

Sub-fertilité masculine : les enjeux et intérêts de la prise en charge de l'homme infertile

Male infertility: key issues and challenges in male fertility assessment

PENING D.

Service de Gynécologie et Obstétrique, Clinique de Fertilité et Laboratoire de Recherche en Reproduction humaine, Hôpital Erasme, H.U.B, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

L'infertilité du couple est définie comme l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés. Un facteur masculin est retrouvé dans près de 50% des cas. Ce facteur a longtemps été sous-estimé dans notre société, où l'échec de conception était largement attribué à la femme.

Le bilan andrologique comporte un interrogatoire approfondi reprenant les antécédents personnels du patient relatif à sa fertilité, un examen physique avec palpation testiculaire et évaluation des caractères sexuels secondaires, une analyse du spermogramme dans un laboratoire accrédité utilisant les derniers critères de 2021 publiés par l'Organisation mondiale de la Santé, une échographie scrotale afin d'exclure un cancer testiculaire dont l'incidence est accrue dans la population infertile, un bilan hormonal afin de préciser la nature d'un éventuel trouble de la spermatogenèse relatif à un hypogonadisme central ou périphérique. Enfin un bilan avec conseil génétique est indiqué devant une oligospermie sévère (caryotype, micro-délétions du chromosome Y, mutation du gène CFTR).

Dans une société où l'âge de la primiparité augmente, il est également important de souligner l'impact de l'âge paternel avancé (au-delà de 40 ans) en termes de qualité spermatique moindre pouvant engendrer un délai de conception allongé, et de complications obstétricales associées (risque de fausses couches et syndromes malformatifs). D'autres facteurs tels l'obésité, le mode de vie, les assuétudes (alcool, tabagisme, cannabis) altèrent la spermatogenèse.

Un bilan andrologique complet doit systématiquement être réalisé, le spermogramme étant le reflet de la santé globale de l'homme.

Rev Med Brux 2023; 44 : 351-355

Mots-clés : andrologie, fertilité, médecine de la reproduction

ABSTRACT

Infertility is defined as failure to conceive within a year of unprotected sexual intercourse. A male factor can be found in up to 50% of cases. The importance of the male factor has long been underestimated in our society. It has long been assumed that the age-related female fertility issue is responsible alone for the couple's infertility.

Any pathology that impairs transport or sperm production will lead to male infertility or "subfertility" interchangeably. An evaluation of the male patient along with the female partner, is essential to counsel infertile couples. A physical examination of the testis, thorough personal and fertility history, laboratory assessment (hormonal and genetics when indicated) along with a semen analysis (2021 World Health Organization criteria) are all part of this unique opportunity to assess male health and screen for concomitant diseases. In case of severe male factor infertility, a 3 to 10 times higher incidence of testicular cancer can be found compared to age-matched controls, emphasizing andrology workup and follow-up in this population.

Advanced paternal age (over 40 years old) is associated with a decreased quality in sperm (which may be associated with a longer time to pregnancy) and adverse outcomes in pregnancies (increased risk of miscarriages and fetal malformations). Other factors such as obesity, lifestyle, and habits (smoking, drugs, and alcohol consumption) impair spermatogenesis.

Recent studies have highlighted that reproductive healthcare providers should be trained in andrology assessment, as semen analysis may reflect a man's general health overall.

Rev Med Brux 2023; 44: 351-355

Key words: andrology – fertility – reproductive medicine

INTRODUCTION

L'infertilité du couple est définie comme l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés¹. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé la prévalence de l'infertilité en 2023 à 17,5 %, ce qui implique des coûts sociétaux considérables notamment dans les pays en voie de développement où les techniques de procréation médicalement assistée (PMA) telles la fécondation in vitro (FIV) et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) ne sont pas largement accessibles et répandues, ni remboursées par une assurance maladie².

En Belgique, un couple sur six a recours à la PMA ; les données nationales sont accessibles et enregistrées dans un système appelé « *Belgian Register for Assisted Procreation* » (BELRAP). Dans notre pays, la prise en charge de l'infertilité du couple est exemplaire, avec 6 cycles de FIV/ICSI remboursés avant l'âge de 43 ans chez la femme, offrant un maximum de chances de succès au plus grand nombre.

Dans la moitié des cas d'infertilité de couple, on retrouve un facteur masculin. Il est donc fondamental d'évaluer correctement l'homme dans les consultations d'infertilité de couple.

RECOMMANDATIONS

Devant ce constat, des recommandations de l'Association française d'Urologie (AFU) et de la Société d'Andrologie de Langue française (SALF) ont été conjointement publiées³. Il est d'usage de commencer la prise en charge par un interrogatoire approfondi reprenant les antécédents personnels du patient relatif à sa fertilité et son histoire reproductive (la fréquence des rapports sexuels, la durée de l'infertilité, l'histoire sexuelle avec les maladies sexuellement transmises). Les antécédents médicaux et chirurgicaux doivent être notés avec une importance particulière sur les antécédents de cancer, de cryptorchidie, de chirurgie inguinale et urologique.

Il convient également de prendre en compte le mode de vie, à savoir une quantification précise de la consommation tabagique, de stupéfiants (par exemple le cannabis) et d'unités d'alcool car ces éléments perturbent hautement la spermatogenèse ; le sevrage tabagique étant pris en charge par les mutuelles en Belgique, il est à promouvoir ainsi qu'un soutien psychologique adéquat.

L'enquête familiale a son intérêt devant une hypofertilité chez les apparentés, des pathologies génétiques familiales connues (par exemple, la mucoviscidose) et aussi dans le cadre d'une consanguinité.

Les traitements médicamenteux ayant un impact direct ou indirect sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur la spermatogenèse sont à noter. Un exemple bien connu est l'usage de stéroïdes anabolisants dans les salles de sport, ce dopage étant néfaste pour la spermatogenèse.

Dans le cadre du cancer, il est de bonne pratique de congeler son sperme avant tout traitement gonadotoxique⁴, les agents alkylants pouvant entraîner notamment un arrêt définitif de la spermatogenèse avec azoospermie.

EXAMENS

Tout homme infertile doit faire l'objet d'un examen physique andrologique. Ceci comporte *a minima* une palpation testiculaire et une évaluation des caractères sexuels secondaires à la recherche d'un hypogonadisme, d'une gynécomastie et d'un varicocèle clinique.

Un spermogramme est systématiquement réalisé chez tout homme se questionnant sur sa fertilité et analysé dans un laboratoire accrédité utilisant des critères de qualité stricts et des normes établies selon les recommandations de l'OMS⁵. Les références mondiales de la sixième édition de l'OMS en 2021 sont basées sur une population étudiée d'éjaculats de 3.589 hommes considérés comme « fertiles » (durée d'abstinence de 2 à 7 jours, avec une conception endéans les douze mois), le percentile 5 ayant été retenu comme limite inférieure de la distribution normale. À titre d'exemple, voici certaines normes de paramètres spermatiques : volume de l'éjaculat $\geq 1,4$ mL ; concentration spermatique ≥ 16 millions/mL ; nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat ≥ 39 millions ; mobilité progressive des spermatozoïdes ≥ 30 % ; mobilité totale des spermatozoïdes ≥ 42 % ; vitalité ≥ 54 % ; morphologie normale ≥ 4 % (Tableau 1). Si les critères de normalité sont remplis, cela ne signifie pas pour autant que le sperme est fécondant. En effet, on estime à environ 25 % les cas d'infertilité idiopathique ou inexplicite⁶, ceci étant lié aux fluctuations intra-individuelle de production spermatique, la durée de la spermatogenèse étant de l'ordre de 74 jours et aussi à l'absence d'évaluation en routine du caractère capacitant ou non des spermatozoïdes après éjaculation. Se baser uniquement sur les valeurs de l'OMS du spermogramme afin de faire la distinction entre des hommes plus fertiles que d'autres demeure une approche imparfaite⁷. À titre d'exemple, une morphologie aussi basse que 5 % est à considérer comme « normale » selon ces critères malgré que 95 % des spermatozoïdes soient morphologiquement anormaux⁸.

Paramètres spermatiques	Valeurs seuils (percentile 5)
Volume éjaculé	1,4 ml
Concentration spermatique	16 millions/ml
Numération par éjaculat	39 millions/éjaculat
Mobilité progressive des spermatozoïdes	30 %
Mobilité totale des spermatozoïdes	42 %
Vitalité	54 %
Pourcentage de formes normales	4 %

Devant un spermogramme altéré, il est de bonne pratique de réaliser un deuxième échantillon à distance d'un cycle de spermatogenèse, permettant de confirmer les altérations observées. Des chercheurs ont d'ailleurs réalisé une étude prospective monocentrique afin de préciser l'intérêt d'un spermogramme additionnel en terme de paramètre prédictif d'une conception spontanée, ce qui ne semble pas être bénéfique⁹. Le spermogramme n'est donc pas prédictif du pouvoir fécondant du sperme mais il permet toutefois d'orienter l'étiologie diagnostique d'une concentration faible spermatique (oligospermie), d'une mobilité spermatique insuffisante (asthénospermie) et d'anomalies morphologiques (téatospermie) afin d'effectuer des analyses génétiques plus précises et des tests de vitalité.

Notre compréhension sur la régulation moléculaire de la motilité et de la capacité fécondante des spermatozoïdes est limitée; il est donc nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine. Afin de pouvoir féconder l'ovocyte, les spermatozoïdes doivent subir un processus appelé capacitation lors de leur trajet dans les voies génitales féminines, qui n'est pas évalué en routine clinique. Ce processus se caractérise par l'apparition d'une forme particulière de motilité appelée l'hyperactivation ainsi que par la capacité de subir une réaction acrosomique physiologiquement induite¹⁰.

Le spermogramme a-t-il encore sa place dans la prédiction d'une conception spontanée? Dans une étude, un modèle basé sur la concentration spermatique, la mobilité totale progressive et la morphologie spermatique a permis de correctement identifier 84,1% des 113 hommes fertiles et 88,1% des 109 hommes infertiles¹¹. Dans une autre étude, ces différents paramètres spermatiques ont été corrélés avec les taux de succès en grossesse spontanée ou suite à une insémination intra-utérine avec sperme du partenaire (IIU), les auteurs orientent vers une IIU lorsque le comptage des spermatozoïdes mobiles était $> 5 \times 10^6$ dans l'éjaculat¹². D'autres chercheurs ont montré que des valeurs de paramètres spermatiques bien au-delà du percentile 5 des normes de l'OMS étaient associées à une réduction du délai de conception chez les couples infertiles¹³.

Plus récemment, une méta-analyse s'est intéressée aux dernières études randomisées contrôlées (RCT)

dans le cadre de l'infertilité masculine afin d'en tirer d'éventuelles recommandations générales¹⁴. Tout d'abord, les auteurs ont retrouvé une grande hétérogénéité sur les objectifs primaires étudiés (paramètres spermatiques, taux de grossesse, taux de naissances vivantes...) des différentes publications, ce qui complique grandement la comparaison des études entre elles. Par ailleurs, la définition même d'un objectif primaire étudié était différent selon les études RCT (par exemple, définition d'un taux de grossesse). Il est donc temps d'uniformiser la nomenclature scientifique internationale afin d'améliorer la prise en charge de l'homme infertile. À cet égard, le « *Male Reproductive Health Initiative* » (MRHI) a été fondé afin de sensibiliser davantage l'homme comme acteur sur sa santé reproductive, initiative soutenue par l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)¹⁵.

Si l'évaluation initiale (interrogatoire, examen clinique, spermogramme) est normale, il n'y a pas lieu de réaliser d'autres examens complémentaires³. En cas d'anomalies du bilan, on peut proposer une échographie scrotale afin d'exclure un cancer testiculaire dont l'incidence est accrue dans la population infertile, cancer le plus fréquent chez le jeune homme en âge de procréer, d'autant plus s'il existe des facteurs de risques évidents (cryptorchidie, antécédent de testicule atrophique ou de néoplasie testiculaire)¹⁶. Un bilan hormonal est justifié afin de préciser la nature d'un éventuel trouble de la spermatogenèse relatif à un hypogonadisme central ou périphérique, avec dosage de la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) qui explore le testicule exocrine et dosage de la testostérone totale explorant le testicule endocrine. Les hommes infertiles sont à risque accru d'hypogonadisme; en cas de testostérone confirmée abaissée, on dosera la testostérone biodisponible permettant de prendre en compte des variations de la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), la LH (*Luteinizing Hormone*) et la prolactine.

Devant des anomalies du spermogramme telles une oligospermie ou azospermie, on réalisera un bilan génétique avec un caryotype, une recherche des micro-délétions du bras long du chromosome Y et une analyse des mutations du gène CFTR (ou ABCC7) en cas d'agénésie uni ou bilatérale des canaux déférents et des vésicules séminales. Un conseil géné-

tique doit alors être proposé au couple en cas de résultat anormal.

ANALYSES

Une première méta-analyse publiée en 2017 a tenté de répondre à la question du potentiel déclin de la fertilité masculine¹⁷. Est-ce que les paramètres spermatiques tels la concentration et le comptage des spermatozoïdes totaux dans l'éjaculat ont diminué chez l'homme? Entre 1973 et 2011, les auteurs ont rapporté un déclin de 1,6% par an en concentration spermatique moyenne chez les hommes caucasiens. En 2022, ces mêmes auteurs ont actualisé leurs données en prenant en compte davantage d'hommes issus de continents différents¹⁸. Cependant, les différentes études reprises n'avaient pas les mêmes

méthodologies d'évaluation des paramètres spermatiques au cours des années étudiées; les variations ethniques et géographiques au sein d'un même pays sont inévitables et influencent les résultats; enfin tirer des conclusions sur une population infertile est difficile puisque bien souvent l'infertilité *per se* est exclue des méta-analyses¹⁹.

L'impact des perturbateurs endocriniens et les modifications épigénétiques du sperme mériteraient un article à part entière¹⁶.

Il est maintenant clairement établi que le sperme contribue à l'embryogénèse, non seulement par des mécanismes épigénétiques de méthylation de l'ADN, mais aussi par la contribution du liquide séminal et des microARN sur le devenir de l'embryon en termes de fausses couches potentielles et de malformations congénitales²⁰.

CONCLUSION

Dans notre société, un couple sur six a recours à la procréation médicalement assistée (PMA) afin de concevoir un enfant et dans près de 50% des cas l'infertilité du couple est liée à un facteur masculin. Peu d'avancées scientifiques ont été réalisées en andrologie, discipline méconnue et non enseignée actuellement en Belgique, pourtant pays précurseur de la technique d'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) introduite il y a maintenant plus de trente ans.

De nos jours, l'âge de la primiparité ne cesse d'augmenter. Devant ce constat, il est important de souligner aussi l'impact de l'âge paternel avancé (au-delà de 40 ans) en termes de qualité spermatique moindre pouvant engendrer un délai de conception allongé et de complications obstétricales associées (risque de fausses couches et syndromes malformatifs). D'autres facteurs tels l'obésité, le mode de vie, les assuétudes reprenant alcool, tabagisme et cannabis entre autres, altèrent la spermatogénèse.

Un bilan andrologique complet doit systématiquement être réalisé, le spermogramme étant le reflet de la santé globale de l'homme.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R *et al.* The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):660-80.
2. Njagi P, Groot W, Arsenijevic J, Dyer S, Mburu G, Kiarie J. Financial costs of assisted reproductive technology for patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(2):hoado07.
3. Huyghe E, Boitrelle F, Methorst C, Mieusset R, Ray PF, Akakpo W *et al.* Recommandations de l'AFU et de la SALF concernant l'évaluation de l'homme infertile. *Prog En Urol.* 2021;31(3):131-44.
4. Pening D, Constant M, Bruynbroeck M, Delbaere A, Demeestere I. Impact of cancer on cryopreserved sperm quality and fertility: A cohort study. *Health Sci Rep.* 2022;5(4):e726.
5. Björndahl L. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 21].
6. Björndahl L. A paradigmatic shift in the care of male factor infertility: how can the recommendations for basic semen examination in the sixth edition of the WHO manual and the ISO 23162:2021 standard help? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2022 Mar 14 [cited 2022 Aug 25].
7. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C *et al.* Sperm Morphology, Motility, and Concentration in Fertile and Infertile Men. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1388-93.
8. Paffoni A, Somigliana E, Boeri L, Viganò P. The statistical foundation of the reference population for semen analysis included in the sixth edition of the WHO manual: a critical reappraisal of the evidence. *Hum Reprod.* 2022;37(10):2237-45.
9. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Repping S, Bossuyt PM, Mol BW, Hompes PG, van der Veen F. Semen analysis and prediction of natural conception. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1360-7.
10. Bavister BD. Early history of in vitro fertilization. *Reproduction.* 2002;124(2):181-96.
11. Jedrzejczak P, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Duleba AJ. Prediction of spontaneous conception based on semen parameters. *Int J Androl.* 2008;31(5):499-507.
12. Hajder M, Hajder E, Husic A. The Effects of Total Motile Sperm Count on Spontaneous Pregnancy Rate and Pregnancy After IUI Treatment in Couples with Male Factor and Unexplained Infertility. *Med Arch.* 2016;70(1):39-43.
13. Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW *et al.* Semen parameter thresholds and

- time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? *Hum Reprod Oxf Engl.* 2021;36(8):2121-33.
14. Rimmer MP, Howie RA, Subramanian V, Anderson RA, Bertolla RP, Beebejaun Y *et al.* Outcome reporting across randomized controlled trials evaluating potential treatments for male infertility: a systematic review. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac010.
 15. De Jonge C, Barratt C I. R. The present crisis in male reproductive health: an urgent need for a political, social, and research roadmap. *Andrology.* 2019;7(6):762-8.
 16. Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson AM, Jørgensen N, Main KM *et al.* Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):139-57.
 17. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I *et al.* Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646-59.
 18. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, *et al.* Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update.* 2022;dmac035.
 19. Auger J, Eustache F, Chevrier C, Jégou B. Spatiotemporal trends in human semen quality. *Nat Rev Urol.* 2022;19(10):597-626.
 20. Vallet-Buisan M, Mecca R, Jones C, Coward K, Yeste M. Contribution of semen to early embryo development: fertilization and beyond. *Hum Reprod Update.* 2023;dmad006.

Travail reçu le 30 mai 2023; accepté dans sa version définitive le 5 juillet 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

D. PENING

H.U.B - Hôpital Erasme

Service de Gynécologie et Obstétrique, Clinique de Fertilité et Laboratoire de Recherche en Reproduction humaine

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : david.pening@ulb.be