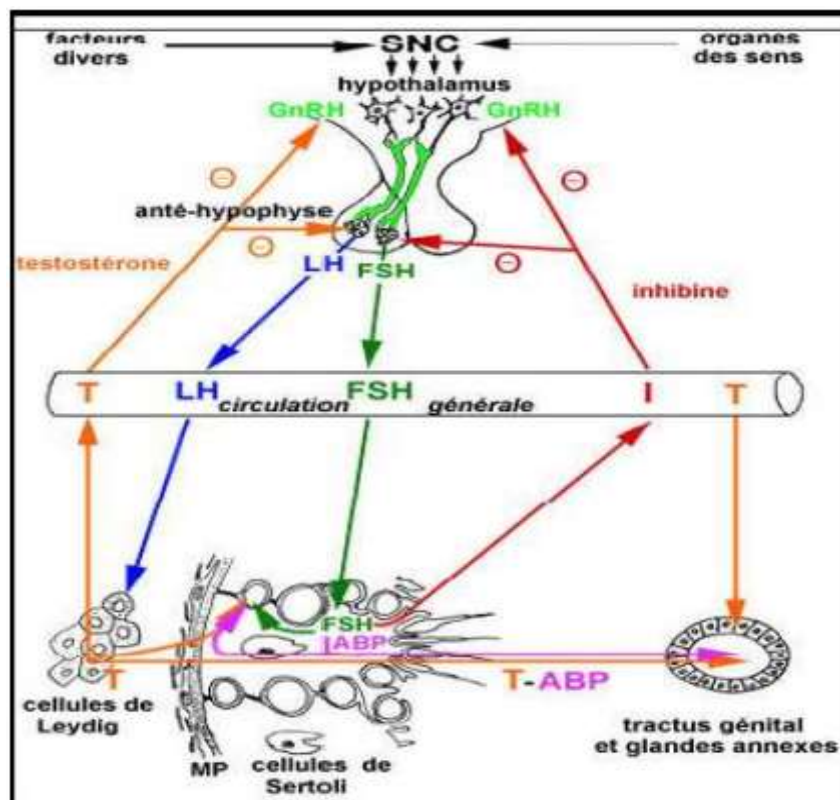


Figure 6:Contrôle neuroendocrinien des fonctions testiculaires (AROUN & SADOU, 2018).

VIII. Exploration de la fonction de reproduction masculine

VIII.1 Spermogramme

C'est un examen étudiée la composition du sperme, Il doit être réalise au laboratoire après 2 a 3 jours d'abstinence, et renseigne sur le nombre et la morphologie des spermatozoïdes (Fourcier, 2017).

Les paramètres analysés sont:

- le volume: normal entre 2 et 5 mL.
- le pH: normal entre 7,2 et 8.
- la numération des spermatozoïdes: normale entre 20 et 250 10^6 par mL.
- la mobilité des spermatozoïdes: normale > 50 %. C'est le paramètre le mieux corrélé à la fertilité; la vitalité: normale > 75 % des spermatozoïdes.
- le pourcentage de formes normales: normale > 50 % (Fourcier, 2017).

VIII.1.1 Les anomalies de la quantité du volume spermatique

VIII.1.1.1 L'azoospermie

Se définit par l'absence de spermatozoïdes recueillis sur au moins deux spermogrammes.

Il existe deux types d'azoospermies :

- L'azoospermie sécrétoire s'il y'a une absence totale de la spermatogenèse.
- L'azoospermie excrétoire si la spermatogenèse est conservée mais les spermatozoïdes ne sont pas excrétés dans le sperme en raison de la présence d'un obstacle au niveau des voies excrétoires (épididyme, canaux déférents, canaux éjaculateurs) ; les lésions peuvent être congénitales ou acquises (Thibault, 2001).

VIII.1.1.2 La cryptozoospermie

Crypto signifie caché, se définit par l'absence de spermatozoïdes observés à l'examen direct d'une goutte de sperme mais à l'opposé de l'azoospermie, une recherche approfondie permet d'en trouver quelques-uns (Fourcier, 2017).

VIII.1.1.3 Oligozoospermie

Elle se définit par une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat inférieur à $20 \cdot 10^6$ par ml; elle est dite sévère si la numération est inférieure à 5 millions par ml (Fourcier, 2017).

VIII.1.1.4 Polyspermie ou Polyzoospermie

Se définit par une numération des spermatozoïdes supérieure à $250 \cdot 10^6$ par ml (Fourcier, 2017).

VIII.1.2 Les anomalies du nombre de spermatozoïdes

VIII.1.2.1 Asthénospermie ou Asthénozoospermie

L'asthénospermie se définit par moins de 50% des spermatozoïdes mobiles une heure après l'éjaculation ou une mobilité des spermatozoïdes fléchant inférieur à 25% et moins de 30% de spermatozoïdes mobiles 3 heures après l'éjaculation (Fourcier, 2017).

L'OMS distingue entre :

- Asthénozoospermie primaire : se définit par moins de 50% de spermatozoïdes sont mobiles (mobilité totale) à la première heure après l'éjaculation ; une mobilité de spermatozoïdes fléchant inférieurs à 25% à la première heure après l'éjaculation.
- Asthénozoospermie secondaire : définit à la quatrième heure après l'éjaculation par une chute de mobilité supérieure à 50% comparativement à la première heure.

VIII.1.2.2 Leucospermie

La numération des leucocytes est supérieure à 1 millions /ml ; elle évoque une infection ou un processus inflammatoire (Fourcier, 2017).

VIII.1.2.3 Tératospermie ou Tératozoospermie

Elle se caractérise par un taux de spermatozoïdes sont normaux morphologiquement inférieur à 15% (Fourcier, 2017).

VIII.2 Analyse biochimique de liquide séminal

La biochimie séminale peut constituer un complément du spermogramme dans le cadre de l'exploration de l'infertilité masculine. Elle permet d'établir une cartographie biochimique et fonctionnelle de l'appareil génital masculin, tout particulièrement lors de l'exploration d'une azoospermie, d'une oligospermie ou d'une asthénospermie mise en évidence lors d'un spermogramme (Rollet, 1999).

VIII.2.1 Fructose

Le fructose ($> 13 \mu\text{mol}/\text{éjaculat}$) est sécrété principalement par les vésicules séminales. Une concentration basse de fructose dans le liquide séminal peut s'observer en cas d'atrophie ou d'hypofonctionnement de l'épithélium des vésicules séminales en rapport avec une possible atteinte inflammatoire (Zorn, 2005).

VIII.2.2 Zinc

Le zinc ($> 2,4 \mu\text{mol}/\text{éjaculat}$) est un marqueur topographiques spécifiques de la prostate protègent les spermatozoïdes contre divers types d'agression (germes, radicaux libres, anticorps).le zinc agit en protecteur vis à vis de la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes lors qu'ils sont mis au contact des germes et des polynucléaires (Rollet, 1999).

VIII.2.3 L'antigène spécifique de la prostate (PSA)

Le PSA est une molécule sécrétée exclusivement par la prostate. Elle existe dans le sperme où elle a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal. Elle est présente dans le sang à la concentration de l'ordre du ng/mL , soit une concentration un million de fois plus faible que sa concentration prostatique (Boissier, 2011).le PSA peut aider dans la distinction entre lésions inflammatoires et celles suspectes de cancer (Zorn, 2005).

VIII.3 ADN de spermatozoïde

L'ADN du gamète mâle, support de l'information génétique à transmettre, est une longue molécule fragile fortement compactée. La chromatine d'un spermatozoïde s'organise en une superposition de boucles d'ADN que sont les super-enroulements (Djebbar, 2020).

L'ADN nucléosomal du spermatozoïde, lié à des histones, se transforme durant la spermatogénèse en une forme spéciale liée à des protéines basique, les protamines. Ce processus

permet au noyau du spermatozoïde de se condenser pour devenir mature. Cette maturation s'achève dans l'épididyme. Lorsque le spermatozoïde pénètre dans l'ovocyte, les protamines se détachent pour être remplacées par des histones et le noyau peut se déployer pour former le pronucléus mâle. La cytométrie en flux à l'acridine orange est une technique objective particulièrement bien adaptée à l'investigation de la structure de la chromatine, tant à l'échelon de chacun des spermatozoïdes, qu'à l'échelon de tout l'éjaculat. Elle permet de tracer les noyaux des cellules jeunes durant toute la spermatogenèse. Elle permet aussi de suivre le processus de maturation des spermatozoïdes durant la traversée de l'épididyme. Elle permet d'identifier des défauts de condensation de la chromatine spermatique ainsi que des troubles de la décondensation de la chromatine, détectables par une épreuve *in vitro*. Ces défauts sont susceptibles de perturber le pouvoir fécondant des spermatozoïdes, même après micro-injection dans l'ovocyte (Lewin, 1990).

IX. Les facteurs de risque de l'infertilité masculine

Le nombre et la qualité des spermatozoïdes sont en déclin dans le monde entier. Bien que notre hygiène de vie, pas toujours propice à la fertilité masculine, résulte en 15% d'infertilité de couples, les hommes restent mal informés des facteurs de risque à l'origine de leur éventuelle infertilité. Mais les hommes restent mal informés des facteurs de risque à l'origine de leur éventuelle infertilité (statistiques sanitaires mondiales. 2015).

IX.1 L'âge

Chez l'homme, l'augmentation de l'âge semble aussi s'accompagner d'une légère diminution de la fertilité. La dégradation de la fertilité chez l'homme n'est pas un processus obligatoire contrairement aux phénomènes d'arrêt brutal des fonctions gonadiques rencontrés chez la femme il n'y a pas des limites physiologiques aux fonctions de reproduction chez l'être masculin.

Cependant, cette fertilité qui apparaît constante et continue semble ne pas rester à son maximum tout au long de la vie d'un homme (Dadoune, 2006).

IX.2 Exposition au produits toxiques

IX.2.1 Perturbateurs endocriniens

Le développement de l'industrie chimique exposerait la population à des substances chimiques à des effets oestrogéniques ou anti-androgéniques. On sait depuis longtemps que les expositions de certaines professions aux pesticides ou aux éthers de glycol (peintres) diminuent la fertilité masculine (Oukas, 2019).

Cependant, on considère que ces molécules auraient des effets sur la fertilité de la population générale à des doses environnementales (Oukas, 2019).

IX.2.1.1 Les métaux lourds

L'exposition humaine aux métaux lourds affectera la qualité de sperme, ont été mises en évidence une diminution de la concentration en spermatozoïdes (oligospermie), une diminution de leur mobilité (asthénospermie) en cas d'exposition au plomb, et une augmentation des anomalies morphologiques des gamètes (téatospermie) en cas d'exposition au cadmium.

L'ensemble de ces perturbations des paramètres spermatiques a été détecté pour des niveaux sanguins circulants jusque-là considérés comme inoffensifs (Oukas, 2019).

IX.2.1.2 Les pesticides

ce sont des substances exogènes qui interfèrent avec la synthèse, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones endogènes qui sont responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et/ou du comportement. Les pesticides sont également appelés produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques. Ils regroupent de nombreuses substances utilisées dans la lutte contre les nuisibles : insecticides, fongicides, herbicides, etc. Environ 1 000 substances actives différentes sont répertoriées et mises sur le marché, soit 100 à 150 groupes chimiques. Et dans leur ensemble entraînent des anomalies (Lefrance, 2018).

IX.2.2 Chaleur

Elle intervient sur le déroulement de la spermatogenèse qui ne s'effectue correctement que dans les testicules en position extra-abdominale. Chez l'homme, la cryptorchidie expose le testicule à une température de 37°C qui inhibe la spermatogenèse. Quand le testicule n'a pas été

replacé dans le scrotum avant la puberté, la spermatogenèse est définitivement abolie. Cependant les cellules de Leydig ne sont pas altérées, de sorte que les patients cryptorchidies peuvent être stériles mais ne présentent pas de modification des caractères sexuels secondaires ni de diminution de la puissance sexuelle. L'abaissement de la température scrotale est principalement déterminé par la situation anatomique au plexus pampiniforme qui constitue un système d'échange de chaleur à contre-courant ayant pour effet d'abaisser de 2 à 4 le sang artériel testiculaire (Dadoune, 2006).

IX.2.3 Tabac

La fumée de cigarette contient plus de 400 composants parmi lesquels, on peut citer le monoxyde de carbone, des alcaloïdes comme la nicotine, des hydrocarbures poly aromatiques, des métaux lourds comme le cadmium.

Ceci explique les anomalies présentes sur les spermogrammes des patients fumeurs. On note une tendance à l'oligospermie et une diminution relative de la vitalité des spermatozoïdes. La mobilité spermatique semble être altérée comme la morphologie des gamètes qui apparaissent microcéphales (Oukas, 2019).

IX.2.4 L'alcool et diverses drogues

La consommation excessive et prolongée de ces types de produits entraîne des perturbations significatives de la fonction de reproduction chez l'homme. L'alcool a des effets néfastes sur la spermatogenèse car il inhibe la synthèse de la testostérone. D'autre part; Diverses drogues, utilisées à titre expérimental chez l'animal, bloquent la spermatogenèse à un stade donné (spermatocytes au stade pachytène anti métabolites, agents alkylants (spermiogenèse) (Oukas, 2019).

IX.2.5 Médicaments

Chez l'homme, les antimétabolites et les agents métabolites, utilisés comme agents anticancéreux ou immunosuppresseurs, peuvent léser définitivement la lignée spermatogénétique (Dadoune, 2006) et peuvent exercer une action à différents niveaux l'aspect qualitatif ou quantitatif du sperme, la libido, l'érection et l'éjaculation (Oukas, 2019).

IX.2.6 Les radiations ionisantes et les ondes

Les rayons x sont depuis longtemps reconnus pour leur impact sur la quantité et la qualité des spermatozoïdes. Ainsi, l'irradiation des organes génitaux peut entraîner une azoospermie temporaire si la dose est comprise entre 2 et 6 Gray. Cette azoospermie devient irréversible si la dose est supérieure à 8 Gy et peut même entraîner des aberrations chromosomiques.

La radiothérapie a elle aussi des effets très délétères sur la spermatogenèse et donc sur la fertilité. D'autres types de rayonnements tels que les téléphonies mobiles, les ultrasons seraient également susceptibles d'influer sur la qualité des spermatozoïdes mais les données restent peu claires (Dadoune, 2006).

IX.3 Le Surpoids

Il existe une relation entre le surpoids et l'infertilité masculine. une masse corporelle (indice de masse corporelle(IMC)) trop faible ou trop élevé est associée à une réduction de la qualité du sperme et donc de la fertilité masculine (Oukas, 2019).

IX.4 Les troubles du Sommeil

Le sommeil fait partie des fonctions vitales de l'organisme. Des troubles du sommeil ou les facteurs causant les troubles du sommeil auraient un impact sur la fertilité masculine (Oukas, 2019).

IX.5 Le Stress

Au niveau sanguin, le stress se traduit par une série de troubles comme la circulation de cortisol dans le flux sanguin, une hormone intervenant dans la gestion du stress. Le cortisol intervient aussi sur nos capacités à procréer. Chez les hommes, le stress peut influencer sur le nombre de spermatozoïdes et leur mobilité (Oukas, 2019).

IX.6 Facteurs vasculaires

Le testicule est très sensible à la privation en sang artériel (ischémie) qui survient au cours de la torsion du cordon spermatique. Une ischémie d'une heure détruit tous les éléments de la lignée germinale (Dadoune, 2006).

IX.7 Facteurs nutritionnels

Un bon déroulement de la spermatogenèse humaine nécessite un apport quantitatif et qualitatif convenable en certains antioxydants (Vitamines E et C, bêta-carotène, sélénium, zinc, etc.), des oméga 3, de la vitamine D, des folates et des aliments à faible teneur en acide gras saturés.

La consommation élevée de caféine et de viande rouge par homme réduit les taux de fécondation de sa partenaire, et la consommation des substances mimant les stéroïdes et mise en cause dans de nombreuses oligospermies.

Ainsi, de nombreux aliments consommés quotidiennement, parmi lesquels figurent des épinards, du chou et du soja contiennent des phyto-stéroïdes à l'origine d'une baisse du nombre de spermatozoïdes (Oukas, 2019).

IX.8 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) (Ferrag, 2020).

IX.9 Facteurs infectieux

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

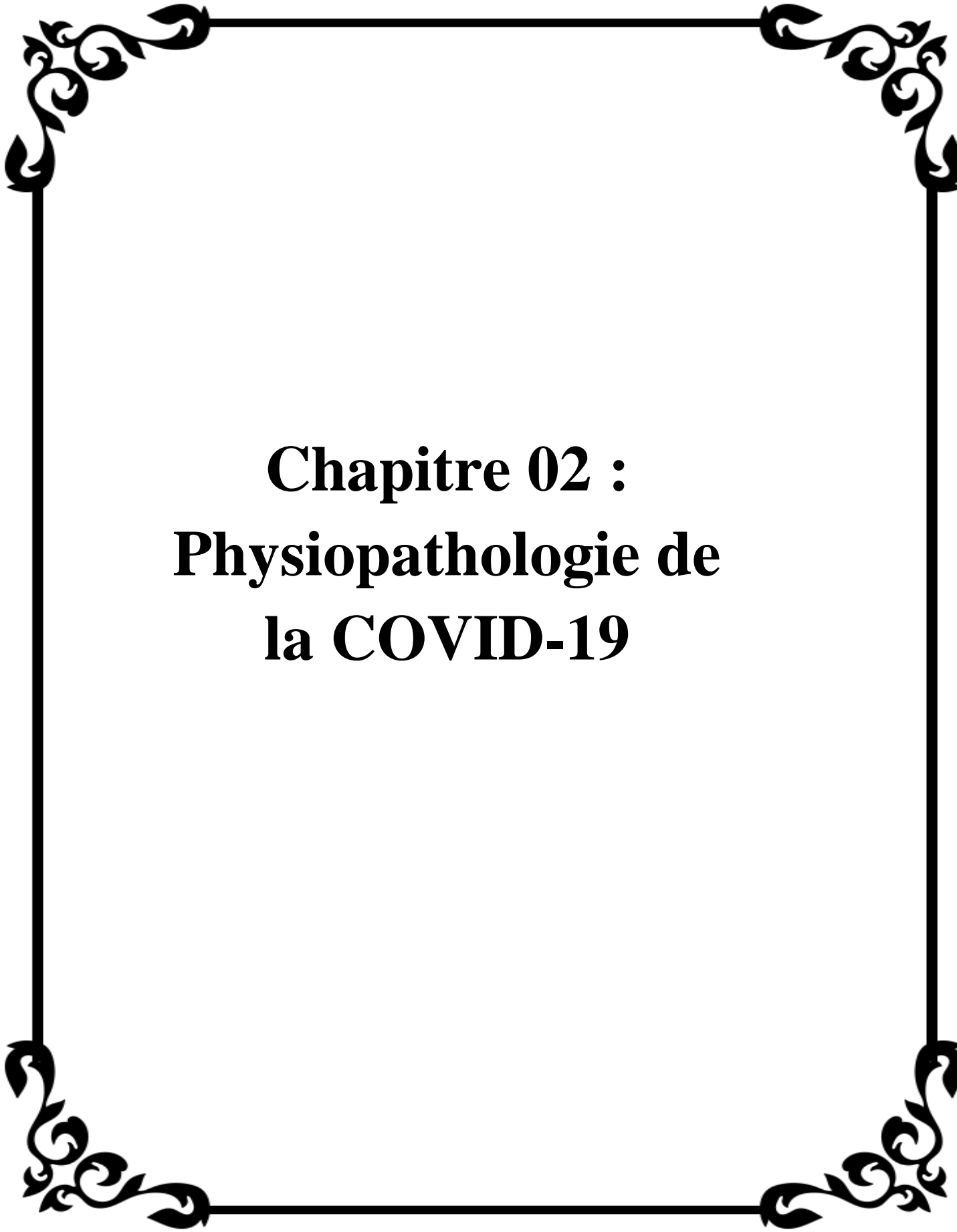
- **Le virus Ourlien:** peuvent entraîner au moment de la puberté, une atteinte inflammatoire du testicule (orchite) qui est responsable d'altérations plus ou moins importantes de la spermatogenèse (Dadoune, 2006).
- **La syphilis:** est une infection sexuellement transmissible (IST) chronique due à un spirochète, le *Treponema pallidum*, il est responsable des troubles de l'infertilité masculine (AROUN & SADOU, 2018).

- **Le virus Herpès Simplex (HSV) de type 1 ou 2:** Herpès, du grec ancien signifiant rampant ou crawl, est le nom d'une famille de virus dont l'herpès virus simplex 1 et virus herpès simplex 2 (VHS-1 et HSV-2) .il constitue la deuxième maladie sexuellement transmissible chez l'homme et la femme, Il s'agit d'un virus à ADN. La présence de l'ADN d'Herpes virus a été démontrée dans le sperme d'hommes infertiles, en lien significatif avec des anomalies (nombre, mobilité) des spermatozoïdes (Roizman, 2001).
- **La chlamydia trachomatis:** peut être la cause la plus fréquente d'infections sexuellement transmissibles. Ces infections ont compliqué interrelations. La transmission se fait dans les deux sens entre les hommes et les femmes. En général, les maladies sont assez similaires chez les deux sexes dans les différences anatomiques. L'urètre est le site principal de participation dans le corps masculin (Terho, 1982).
- **Le gonocoque: Neisseria gonorrhoeae (gonococcus)** est un pathogène humain obligatoire et l'agent étiologique de la gonorrhée. La transmission gonococcique se produit à partir d'une personne infectée par contact direct entre les muqueuses du tractus urogénital, canal anal, oropharynx, et occasionnellement l'œil (conjonctivite), généralement pendant activité pouvant entraîner une urétrite chez les hommes (Ram & al, 2019).

X. Relation entre infertilité masculine et COVID- 19

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS COV -2) peut agir via multiples mécanismes qui peuvent perturber les fonctions reproductrices masculines. Une invasion directe du virus du SARS CoV-2 est causée par des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) testiculaires engendrent probablement des lésions directes qui affectent les fonctions testiculaires suite à des réponses immunologiques et inflammatoires secondaires. Cette possible relation pourrait être étudiée par un suivi des fonctions de reproduction des patients du sexe masculin régénérés. Par conséquent, il ne peut être

exclu que le COVID-19 ait des répercussions immédiates ou différées sur l'état de fertilité des hommes (Dutta, 2021).



Chapitre 02 :
Physiopathologie de
la COVID-19

Introduction

Le coronavirus est un virus zoonose, découvert la première fois dans les années 1930, et en 2002, une nouvelle espèce de coronavirus, provenant de chauves-souris ; transmise à l'homme par l'intermédiaire de l'hôte (les chats de civette de palmier) connue sous le nom SARS CoV -2. En 2012, un autre coronavirus d'origine chauve-souris, à savoir, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient coronavirus (MERS-CoV), avec le chameau comme intermédiaire hôte. En 2019 le SARS COV -2 (Roychoudhury & al, 2021).

I. Le SARS COV -2

Corona Virus Disease 19 (COVID-19), est dû à un virus à ARN faisant partie de la famille des Coronaviridae, regroupés en quatre sous-familles : Alpha Coronavirus, Betacorona virus, Gamma Coronavirus et Delta coronavirus, dont seuls α - et β -coronavirus sont capables d'infecter les animaux. Le SARS COV -2 est un Beta coronavirus transmis à l'homme probablement par le pangolin ou la chauve-souris, sur le marché de fruits de mer de Huanan, situé dans la ville de Wuhan (Roychoudhury& al, 2021).

II. Signification

Ce nouveau Coronavirus a été appelé SARS CoV -2 (SARS pour "Syndrome Aigu Respiratoire Sévère" et CoV pour "CoronaVirus" et appelé aussi COVID-19, "Co" signifie "corona", "vi" pour "virus" et que "D" pour "disease" (maladie en anglais). Le chiffre 19 indique l'année de son apparition : 2019(Bouhdiba, 2020).

III. Structure du virus

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés, de 60 à 220 nm de diamètre, dont la structure, en partie encore hypothétique, comporterait une nucléocapside hélicoïdale à l'intérieur d'une capsid de structure icosahédrique, elle-même entourée d'une enveloppe membranaire. Ils ont été nommés d'après leur aspect en couronne en microscopie électronique (Tratner, 2003).

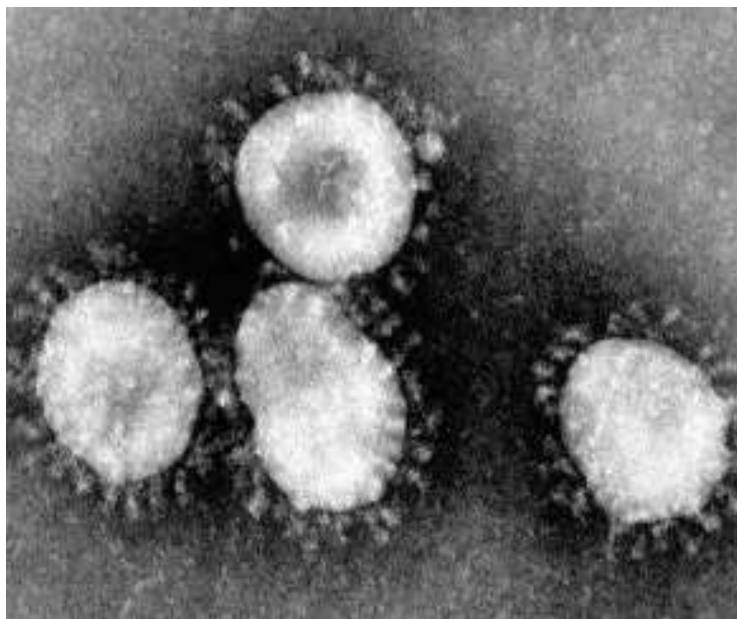


Figure 7: Coronavirus en microscopie électronique (Segondy, 2020).

Ce sont des virus enveloppés dont le génome est un ARN de polarité positive d'une taille de l'ordre de 30 kilobases, ce qui en fait le génome le plus grand chez les virus à ARN. À la partie 5' du génome les cadres de lecture ORF1a et ORF1b codent pour 16 protéines non structurales (Segondy, 2020). À la partie 3' se trouve le domaine S1, responsable de la liaison du récepteur et du domaine S2, responsable de la fusion de la membrane cellulaire. Les huit protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14) et les quatre protéines structurales, y compris la glycoprotéine de surface (S), la protéine de petite enveloppe (E), la protéine de matrice (M) et la protéine de nucléocapside (N), sont situées dans l'extrémité 3'-terminale du Génome du SARS CoV-2 (Wang & al, 2020).

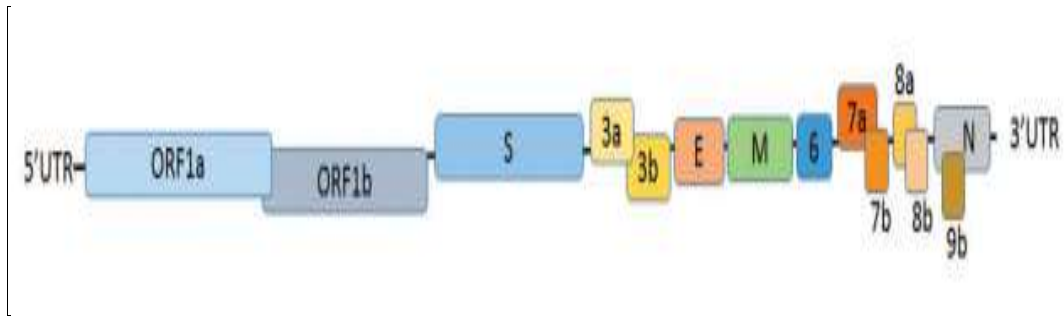


Figure 8 : Structure du génome des coronavirus, exemple du SARS-CoV (Roizman, 2001) (Segondy, 2020).

La particule virale a une taille de l'ordre de 100 à 150 nm. Elle est constituée par une nucléocapside formée par la protéine N liée à l'ARN génomique. Cette protéine N a également des interactions avec les protéines d'enveloppe. L'enveloppe est constituée par un double feuillet lipidique au sein duquel sont insérées les trois protéines d'enveloppe E, M et S (Segondy, 2020).

- **La protéine E** est la plus petite des protéines de structure, elle joue un rôle important dans la production et la maturation des particules virales (Segondy, 2020).
- **La protéine M** est la plus abondante des protéines de structure. Elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules virales et dans la forme de l'enveloppe. Elle interagit avec toutes les autres protéines structurales et sa liaison avec la protéine N stabilise la nucléocapside (Segondy, 2020).
- **La protéine S** forme des spicules à la surface du virion, lui conférant son aspect caractéristique en microscopie électronique. C'est une glycoprotéine jouant un rôle majeur dans le pouvoir infectieux du virus car elle se lie au récepteur cellulaire, permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule (Segondy, 2020).

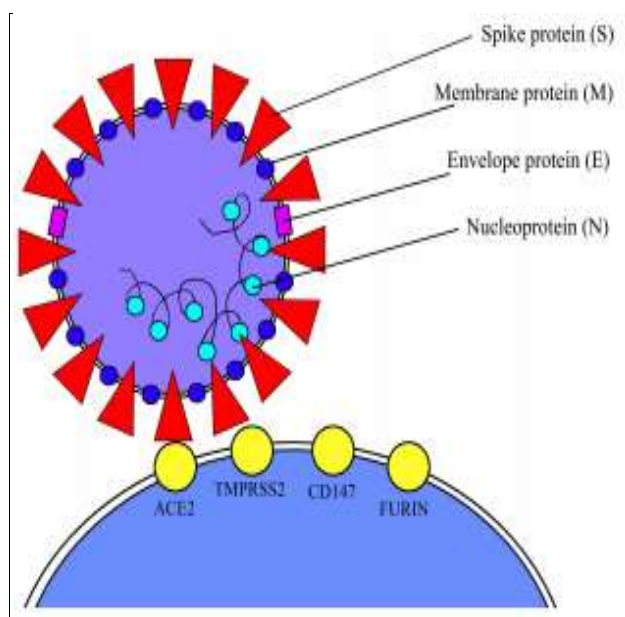


Figure 9:Protéines de surface du virus SARS-CoV -2 (Navarrai& al, 2020).

IV. Cycle viral

IV.1 Transmission

IV.1.1 Transmission directe

Le SARS CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission des gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible (Bonny, 2020).

IV.1.2 Transmission indirecte

Elle est induite par l'exposition aux surfaces infectées par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (Bonny, 2020).

IV.1.3 Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à

démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (Bonny, 2020).

IV.2 Pénétration du virus dans la cellule hôte

IV.2.1 La fixation

La fixation initiale du virion à la cellule hôte est amorcée par des interactions entre la protéine S et son récepteur. La protéine S du SARS CoV-2 utilise le récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2), une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7-pour rentrer dans la cellule hôte. Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE 2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) qui coopère avec ACE 2 pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule (Bonny, 2020).

IV.2.2 Le clivage

Le clivage de la protéine S des spicules se produit à deux sites de la portion S2 de la protéine, avec un premier clivage important pour séparer les domaines récepteur-grippant (RBD) de la protéine S, et un second pour exposer le peptide de fusion. La fusion se produit généralement par endocytose (Bickerton, 2015).

le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites, heptadrepeat 1 (HR1) et HR2. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme (Amir, 2020).

IV.3 Cycle de réplication

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase, ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-

génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (Bonny, 2020).

Les caractéristiques unique du SARS CoV-2 par rapport aux autres coronavirus est l'existence du site de clivage de furine (séquence « RPPA ») sur le site S1/S2. Le site S1/S2 du SARS CoV-2 est soumis à un clivage au cours de la biosynthèse, et l'expression de la furine rend probablement ce virus très pathogène (Yuki & al, 2020).

IV.4 Mutation

Selon l'OMS lorsqu'un virus se reproduit ou se copie, il change parfois un peu. Ces changements sont appelés « mutations ». Un virus avec une ou plusieurs nouvelles mutations est appelé une « variante » du virus original.

Plus les virus circulent, plus ils peuvent changer. Ces changements peuvent parfois entraîner une variante du virus mieux adaptée à son environnement par rapport au virus original. Certaines mutations peuvent entraîner des changements dans les caractéristiques d'un virus, comme une transmission altérée ou une gravité exacerbée (OMS).

Les coronavirus présentent une variabilité génétique importante. Elle est à la fois la conséquence de l'absence d'activité de correction d'erreur de l'ARN polymérase responsable de la réplication de leur matériel génétique et d'une fréquence élevée de recombinaison (Tratner, 2003).

IV.5 Incubation

La durée d'incubation est de l'ordre de cinq jours (extrêmes : deux à douze jours). En raison de la forte affinité de la protéine S pour le récepteur ACE 2, le virus se réplique activement avec une charge virale élevée au niveau rhino-pharyngé et une excrétion virale par les micros gouttelettes respiratoires précède l'apparition des symptômes (Segondy, 2020).

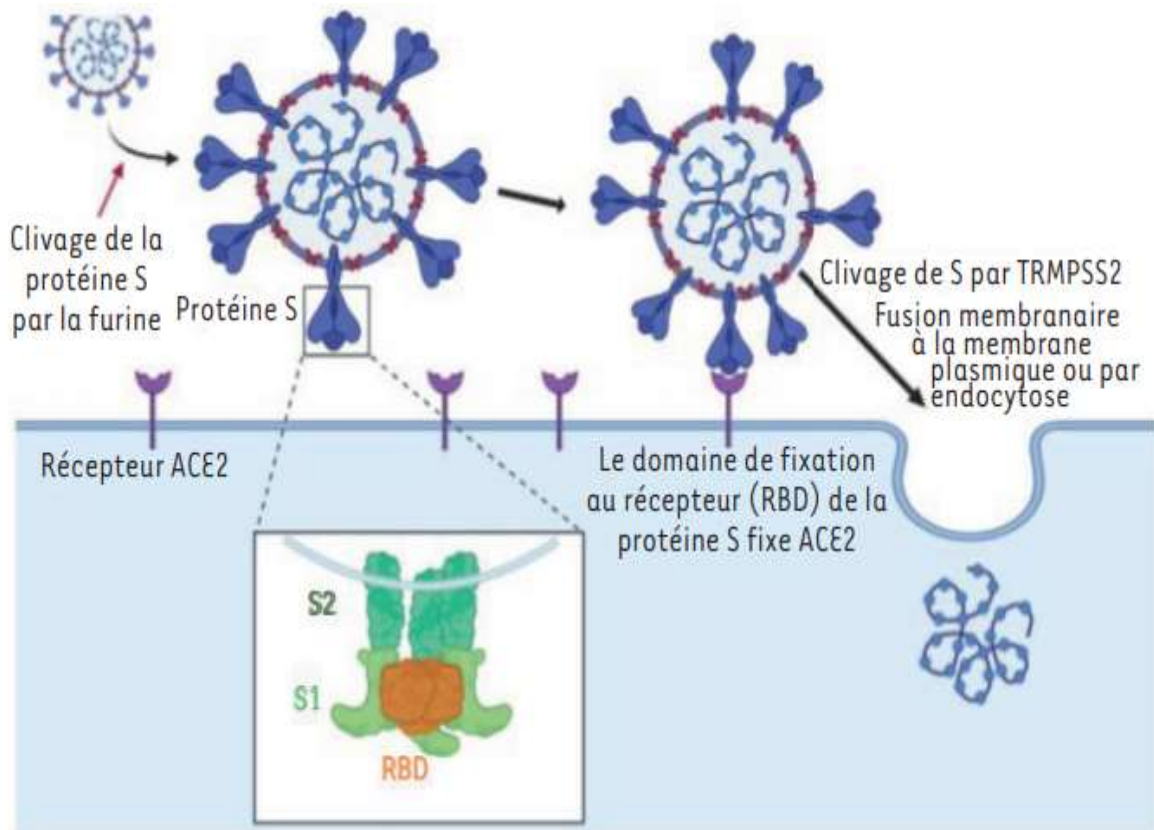


Figure 10: Représentation schématique de la fixation de la protéine S au récepteur ACE 2 après l'infection au SARS CoV-2 (Sallard & al, 2020).

V. Les cellules cibles

L'ACE 2 est un métallopeptidase transmembranaire de zinc avec une homologie élevée à l'ACE classique, mais elle contient un seul domaine catalytique. Les deux isoformes de l'ACE font partie du système rénine-angiotensine aldostérone, un système endocrinien cardinal qui joue un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre des fluides. Alors que l'ACE catalyse la conversion de l'angiotensine I (ANG I) en angiotensine II (ANG II), l'ACE 2 est responsable de la génération de l'angiotensine 1-7 (ANG 1-7) à partir de l'ANG II (Abassi, 2020).

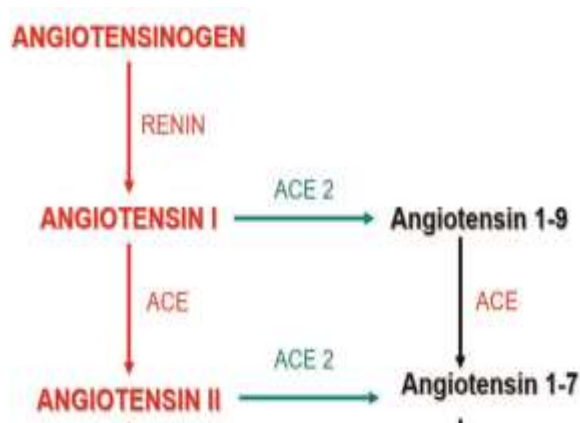


Figure 11: la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (Seymen, 2021).

L'ACE 2 est exprimé dans le cœur, les reins, les poumons, le foie, l'intestin et le cerveau, mais aussi dans les testicules et le placenta, comme le confirment les études immunohistochimiques. Malgré la présence importante de son ARNm dans différents tissus, des études récentes utilisant des profils d'expression de la protéine ACE 2 a pu confirmer sa présence uniquement dans l'intestin, les tubules proximaux rénaux, la vésicule biliaire, et dans les cardiomyocytes (Abassi, 2020).

V.1 ACE pulmonaire

L'ACE 2 est présent sur les cellules épithéliales des voies aériennes, les cellules épithéliales alvéolaires, les cellules endothéliales vasculaires et macrophages dans le poumon (Mallon, 2020).

V.2 ACE testiculaire

Parmi plusieurs organes extra-respiratoires, l'ACE 2 est fortement exprimé dans le testicule humain, qui peut avoir des répercussions négatives sur la reproduction (Abassi, 2020).

L'expression de l'ARNm dans les testicules est presque la plus élevée du corps, surtout dans les cellules de Leydig et les conduits séminifères. De même, Zhang J et al ont trouvé des niveaux élevés d'ARNm ACE 2 dans les testicules et les spermatides (Pascolo & al, 2020).

Hikmet et al ont confirmé les résultats d'études antérieures portant sur la localisation spécifique du type cellulaire de l'ACE 2 sur la base de l'immuno-histochimie, montrant que l'expression de l'ACE 2 était principalement localisée dans les cellules Sertoli testiculaires, les cellules Leydig et les cellules glandulaires des vésicules séminales (Pascolo & al, 2020). Wang et Xu ont découvert que l'ACE 2 est présent dans les spermatogonies, les cellules de Leydig et de Sertoli (Pascolo & al, 2020).

En outre, une expression élevée de la protéase TMPRSS2 est également rapportée dans les cellules germinales et somatiques (Khalili & al, 2020).

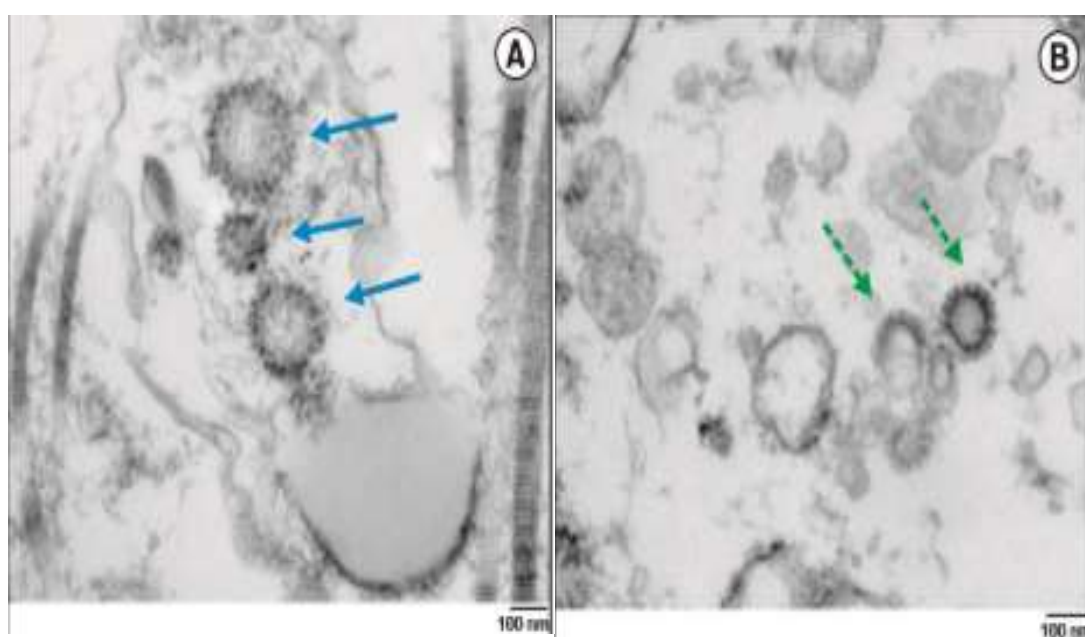


Figure 12: observation en microscopie électronique en transmission des particules virales dopées ressemblant au virus Corona (Achua& al, 2021).

Coronavirus dans les tubules séminifères post-mortems d'un patient ayant été infecté de manière aiguë par le virus COVID-19 (flèches en pointillé vert), Des particules virales de type coronavirus dans les tubules séminifères d'un patient vivant qui avait déjà contracté le virus de la COVID-19 (flèches bleues) (Achua & al, 2021).

VI. Physiopathologie de l'infection au COVID-19

Après la fixation du virus, l'expression ACE 2 diminue à la surface des cellules. Sa réduction provoque une diminution de la conversion de l'angiotensine II en Ang 1-7 et aussi

de l'angiotensine I en Ang 1-9 dans la cellule. Par conséquent, la quantité cellulaire d'angiotensine II augmente et son accumulation peut entraîner une toxicité et contribuer au syndrome de détresse respiratoire aiguë, à l'inflammation et à d'autres pathologies (Seymen, 2021).

VI.1 Atteinte des voies respiratoires

La présentation clinique initiale de la COVID-19 comprend : des symptômes respiratoires tels que la toux sèche, l'essoufflement de l'haleine, de la rhinite et, en outre, des douleurs thoraciques, myalgie et/ou fatigue et une fièvre.

L'ACE 2 est exprimé à la surface des cellules alvéolaires à savoir les pneumocytes de type II, qui co-expriment également plusieurs autres protéines qui sont impliquées dans la régulation de la reproduction et la transmission du virus, y compris TMPRSS2. Les pneumocytes de type II produisent généralement des tensioactifs, assurent leur renouvellement, et exercent une fonction immunorégulatrice. Ces cellules expriment également des niveaux élevés d'ACE 2 (Bourgonje & al, 2020).

L'entrée du SARS CoV-2 entraînant des dommages des cellules et de la membrane alvéolo-capillaire et une hyperplasie réactive continue des pneumocytes de type II. Dans les cas plus graves, une pneumonie virale se développe avec opacités progressives sur la poitrine. Dans les cas cliniquement critiques, elle est accompagnée de complications supplémentaires, y compris le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), des pathologies cardiaques et des infections secondaires. Il s'en résulte des dommages alvéolaires diffus avec œdème bilatéral, fibriniques et une hyperplasie diffuse des pneumocytes de type II. Dans les cas pathologiques plus avancés, on observe la formation de membrane hyaline avec des alvéoles épaissies, causée par la prolifération des fibroblastes interstitiels compatible avec une fibrose (figure13). La présence d'infiltration irrégulière, principalement par des cellules mononucléaires interstitielles a été signalée (figure 14) (Bourgonje & al, 2020).

Contrairement au SARS, la pathologie thrombo-embolique est apparemment plus fréquente chez des patients atteints de COVID-19. (Bourgonje & al, 2020).

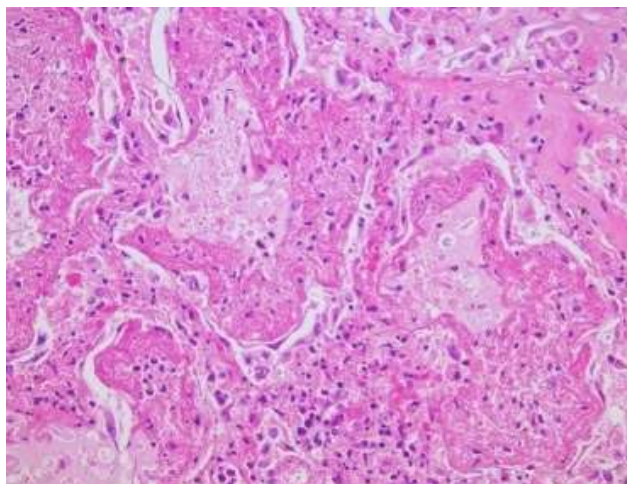


Figure 13: Modifications pathologiques des poumons à partir d'échantillons d'autopsie de patients atteints de COVID-19 (Bourgonje & al, 2020).

Alvéoles avec épaissement variable des parois alvéolaires avec fibrose de collagène partielle (partie supérieure droite) et des dommages sévère de fibrine et des membranes hyalines avec, outre les débris cellulaires, un œdème intra-alvéolaire (Bourgonje & al, 2020).

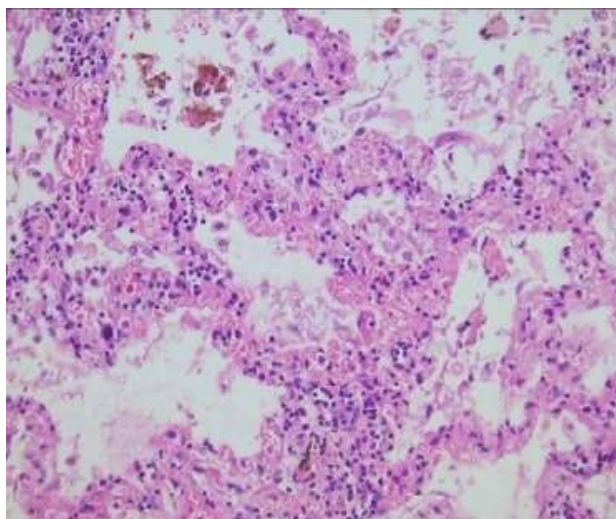


Figure 14: Modifications pathologiques des poumons à partir d'échantillons d'autopsie de patients atteints de COVID-19 (Bourgonje & al, 2020).

On observe un épaissement des septa alvéolaires avec infiltrat lymphocytaire et œdème, ainsi que des dommages et la libération de cellules épithéliales alvéolaires et d'autres cellules cellulaires débris dans l'espace alvéolaire.

VI.2 Atteintes testiculaires

Une étude pathologique menée sur des patients, décédés par le COVID-19 a confirmé que les cellules de Sertoli sont principalement affectées, montrant un gonflement, une vacuolisation, une raréfaction du cytoplasme et un détachement de ces cellules de la membrane basale. Un grand nombre de changements peut être observé dans les tubes séminifères à savoir une réduction de la masse cellulaire dans la lumière des tubes. La gravité des altérations testiculaires varie d'un patient à l'autre, avec une légère lésion tubulaire dans la majorité des cas. Le nombre de cellules de Leydig dans l'espace interstitiel est également significativement réduit chez les personnes infectées par le SARS CoV-2 par rapport aux personnes en bonne santé. Divers degrés des altérations de la spermatogenèse peuvent être observés chez les patients de différents groupes d'âge. Une étude immuno-histochimique a validé la présence d'œdème et de légers infiltrats inflammatoires composés de Lymphocytes T positifs dans l'espace interstitiel. Il convient de mentionner que les particules virales peuvent à peine être tracées dans les tissus testiculaires des patients infectés (Seymen, 2021).

Il y a également une possibilité d'hyperthermie testiculaire due à la fièvre secondaire à l'infection, une hypoxie et une élévation du taux des stéroïdes, étant les principaux médiateurs de lésions testiculaires chez les patients atteints du SARS CoV-2. Les protéines de la membrane virale du SARS CoV-2 peuvent atteindre le tissu interstitiel testiculaire via le sang, et les cellules de Leydig peuvent être l'un des premiers sites cibles de l'infection (Tian, 2021).

VI.3 Atteinte cardiovasculaire

L'atteinte cardiovasculaire au cours de la COVID-19 peut survenir par différents mécanismes direct ou indirect.

- atteinte myocardique directe : une atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, que les cardiomyocytes expriment de manière importante (Kashongwe & al, 2020).

La présence de lésions myocardiques était associée à une aggravation de l'état des patients avec taux de mortalité 7 à 11 fois plus élevé (Bourgonje & al, 2020).

- atteinte myocardique indirecte à cause de l'hyper-inflammation avec la tempête cytokinique qui va potentialiser le risque d'infarctus.

- des cas de lésion myocardique aiguë (souvent secondaire à la pneumopathie hypoxémiante).
- des cas de myocardite et des cardiomyopathies.
- des arythmies cardiaques (favorisées probablement par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA).
- des cas d'insuffisance cardiaque et la maladie veineuse thromboembolique (Kashongwe & al, 2020).

VI.4 Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique lors de la COVID-19 est associée à une hypo albuminémie, durée prolongée de la prothrombine, une augmentation du CRP, et une hyper ferritinémie qui peuvent être signes réfectifs la phase aiguë d'inflammation.

Les dommages peuvent être principalement attribués à une infection virale directe induisant une hépatite. Les récepteurs ACE 2 sont exprimés dans le foie, principalement sur les cholangiocytes au lieu des hépatocytes (Bourgonje & al, 2020).

Les échantillons ont montré une stéatose micro vasculaire modérée et une légère activité lobulaire et portale. On ne sait pas si cela a été causé par l'infection au SARS CoV-2 ou par toxicité des médicaments utilisés lors de son traitement. Une autre étude a montré une légère infiltration lobulaire par de petits lymphocytes et une nécrose. Une étude a signalé une expression ACE 2 élevée sur les cholangiocytes, suggérant que le SARS CoV-2 peut aussi entraîner des dommages des voies biliaires intrahépatiques. Pris ensemble, on peut construire une hypothèse selon laquelle l'atteinte hépatobiliaire due à la COVID- 19 résulte principalement d'une infection biliaire, avec atteinte secondaire des hépatocytes (Bourgonje & al, 2020).

VI.5 Atteinte rénale

Des données probantes récentes indiquent une atteinte grave du rein dans la COVID-19, Dans ces études initiales, on a signalé un risque relativement modeste de lésion rénale aiguë. D'autres études sur la COVID-19 ont signalé des signes de protéinurie et d'hématurie chez environ 40 % des patients hospitalisés. L'expression ACE 2 a été confirmée sur les cellules tubulaires proximales et sur les podocytes, tandis que les cellules endothéliales et

mésangiales glomérulaires étaient faiblement positives ou négatives pour l'ACE 2 (Bourgonje & al, 2020).

Des particules de type coronavirus ont été identifiées dans l'épithélium tubulaire et dans les podocytes. D'après ces récentes observations, il est suggéré que le SARS CoV-2 attaque directement le parenchyme rénal, en particulier l'épithélium tubulaire rénal et les podocytes. Des lésions endothéliales secondaires peuvent entraîner une protéinurie et une augmentation des taux de créatinine sérique chez ces patients (Bourgonje & al, 2020).

VI.6 Atteinte cérébrale

Les séquences du génome du SARS ont été détectées dans le cerveau de toutes les autopsies des cadavres. Un œdème et une dégénérescence des neurones étaient présents dans le cerveau de six des huit cas confirmés de SARS (Gu & al, 2005).

En outre, les cellules cérébrales (neurones et cellules gliales) expriment également les récepteurs ACE 2, ce qui soulève la question de savoir si les dommages viraux causés par le SARS CoV-2 peuvent également perturber le cycle hypothalamo-hypophysaire-testiculaire et perturber le développement normal de la puberté masculine et/ou contribuer à l'infertilité masculine. Certains éléments de preuve établissent une corrélation entre l'expression ACE 2 élevée et l'infertilité, ce qui suggère qu'une « hyperactivité de l'ACE 2 pourrait affecter la spermatogenèse (Hsu & al, 2021).

VI.7 Le système immunitaire

Met en œuvre deux systèmes de défense pour combattre la COVID-19, l'immunité humorale est méditée par des lymphocytes B produisant des anticorps spécifiques contre le virus et notamment des anticorps neutralisants qui semblent diminuer assez rapidement après l'infection. L'immunité cellulaire est médiée par des lymphocytes T. Ces deux lignes de défense immunitaire coopèrent et possèdent une mémoire de l'infection qui permet de gagner en efficacité pour limiter les réinfections (Caumes, 2020).

Le phénomène d'hyper-inflammation est lié à une réponse excessive du système immunitaire. Elle fait intervenir des cytokines inflammatoires (le facteur de nécrose tumorale : TNF alpha, interleukine 1. . .etc) et d'autres médiateurs de l'inflammation. Les cellules endothéliales activées par TNF synthétisent des facteurs de coagulation à l'origine

d'une coagulation disséminée dans tous les petits vaisseaux de l'organisme et de phénomènes de thrombose avec obstruction capillaire, voire de plus gros vaisseaux (Caumes, 2020).

VI.8 Atteintes gastro-intestinales

Les symptômes couramment observés comprennent l'anorexie, la diarrhée, les vomissements et les douleurs abdominales. En outre, les patients présentant des symptômes digestifs semblaient avoir plus de temps entre l'apparition de la maladie et l'hospitalisation et présentaient des signes de coagulation prolongée et de taux élevés d'enzymes hépatiques. Dans une étude sur le transcriptome unicellulaire, on a constaté que l'ACE 2 était fortement exprimé dans l'épithélium supérieur et stratifié œsophagien, ainsi que dans les entérocytes absorbifs dérivés de l'iléon et du côlon. De plus, l'ACE 2 a été Co-exprimé avec la protéine TMPRSS2 dans les entérocytes absorbifs et les cellules épithéliales œsophagiennes supérieures (Bourgonje & al, 2020).

Aucun changement pathologique évident n'a été observé dans le pancréas, la glande surrénale, la glande thyroïde ou le muscle squelettique, bien que des lymphocytes et des monocytes porteurs du SARS aient été trouvés dans certains de ces organes, principalement à l'intérieur des vaisseaux. Les échantillons de tissus de la bouche, de la muqueuse nasale et de la moelle osseuse n'étaient pas disponibles pour examen (Gu & al, 2005).



Chapitre 03

Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes

I.1 Objectif

L'objectif de cette étude est d'exploiter les données récemment publiées concernant la relation entre la COVID-19 et l'infertilité masculine pour mettre l'accent sur les répercussions et les mécanismes physiopathologiques via lesquels l'infection à COVID-19 peut s'avérer nocive pour la santé reproductive.

I.2 Collecte des données

Nous avons employé 21 articles que nous avons obtenus à partir des bases de données : science direct, pub med ,google scholar et medRxiv pendant une durée de deux mois du 07/04/2021 jusqu'à 07/06/2021.

I.3 Critères d'inclusion

On a inclus dans notre étude tout article récemment publié traitant la relation entre la COVID-19 et l'infertilité secondaire après l'infection au SARS CoV-2.

I.4 Critères d'exclusion

Nous avons fixé comme critères d'exclusion, les articles contenant des informations incomplètes, en cours de réalisation, ou qui portent sur des sujets infertiles auparavant. Nous signalons qu'aucun article récemment publié n'a été exclu de notre étude.

I.5 Analyse des données

Les articles qui traitent les différents aspects d'une même altération de la fonction reproductrice ont été classés dans le même groupe. Après cette répartition et une première analyse des données, nous nous sommes proposé de suivre un plan thématique traitant les principaux aspects de notre étude.

Ce plan parle sur la relation entre la COVID-19 et l'orchite testiculaire, l'effet de la COVID-19 sur la régulation hormonale et la qualité du sperme évaluée par un examen de spermogramme et enfin l'histopathologie testiculaire chez les patients atteints de COVID-19.



Chapitre 04 :

Résultats et discussions

I. Résultats et discussions

I.1 Présentation des données

Sur les 21 articles cités dans le tableau ci-dessous, un nombre total de 831 patients ont été inclus dans l'ensemble des études analysées. Tous les articles répondent aux critères d'inclusion que nous avons fixés au départ.

Tableau 1 Présentation des articles inclus dans l'étude de synthèse

	Titre de l'article	Date de publication	Le nom du journal
1	Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant?	2020	Asian Journal of Urology
2	Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients	2020	E Clinical Medicine
3	The role of Interleukin-4 in COVID-19 associated male infertility – A hypothesis	2020	Journal of Reproductive Immunology
4	Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction	2021	Reproduction
5	SARS COV -2 (COVID-19) and male fertility: Where are we?	2021	reproductive Toxicology
6	Testis and blood-testis barrier in COVID-19 infestation: role of angiotensin-converting enzyme 2 in male infertility	2020	journal of basic and clinical physiology and pharmacology
7	COVID-19 and hypogonadism: secondary immune response rule-over endocrine mechanisms	2021	Human Fertility
8	Effect of SARS COV -2 infection upon male gonadal function: A single center-based study	2020	medRxiv
9	Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature	2020	The world journal of men's health
10	Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis	2021	The world journal of men's health
11	Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE 2 Connection	2020	American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
12	ACE 2 Receptor Expression in Testes: Implications in COVID-19	2020	medRxiv

	Pathogenesis		
13	ACE 2 Expression in kidney and testis May cause kidney and Testis Damage After 2019-ncov infection	2020	medRxiv
14	Potential mechanisms of SARS COV -2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects	2021	Andrologia
15	SARS COV -2 infection, male fertility and spermcryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità)	2020	Journal of Endocrinological Investigation
16	The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility	2021	journal of medical virology
17	Viral pathogenesis of SARS COV -2 infection and male reproductive health	2021	Open biology
18	Possible links between COVID-19 and male fertility	2020	Asian Pacific Journal of Reproduction
19	Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: Possibility of the Incidence of Male Infertility and HPG Axis Abnormalities	2021	Reproductive Sciences,
20	Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak	2020	Journal of endocrinological investigation
21	Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health	2020	Andrologia

I.2 Relation COVID-19 et l'orchite

L'inflammation du testicule ou l'orchite peut avoir pour origine une inflammation de l'albuginée voire du péritoine. Elle peut également être d'origine hématogène. Elle est d'origine traumatique ou plus souvent bactérienne (*Brucella* spp, *Escherichia coli*,...). L'inflammation du testicule est habituellement associée à des exsudats leucocytaires à l'intérieur et à l'extérieur des tubules séminifères, ce qui entraîne une sclérose tubulaire focalisée. A la fois, la qualité et la numération des spermatozoïdes sont altérées par ce processus inflammatoire des tubules séminifères. L'inflammation va produire une sclérose qui peut affecter profondément la spermatogenèse, et les modifications produites par les infections chroniques pourraient causer des altérations du nombre et de la qualité des

spermatozoïdes. Les infections virales peuvent être responsables d'atrophie testiculaire (Tajjour, 2006).

15 parmi les 21 études analysées ont signalées une orchite chez les patients atteintes de COVID-19. Chez 06 patients COVID-19 positifs, l'orchite testiculaire a été associée à un gène scrotale et une présence des leucocytes dans le sperme ; une leucospermie (Renu & al, 2020).

Dans plusieurs études l'orchite secondaire à l'infection à la COVID-19 est associée à une infiltration leucocytaire des tissus interstitiels (Verma & al, 2020 ; Haghpanah & al, 2021 ; Seymen, 2021).

Cette infiltration tissulaire par les leucocytes peut aussi atteindre les tubes séminifères ce qui peut mettre les cellules de la lignée germinale en danger (Selvaraj & al, 2021 ; Omolayo & al, 2021). Cette même situation peut se faire aussi au niveau de l'épididyme (Seymen, 2021).

L'infiltration leucocytaire des tubes séminifères peut induire une rupture de la barrière hémato-testiculaire (BHT) (Selvaraj & al, 2021). Li et al ont signalé la présence élevée des lymphocytes T et des macrophages dans les tissus testiculaires (Li & al, 2020 ; Achua & al, 2021).

En effet, l'infiltration testiculaire par les leucocytes est associée à une libération accrue des cytokines pro-inflammatoires. Ces derniers peuvent induire une dégénérescence des composants cellulaires des testicules (Selvaraj & al, 2021), et des réactions auto-immunes vis-à-vis les cellules testiculaires (Haghpanah & al, 2021).

Les cytokines pro-inflammatoires retrouvées chez la plupart des patients au niveau testiculaire sont l'IL6 et la TNF α (Sansone & al ; Li & al, 2020 ; Haghpanah & al, 2021).

Une autre cytokine, la protéine 1 du facteur chimiotactique des monocytes (MCP1) a été signalé par Li, h et Renu, k (Li & al, 2020 ; Renu & al, 2020).

Les cytokines pro-inflammatoires étaient également présentes dans le sperme. Leur présence est associée à une oligospermie (Tian, 2021).

Les cytokines pro-inflammatoires peuvent altérer la structure testiculaire par l'induction d'un stress oxydatif (Selvaraj & al, 2021 ; Olaniyan & al, 2020). Le stress oxydatif, à son tour altère la phosphorylation du complexe de BHT, et la polarité des cellules de Sertoli (Olaniyan & al, 2020).

Sansone et al on suggère que la perturbation de l'équilibre entre les cytokines anti-inflammatoire et pro-inflammatoire par une perturbation de la testostérone(Sansone & al, 2021).La testostérone c'est un androgène qui semble exercer principalement des effets inhibiteurs sur la réponse immunitaire en général et l'auto-immunité en particulier par des mécanismes agissant directement sur des cellules du système immunitaire ou sur certains organes cibles (Sansone & al, 2021).

La diminution de la concentration de la testostérone augmente les cytokines anti-inflammatoires. D'autres mécanismes par lesquels l'orchite due au SARS CoV-2 peut altérer la structure et la fonction testiculaires (Sansone & al, 2021) .

Une invasion directe des testicules par le virus induit une inflammation secondaire à l'infection au covi19. Cette dernière induit une fièvre associée à une élévation de la température scrotale (Tian, 2021 ;Seymen, 2021). Normalement, la spermatogénèse est un processus thermosensible ; la production quantitative et qualitative de gamètes mâles s'effectue normalement à une température moyenne des testicules de 33 °C -34,5°C. L'élévation de la température testiculaire entraine chez l'homme une réduction de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes produits ;une réduction qui est en fonction de l'intensité et de la durée de l'élévation de la température ainsi que de la partie chauffée (corps entier, scrotum, testicules). Une élévation quotidienne de 1°C à 2°C pendant au moins les heures d'éveil induit un effet inhibiteur sur la spermatogénèse suffisant pour permettre une suspension réversible de la fertilité (MIEUSSET & al, 1996).

En plus, Il y avait une augmentation du nombre des cellules T et des macrophages dans l'interstitium des échantillons testiculaires des patients COVID-19 (Li & al, 2020).

En fin, une précipitation des d'immunoglobuline G (IgG) au niveau testiculaire a été de même observée par technique immuno-histochimique. Les IgG apparaissent aux alentours des jours 10 à 14 après le début de l'infection (Younis & al, 2020).

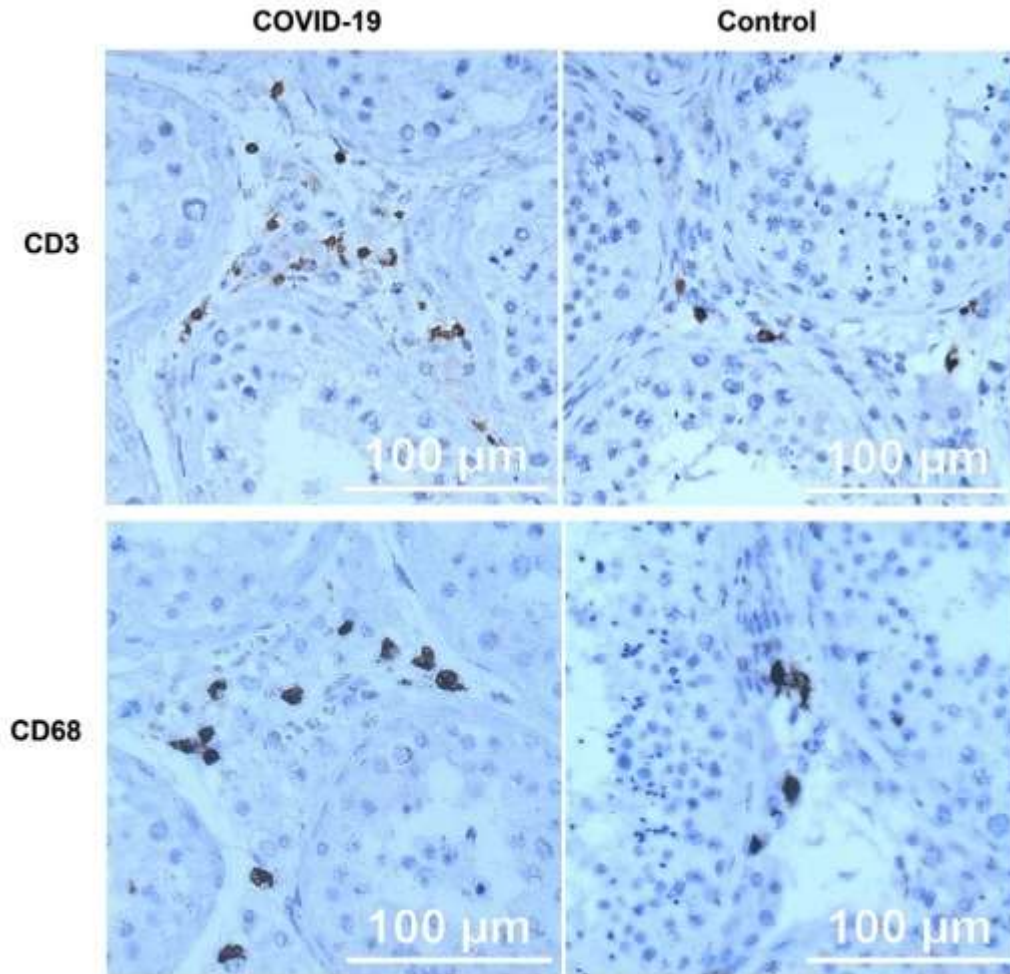


Figure 15 : coupe histologique montrant des lymphocytes T (CD3+) et des macrophages (CD68) dans l'interstitium des échantillons testiculaires COVID-19 (Li & al, 2020).

I.3 Relation COVID-19 et profil hormonal

Sur 21 études, 12 ont montré qu'une perturbation du profil hormonal sexuel soit liée à l'infection au COVID-19.

Dans 13 études, ils ont trouvé une diminution de taux de LH et FSH. Cette diminution est associée à l'entrée des particules virale dans la barrière hémato-encéphalique au niveau des cellules gliales et les neurones ce qui va provoquer une mort neural et conduire à la suppression de la sécrétion de GnRH(Seymen, 2021 ;Sansone & al, 2021).

L'absence de GnRH entraîne l'altération de la sécrétion des gonadotrophines, la diminution de testostérone et le rapport testostérone/LH (Seymen, 2021).

Des études sur des patients atteints de coronavirus ont montré l'altération des cellules de Leydig et de Sertoli et par conséquent l'hypogonadisme (Xie & al, 2020).

D'autres études suggèrent que le SARS CoV-2 se fixe sur les cellules de Leydig (Seymen, 2021), et entraîne le dysfonctionnement de ces cellules (Olaniyan & al, 2020). Ce dysfonctionnement se présente sous forme d'une réduction du taux de la testostérone (Tian, 2021 ;Xie & al, 2020 ;Sansone & al, 2021), ce qui inhibe le rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus et abaisse les sécrétions pulsatile de GnRH, FSH et LH provoquant ainsi une augmentation de taux de LH et une diminution de rapport FSH/LH (Kharbach, 2020 ;Selvaraj & al, 2021 ;Younis & al, 2020).

Ceci est expliqué par l'absence du rétrocontrôle négatif de la testostérone due à l'altération des cellules de Leydig. La diminution de la testostérone et le rapport testostérone /LH induit un état d'hypogonadisme par conséquence (Sengupta, 2021 ;Saksena & al, 2020 ;Olaniyan & al, 2020).

De plus l'augmentation des glucocorticoïdes dans les conditions de stress agit sur la régulation du taux de LH et diminue les niveaux de la testostérone. Le SARS CoV-2 comme le virus d'influenza induit un blocage des sécrétion de cortisol et de la testostérone via la stimulation de la production d'anticorps anti hormone adrénocorticotrope (anti-ACTH). En effet, le virus produit des molécules proches de ACTH qui vont déclencher cette production d'anticorps anti-ACTH (Sengupta, 2021).

I.4 Histopathologie

Dans cette partie, on a utilisé 12 des 21 études analysées. Une étude faite par Li et al a révélé que le SARS CoV-2 a été retrouvé dans les testicules des patients infectés (lui, 2020).

Wang et al ont étudié l'expression de l'ACE 2 dans les testicules humains. Ils ont constaté que l'ACE 2 est principalement exprimée dans les spermatogonies, les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli, tandis que les spermatoocytes et les spermatides en avaient une expression très faible (Batiha, 2020).

Des études pathologiques menées sur des patients décédés de coronavirus ont confirmé que les cellules de Sertoli sont principalement affectées (Roychoudhury & al, 2021), présentant un gonflement (Tian, 2021 ;Omolaoye & al, 2021) et une raréfaction du cytoplasme (Corona & al, 2020). En outre, un détachement des tubes séminifères de la membrane basale a été de même observé (Roychoudhury & al, 2021 ;Seymen, 2021).

Une sclérose est un développement du tissu conjonctif dans un organe, pouvant altérer la structure de ce dernier et provoquant un durcissement au niveau de la membrane propre des tubes séminifères, ce qui a été observé chez les patients COVID-19 (Achua & al, 2021).

De nombreuses autres études notent la perte de débris cellulaire dans la lumière de tube séminifère (Roychoudhury & al, 2021 ;Seymen, 2021) et l'épaississement de la membrane basale (Roychoudhury & al, 2021) et aussi une hyalinisation périlitubulaire (Tian, 2021).

Xu et al ont noté que les testicules des six patients atteints de COVID-19 ont subi une destruction des cellules germinales et des spermatozoïdes dans les tubes séminifères (Younis & al, 2020 ;Olaniyan & al, 2020 ;Saksena & al, 2020). Le nombre de cellules de Leydig dans l'interstitium est également réduit par rapport aux groupes témoins (Tian, 2021 ;Seymen, 2021).

Par ailleurs, Ozevari et al ont observé une vacuolisation, suggérant une inflammation du cordon spermatique sur les examens échographiques chez les patients positive au COVID-19 (Seymen, 2021). Les spécimens testiculaires et épидидymaires autopsiés de COVID-19 ont montré la présence d'un œdème interstitiel (Roychoudhury & al, 2021 ;Li & al, 2020).

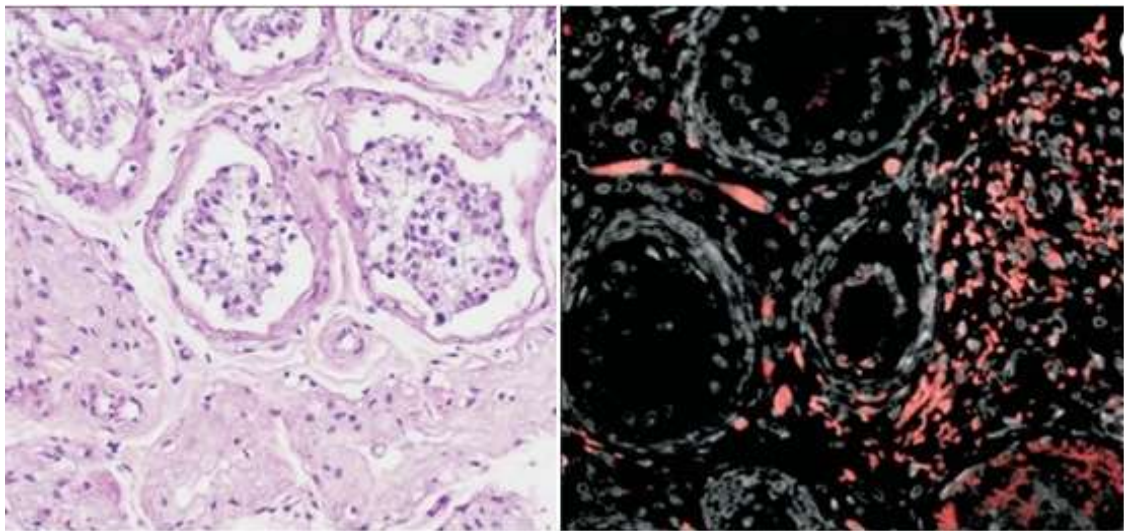


Figure 16: Observation microscopique montrant une sclérose occasionnelle avec une expression immunofluorescente élevée de l'ACE 2, H&E (G x 20) (Achua & al, 2021).

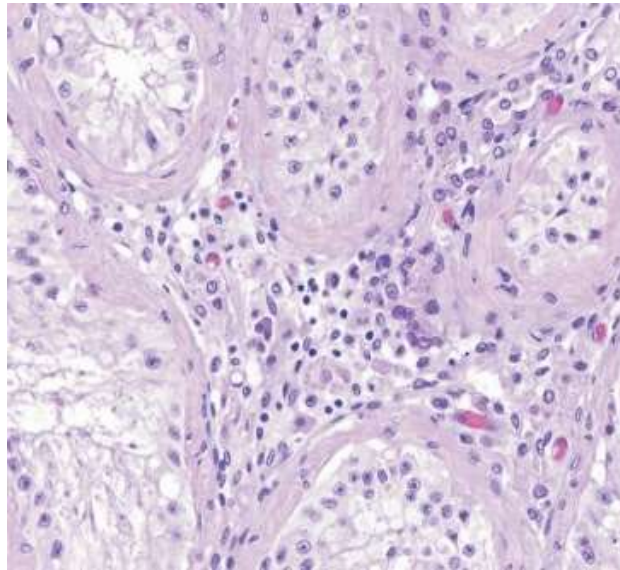


Figure 17: Coupes histologiques et ultrastructurales des testicules à partir d'autopsies d'un patient COVID- 19, H&E (G× 40) (Achua& al, 2021).

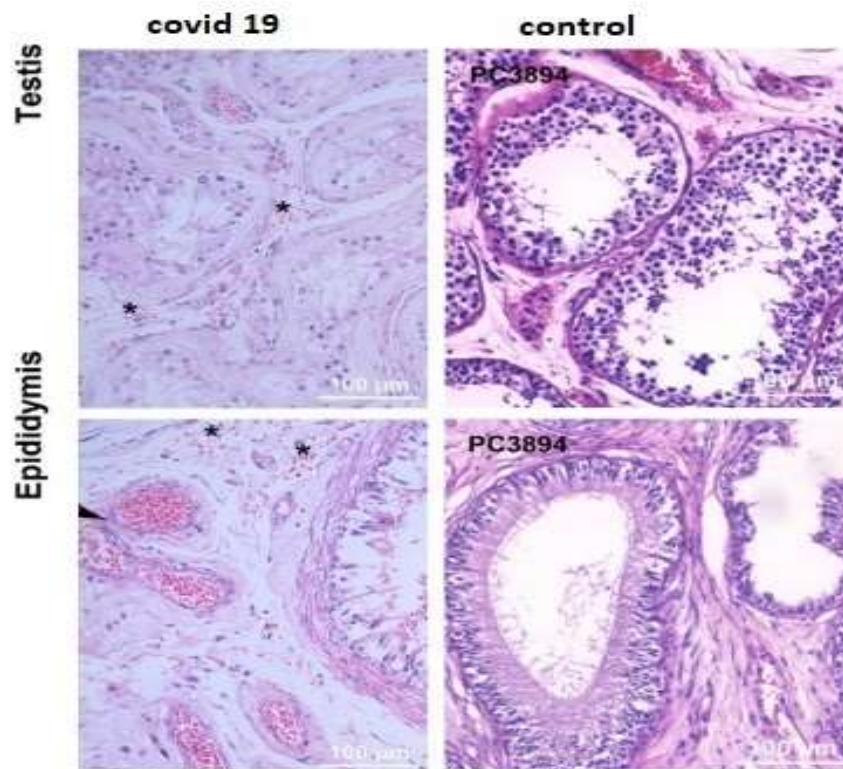


Figure 18: Coupe histologique représentant un œdème interstitiel (représenté par une étoile) dans les échantillons des testicules et des épидидymes des patients COVID-19 (Li & al, 2020).

I.5 Spermogramme

Parmi les 21 études, 10 études ont constaté que la COVID-19 a un effet néfaste sur les échantillons de sperme et la spermatogenèse

Des études montrent la présence de l'oligozoospermie dans la plupart des patients COVID-19 (Tian, 2021 ; Omolaoye & al, 2021 ; Achua & al, 2021 ; Li & al, 2020). Une oligozoospermie est une anomalie du sperme caractérisée par une concentration en spermatozoïdes inférieure aux valeurs normales, un nombre inférieur à 10 millions/ml, donc la fertilité de l'homme peut s'en trouver diminuée, et le couple peut alors rencontrer des difficultés à concevoir. L'oligozoospermie associée à une diminution de volume spermatique et de la concentration des spermatozoïdes a été constatée chez les patients COVID-19 (Haghpanah & al, 2021 ; Selvaraj & al, 2021 ; Tian, 2021 ; Omolaoye & al, 2021 ; Khalili & al, 2020).

Le stress psychologique est une réponse physiologique normale à une situation anormale; durant la maladie qu'il cause un stress oxydatif affectant la qualité du sperme et perturbant la structure et la mobilité des spermatozoïdes (Haghpanah & al, 2021).

D'autres études sur le sperme des patients atteints de l'infection signalent une absence des spermatozoïdes dans les tubes séminifères indiquant une azoospermie bien que les séquences génomiques du SARS CoV-2 n'ont pas été détectées *in situ*. Il a été proposé que la précipitation de l'IGg suite à l'inflammation testiculaire soit en cause de cette azoospermie (Younis & al, 2020).

En effet, le coronavirus entraîne une augmentation de la fragmentation d'ADN bien qu'il y ait une répartition d'ADN des spermatozoïdes par l'ovocyte grâce à l'œstradiol qui va augmenter les capacités de réparation des ADN polymérase qui interviennent au cours de la réparation. De même, le spermatozoïde amène peut-être des ARN nécessaires à la réparation de son ADN dans l'ovocyte (Menezo, 2006).

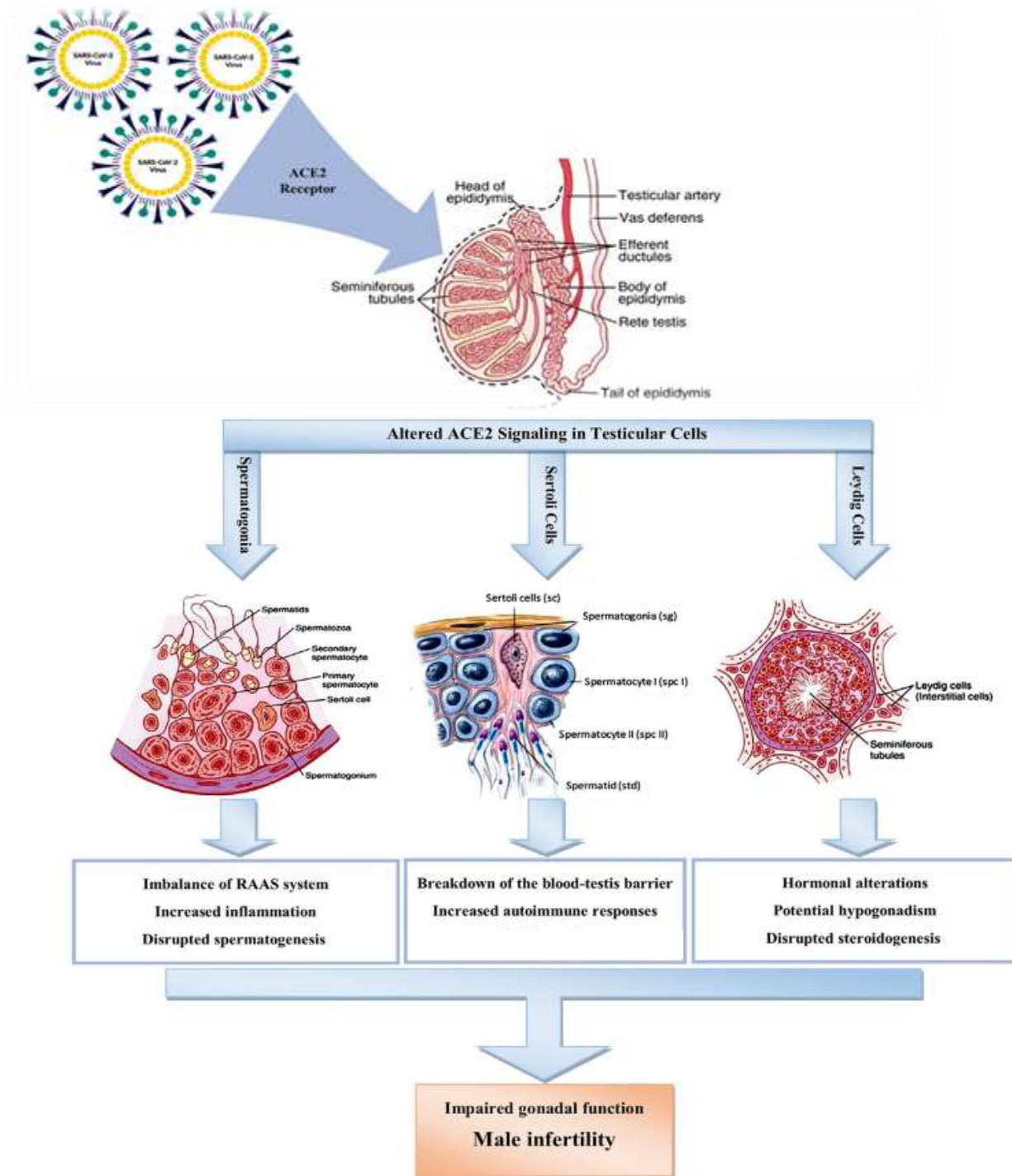


Figure 19 : l'effet possible du SARS CoV-2 sur la fonction des principaux types de cellules testiculaires (Haghpanah& al, 20



Conclusion

Conclusion

Dans ce mémoire de fin d'étude, notre objectif était d'étudier une problématique existante dans le monde à l'heure actuelle représentée par la propagation effrayante du coronavirus qui a balayé la majorité des pays et qui est devenu une menace pour l'humanité. On a utilisé dans cette étude des données récemment publiées sur la relation entre la COVID-19 et l'infertilité masculine, en se concentrant sur ses effets et ses mécanismes physiopathologiques.

Plusieurs études ont consisté à examiner le lien entre fertilité masculine et infection à la COVID-19. Les résultats ont montré que les hommes qui en ont souffert présenteraient un sperme à qualité diminué et plusieurs explications en sont évoquées.

Le SARS CoV-2 a un effet sur le système reproducteur masculin, associé en grande partie à la réaction inflammatoire incontrôlée appelée « tempête de cytokines » et une infiltration leucocytaire du tissu interstitiel. Ces preuves suggèrent que le SARS CoV-2 peut infecter directement les testicules humains, y pénétrer et léser les spermatozoïdes suite à une rupture de la BHT sous l'effet du stress oxydatif.

La covid 19 provoque une orchite et des lésions testiculaires, notamment une réduction du nombre de cellules germinales et une mort apoptotique avec infiltration de leucocytes dans l'interstitium.

D'autre part, l'augmentation de la température testiculaire peut être considérée comme effet indirect de l'inflammation qui a un impact négatif sur les testicules des patients COVID-19.

Le SARS COV -2 pourrait également exercer des répercussions négatives sur la fertilité mâle indirectement, par des mécanismes concernant le système nerveux. Lors de la mort neurale des cellules gliales, les concentrations faibles du GnRH auront comme conséquence une diminution de la LH et de la FSH. Ceci influence consécutivement le fonctionnement des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig.

Le virus lui-même peut infiltrer les tissus testiculaires. l'invasion des cellules de Leydig par le virus ou ses protéines est suivie de modifications des voies stéroïdogéniques, qui peut causer un dysfonctionnement des cellules de Leydig et une diminution de rapport entre la testostérone sérique et l'hormone lutéinisante ce qui provoque un hypogonadisme.

Le coronavirus a un effet nuisible sur le nombre, le volume, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes, conduisant à une oligozoospermie et une azoospermie dans la plupart du temps.

A l'issu de cette étude, nous préconisons d'autres recherches approfondies pour révéler l'impact exact et les mécanismes par lesquels la pandémie de COVID-19 pourrait affecter les paramètres de la fertilité masculine.

Bibliographie

- Abassi, Z. Y. (2020). Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE 2 connection. *318* (6), E878-E880.
- Achua, J. C., & al, e. (2021). Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis. *39* (1), 65-74.
- Amir, I. L. (2020). COVID-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *31* (619), 15-20.
- AROUN, R., & SADOU, H. (2018). Etude bibliographique sur les troubles de la reproduction masculine, suivie d'une étude rétrospective sur les anomalies spermatiques au niveau de la région de Tizi-Ouzou. Mémoire de Master , TIZI-OUZOU.
- Averous, M. L. (2004). La cryptorchidie : le point de vue de l'urologue pédiatre. *32* (9), 813-817.
- Baskin, L. H., & al, e. (2001). Hypospadias and Endocrine Disruption: Is There a Connection? *109* (11), 1175-1183.
- Batiha, O. A.-D. (2020). Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *52* (9).
- Berthaut, I. B., & al, e. (2015). *Le grand livre de la fertilité*. paris: Eyrolles.
- Bickerton, E. B. (2015). *Coronaviruses: Methods and Protocols*. New York: Springer Science Business Media.
- Boissier, R. (2011). L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *21*, 798-800.
- Bonneville, J. (2012). Imagerie des hypophysites. *73* (2), 76-77.
- Bonny, v. M. (2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *41*(6), 375-389.
- Bouhdiba, S. (2020). *COVID-19: Le retour de la peste*. Paris: L'Harmattan.
- Bourgonje, A. A., & al, e. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *251* (3), 228-248.
- Caumes, E. (2020). L'infection à SARS COV -2. *2020* (291), 1-3.
- Corona, G. B., & al, e. (2020). SARS COV -2 infection, male fertility and sperm cryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *43* (8), 1153-1157.

Bibliographie

- Crausaz, M. S., & al, e. (2006). Etude nationale sur la fertilité masculine en Suisse: méthodes et résultats préliminaires *Journal fur Fertilitätund Reproduktion* 2006. *16* (4).
- Dadoune, J. (2006). *biologie de la reproduction humain*. paris : Ellipses édition .
- de Roux, N. L., & al, e. (2009). Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. *70* (1), 2-13.
- Djebbar, E. N. (2020). *la relation entre les anomalies morphologiques des spermatozoides et les altérations du noyau chez les hommes infertiles*. mémoire de master , sidi bel abbes.
- Ducray, F. (2008). *Biologie des gliomes cérébraux*. *12* (6-7), 663-668.
- Dutta, S. S. (2021). SARS COV -2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reproductive Sciences*, *28* (1), 23-26.
- Fan, C. L., & al, e. (2020). ACE 2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. 1-16.
- Ferrag, D. (2020). Impact de l'indice de masse corporelle de l'homme sur les paramètres.
- Fourcier, J. B. (2017). *reproduction et embryologie*. EdiScience.
- Gori, S. P., & al, e. (2005). Germ cell tumours of the testis. *53* (2), 141–164.
- Gu, J. G., & al, e. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *202* (3), 415-424.
- Haghpanah, A. M., & al, e. (2021). Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *53*, 1-9.
- Hilmani, S. I. (2019). Adénomes hypophysaires. *65* (2-3), 117.
- Hsu, A. F., & al, e. (2021). Mechanisms by Which SARS COV -2 May Impact Male Fertility. *28* (2), 332-333.
- J. Schlossera, I. N. (2007). Infertilité masculine : définition et physiopathologie. 127-133.
- Kashongwe, I. L., & al, e. (2020). Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS COV -2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). *13* (3), e3685-e3693.
- Khalili, M. L., & al, e. (2020). Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *38* (4), 506-520.
- Kharbach, Y. K. (2020). Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? 1-3.
- Lefrance, C. (2018). *IMPACT DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA FERTILITÉ : ÉTUDE COMPARATIVE DE COUPLES FERTILES ET INFERTILES*. thèse , Amiens.

Bibliographie

- Lewin, L. S. (1990). Analyse de la structure chromatinienne du sperme par la cytométrie en flux à l'acridine orange.intérêt clinique. *9* (2), 261-271.
- Li, H. X., & al, e. (2020). Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *28*, 1-8.
- Mallon, P. K. (2020). COVID19-clinical presentation and therapeutic considerations.
- Menezo, Y. (2006). L'ovocyte : avancées fondamentales et thérapeutiques. *35* (5), 2S19-2S23.
- MIEUSSET, R. L., & al, e. (1996). Contraception thermique de rhomme. *6* (3), 266-273.
- Moutaouakkil, Y. T., & al, e. (2020). Les anti-inflammatoires et SARS COV -2. *21* (2), 1-5.
- Navarrai, A. A., & al, e. (2020). Coronavirus Disease-19 Infection: Implications on Male Fertility and Reproduction. *11*, 1-7.
- Olaniyan, O. D., & al, e. (2020). testis and blood-testis barrier in COVID-19 infestation: role of angiotensin-converting enzyme 2 in male infertility. *31* (6), 1-13.
- Omolaoye, T. A., & al, e. (2021). SARS COV -2 (COVID-19) and male fertility: Where are we? *99*, 65-70.
- OMS,2015.satatistiques sanitaires mondiales.2015.
- Oukas, Y. (2019). *la relation entre les anomalies morphologiques des spermatozoides et les altérations du noyau chez les hommes infertiles*. mémoire de master, Blida.
- Pascolo, L. Z., & al, e. (2020). Renin angiotensin system, COVID-19 and male fertility: Any risk for conceiving? *8* (10), 1-22.
- Ram, S. S., & al, e. (2019). Biology of the gonococcus: disease and pathogenesis. 1-27.
- Renu, K. S., & al, e. (2020). The role of Interleukin-4 in COVID-19 associated male infertility–A hypothesis: Running title: IL-4 and its role in COVID-19 associated male infertility.
- Rhouma, M. O., & al, e. (2018). Aspect ge'ne'tique de l'infertilite' masculine : de la recherche a` la. 1-9.
- Roizman, B. W. (2001). Herpes simplex virus infections. *The lancet*, *357*, 1513-1518.
- Rollet, J. (1999). Biochimie du liquide séminal : Intérêt pour le clinicien. *9* (4), 468-471.
- Roychoudhury, S. D., & al, e. (2021). Viral pathogenesis of SARS COV -2 infection and male reproductive health. *11*, 1-11.
- Saksena, S. V., & al, e. (2020). CE2 Receptor Expression in Testes: Implications in COVID-19 Pathogenesis.
- Sallard, E. H., & al, e. (2020). Retrouver les origines du SARS COV -2 dans les phylogénies de coronavirus. *36*, 783-796.

Bibliographie

- Sankaré, O. (2005). *Contribution à l'étude des aspects étiologiques de l'infertilité masculine au service de cytogénétique et de biologie de la reproduction de l'INRSP*. thèse, Mali.
- Sansone, A. M., & al, e. (2021). Addressing male sexual and reproductive health in the wake. *44*, 223–231.
- Schlösser, J. N., & al, e. (2007). Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *41* (3), 127-133.
- Segondy, M. (2020). Les Coronavirus humains. *2020* (526), 32-39.
- Selvaraj, K. R., & al, e. (2021). Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: Possibility of the Incidence of Male Infertility and HPG Axis Abnormalities. 1-8.
- Sengupta, P. D. (2021). COVID-19 and hypogonadism: secondary immune responses rule-over endocrine mechanisms. 1-5.
- Seymen, C. (2021). The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *93* (3), 1396-1402.
- Szerman, E. (2003). Génétique et Infertilité masculine : données actuelles. *13* (2), 134-138.
- Tajjour, M. W. (2006). Infections génito-urinaires et infécondité masculine: conséquences, diagnostic et traitement. *16* (2), 109-124.
- Terho, P. (1982). Chlamydia trachomatis and Clinical Genital Infections: A General Review. *infection*, *10* (1), s5-s9.
- Thibault, C. I. (2001). *la reproduction chez les mammifères et l'homme*. paris: Ellipses édition.
- Tian, Y. Z. (2021). Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *161* (2), R37–R44.
- Tratner, I. (2003). SARS : 1. Le virus. *19* (8-9), 885-891.
- Van Effenterre, R. B. (2007). Les craniopharyngiomes. *68* (6), 412-421.
- Verma, s. S., & al, e. (2020). ACE 2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *103*, 1-9.
- Vialard, F. M.-P., & al, e. (2009). Anomalies génétiques et infertilité masculin. *19* (1), 2-16.
- Wagner, L. T. (2007). Varicocèle et infertilité masculine : Recommandations Comité Andrologie-AFU 2006. *17* (1), 12-17.
- Wang, H. L., & al, e. (2020). The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS COV -2. 1-7.
- Xie, W. L., & al, e. (2020). Effect of SARS COV -2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. 1-14.
- Young, J. (2016). Infertilité masculine: mécanismes, causes et exploration. *80*, 29-36.

Bibliographie

Younis, J. A., & al, e. (2020). Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE 2 connection. *318* (6), E878-E880.

Yuki, K. F., & al, e. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. 1-7.

Zorn, B. (2005). Marqueurs biochimiques du sperme à la recherche de l'inflammation génitale: intérêt de la détermination de l'élastase. *33* (9), 678-683.

Bibionet

@1 : msdmanuals.com consulté le : 23/05/2021 09 :02

@2 : cerf.radiologie.fr consulté le : 23/05/2021 09 :10

Résumé

Le nouveau coronavirus, découvert en Chine fin décembre 2019 a causé une pandémie obligeant les systèmes de santé des pays touchés à agir rapidement. Dès janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré la COVID-19 comme une urgence de santé publique internationale. La vitesse de propagation du SARS CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce redoutable virus. La pandémie de COVID-19 a d'importantes conséquences sur le système reproducteur masculin qui peut causer des dommages sur la structure et la fonction testiculaire. Notre étude résume les connaissances virologiques et physiopathologiques actuelles sur l'effet du coronavirus sur la fertilité masculine. Nous avons traité 21 nouvelles études réalisées sur des patients COVID-19 dont la fertilité a été affectée et qui n'avaient pas souffert de l'infertilité auparavant. Les altérations de la fonction reproductrice par le SARS CoV-2 ont été réparties suivant un plan thématique en plusieurs groupes à savoir l'orchite testiculaire, la perturbation hormonale, les anomalies du spermogramme et l'histopathologie testiculaire liées à la COVID-19. Nos résultats ont montré que la COVID-19 peut altérer la fertilité masculine sur tous les plans étudiés. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour révéler les effets et les mécanismes exacts par lesquels la pandémie de COVID-19 peut affecter les paramètres de la fertilité masculine.

Mots- clés : COVID-19, SARS CoV-2, testicule, altération, fertilité masculine.