

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 10 juin 2013  
Par BEHONH AMAYENE Patience Carine**

---

**Troubles de la fertilité masculine et rôle du pharmacien d'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur BROUSSEAU Thierry, PU-PH, laboratoire de biochimie.

**Assesseur(s) :** Monsieur le Professeur DINE Thierry, PU-PH, laboratoire de pharmacie clinique.

**Membre(s) extérieur(s) :** Madame le Docteur VICOONE née CARLIER Anne, Pharmacienne adjointe, Pharmacie PICOT à Wattrelos.



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

---

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

---

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	9
I ANATOMOPHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN .....	9
I.1 Différenciation sexuelle .....	9
I.2 Anatomie de l'appareil génital masculin.....	10
I.2.1 Les testicules (gonades mâles) .....	11
I.2.2 Les voies excrétrices .....	12
I.2.3 L'épididyme .....	13
I.2.4 Les glandes annexes .....	13
I.2.5 Le plasma séminal .....	14
I.3 Fonctions testiculaires .....	14
I.3.1 Fonction exocrine : la spermatogenèse .....	14
I.3.2 Fonction endocrine : synthèse des hormones androgènes.....	22
I.4 Régulation hypothalamo-hypophysaire des fonctions testiculaires .....	23
II METABOLISME ET ACTIVITE PHYSIOLOGIQUE DES ANDROGENES.....	24
II.1 Définition .....	24
II.2 Structure .....	24
II.3 Biosynthèse .....	25
II.4 Sécrétion et transport des androgènes .....	26
II.5 Mécanisme d'action et effets physiologiques des androgènes.....	27
II.5.1 Effets sexuels.....	27
II.5.2 Effets généraux.....	28
II.6 Catabolisme des androgènes .....	29
III FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L'INFERTILITE MASCULINE.....	30
III.1 Facteurs externes altérant la fertilité masculine .....	30
III.1.1 Quelques définitions.....	30
III.1.2 L'âge.....	30
III.1.3 L'obésité.....	31
III.1.4 Le tabac .....	31
III.1.5 Les autres toxiques de l'environnement.....	32
III.1.6 Expositions professionnelles .....	34
III.2 Les causes de l'infertilité masculine .....	35
III.2.1 Les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels .....	36
III.2.2 Causes endocriniennes .....	40
III.2.3 Causes testiculaires .....	43
III.2.4 Causes obstructives séminales .....	51
III.2.5 Altérations fonctionnelles des spermatozoïdes .....	54
IV PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE MASCULINE.....	58
IV.1 Evaluation de l'infertilité chez l'homme.....	58
IV.1.1 Interrogatoire du partenaire de sexe masculin.....	59
IV.1.2 L'examen clinique du partenaire masculin .....	59
IV.1.3 Les examens complémentaires de première intention systématique.....	60
IV.1.4 Les examens complémentaires de seconde intention ou sur signes d'appel .....	61
IV.2 Propositions thérapeutiques.....	63
IV.2.1 Absence d'anomalies importantes au sein du couple.....	63
IV.2.2 Troubles sexuels, érectiles et/ou éjaculatoires .....	64
IV.2.3 Auto-immunisation anti-spermatozoïde isolée.....	74
IV.2.4 Spermogramme normal, sans auto-immunisation ni troubles éjaculatoires.....	75
IV.2.5 Spermogramme anormal avec facteur causal diagnostiqué .....	75
IV.3 Les techniques d'assistance médicale à la procréation .....	105
IV.3.1 Insémination intra-utérine (IIU) .....	105

IV.3.2 Fécondation In Vitro (FIV) classique.....	107
IV.3.3 Micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).....	108
IV.3.4 Autres .....	109
CONCLUSION .....	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	111



# INTRODUCTION

Depuis de nombreuses décennies, la fertilité masculine est en nette décroissance surtout dans les pays industrialisés. L'objectif de l'étude est d'identifier les différents facteurs qui la modifient où les facteurs environnementaux et les causes organiques tiennent une place importante. Le développement des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont permis aux hommes dits infertiles d'accéder à la paternité ; cependant la prise en charge par des traitements classiques peut restaurer la fécondité sans passer par les méthodes d'AMP plus contraignantes et plus lourdes qui génèrent une souffrance psychologique pour le couple. Le travail débutera par un rappel de l'anatomie et la physiologie de l'appareil reproducteur masculin. Ce rappel comportera une description de la différenciation sexuelle, de l'anatomie de l'appareil génital masculin, des fonctions testiculaires, et de leur régulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ensuite, le métabolisme des androgènes et leur activité physiologique seront traités. Puis, dans une troisième partie, les facteurs étiologiques de l'infertilité masculine seront développés. Il s'agira d'une part des facteurs externes altérant la fertilité masculine, et d'autre part des causes organiques qui expliquent certains troubles rencontrés. Enfin, les écrits se termineront par l'analyse de la prise en charge de l'infertilité masculine qui nécessite au préalable une évaluation clinicobiologique. En fonction des anomalies détectées, des traitements seront proposés.

## I ANATOMOPHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR MASCULIN

### *I.1 Différenciation sexuelle*

La détermination sexuelle dépend du code génétique qui se fait au moment de la fécondation. De la 3<sup>ème</sup> à la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine du développement, tous les embryons sont bisexués. Vers la 6<sup>ème</sup> semaine de développement, se mettent en place des gonades phénotypiquement indifférenciées mais génétiquement déterminées (mâles ou femelles) ainsi que 2 types de voies génitales : les canaux paramésonephrotiques de Müller et les canaux mésonephrotiques de Wolff.

Dès la 7<sup>ème</sup> semaine, la gonade primitive se différencie sous le contrôle du gène SRY (Sex determining Region of Y chromosome) localisé sur le chromosome Y.

Par ailleurs, au 4<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine, les cordons sexuels primitifs forment les tubes séminifères qui contiennent 2 types de cellules : les spermatogonies (provenant des cellules germinales primordiales) et les précurseurs des cellules de Sertoli (cellules somatiques). Autour des tubes séminifères, les cellules fibroblastiques mésenchymateuses deviennent les cellules interstitielles de Leydig (sécrétrices de testostérone). Lors de 7<sup>ème</sup> semaine, l'activation du gène SRY permet la différenciation des cellules de Sertoli, productrices d'hormones antimüllérienne (AMH) et inductrices de la stéroïdogenèse testiculaire.

La testostérone et l'AMH contrôlent la masculinisation de l'appareil génital.

En effet, à ce stade embryonnaire, la production hormonale testiculaire va permettre conjointement la régression progressive des canaux de Müller sous l'action de l'AMH et les réarrangements des tubes mésonéphrotiques et du canal de Wolff.

[Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007,]

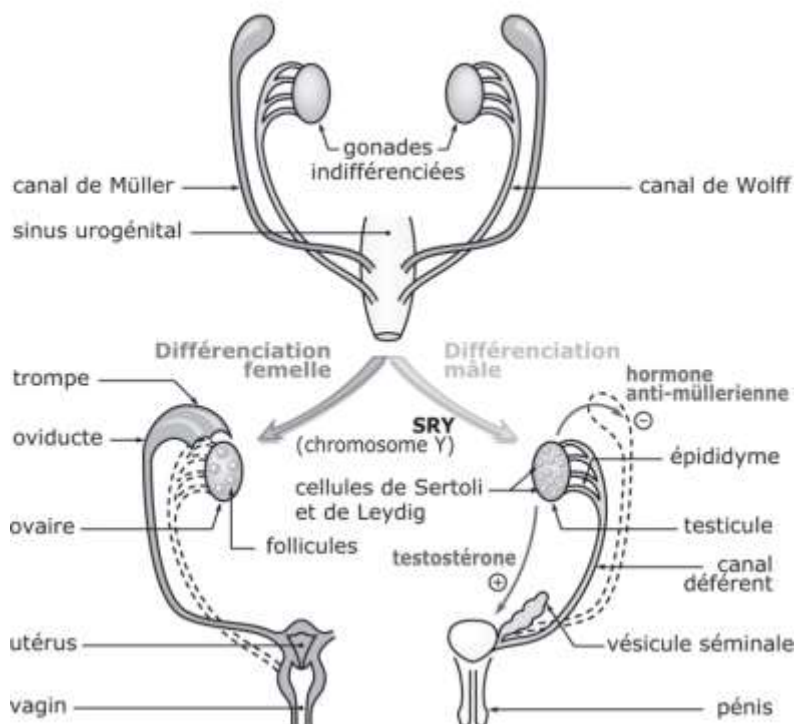


Figure 1 : La différenciation des appareils génitaux (d'après [assistancescolaire.com](http://assistancescolaire.com))

## 1.2 Anatomie de l'appareil génital masculin

L'appareil génital masculin (figure 2) est constitué de différentes structures ayant des rôles bien définis :

- Deux testicules ayant une fonction exocrine (formation des spermatozoïdes) et une fonction endocrine (synthèse d'hormones androgènes).
- Les voies excrétrices assurant le transport des spermatozoïdes sont de deux types : intra-testiculaires (tubes droits et rete testis) et extra-testiculaires (les canaux efférents, l'épididyme, les canaux déférents, et les canaux éjaculateurs).
- Les glandes annexes dont la fonction principale est de sécréter le liquide séminal : les vésicules séminales, la prostate, et les glandes de Cowper.
- Le tractus uro-génital constitué par l'urètre (prostatique, périnéal et pénien) s'ouvre à l'extérieur par le méat urétral qui assure l'évacuation des urines lors de la miction et celle du sperme lors de l'éjaculation.

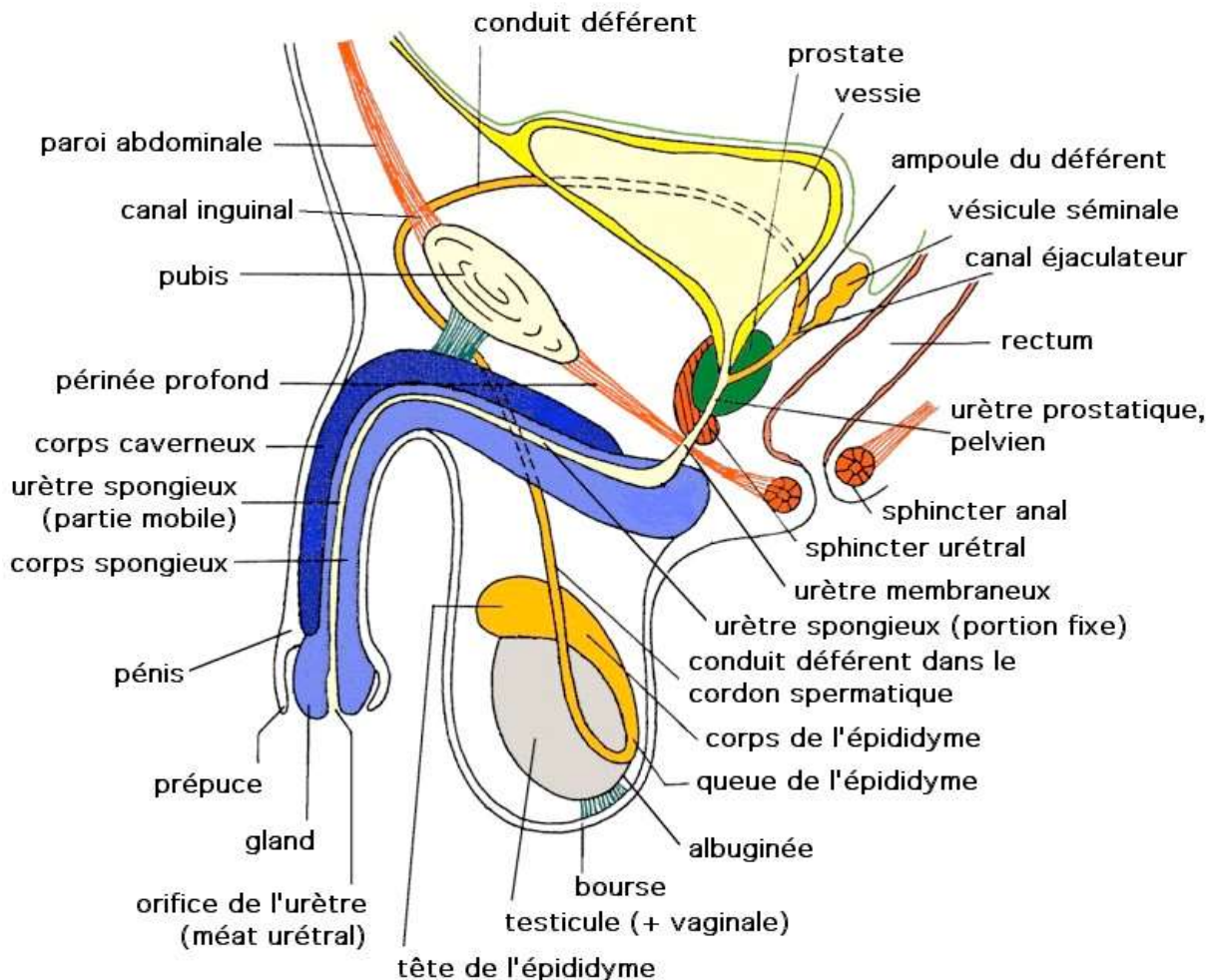


Figure 2 : Coupe sagittale médiane schématisée du petit bassin et du périnée chez l'homme (d'après [www.anat-jg.com/CoursP1/AUG.pdf](http://www.anat-jg.com/CoursP1/AUG.pdf))

### I.2.1 Les testicules (gonades mâles)

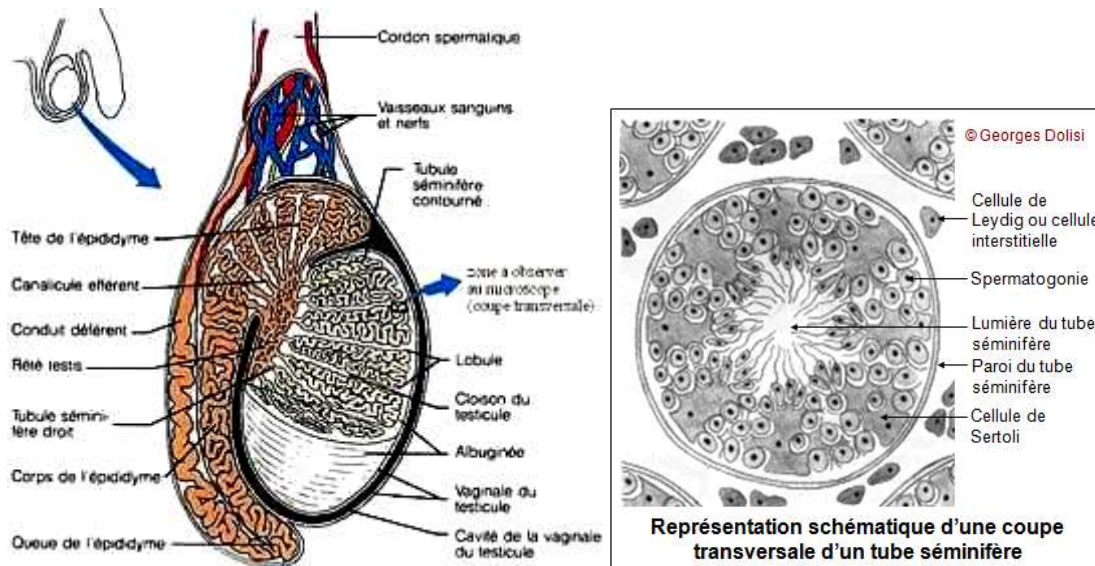
Ils se développent dans la paroi dorsale de la cavité péritonéale et migrent vers le canal inguinal pour se loger dans le scrotum (hors de la cavité abdominale) entre le 5<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de la vie intra-utérine.

La gonade mâle est une glande ovoïde qui mesure environ 5 cm de long, 3 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur. Son volume normal est de 15-16 ml.

Chaque testicule est enveloppé d'un tissu conjonctif fibreux appelé albuginée.

L'albuginée est parcourue de vaisseaux testiculaires, et possède dans la partie postérieure des fibres musculaires lisses qui se contractent spontanément et rythmiquement pour propulser les spermatozoïdes et le liquide séminal hors du testicule. A la partie supérieure, l'albuginée s'épaissit et s'enfonce en profondeur pour former le corps de Highmore qui lui-même est perforé de vaisseaux et de canaux constituant le rete testis.

Entre l'albuginée et le rete testis sont tendues des cloisons conjonctives qui délimitent 200 à 300 lobules testiculaires, chacun renfermant entre 1 à 4 tubes séminifères, et dans lesquels s'effectue la spermatogenèse.



**Figure 3 : Structure interne du testicule**  
(D'après [img.over-blog.com](http://img.over-blog.com) et [medicalorama.com](http://medicalorama.com))

### Structure histologique des tubes séminifères

Entre les tubes séminifères, se trouve un tissu conjonctif lâche très vascularisé, au sein duquel existent des îlots de cellules endocrines : les cellules de Leydig (la glande interstitielle du testicule).

Chaque tube est formé par :

- Une membrane conjonctive externe (gaine pérítubulaire)
- Un épithélium stratifié constitué par les cellules de la lignée germinale et par des cellules somatiques : les cellules de Sertoli (rôle de soutien mécanique et nutritif pour les cellules germinales). Elles permettent aux cellules germinales de migrer vers le pôle apical des tubes séminifères et assurent la libération des spermatozoïdes dans la lumière (spermiation).

Par ailleurs il existe des jonctions entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales :

- Les jonctions serrées (Zonula Occludens) qui relient les cellules de Sertoli.
- Les jonctions communicantes de type gap et desmosomes entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales.
- Les jonctions rectilignes entre les cellules de Sertoli et les spermatozoïdes matures.

Les jonctions serrées continues de la partie inférieure constituent une barrière de l'espace intercellulaire (barrière hémotesticulaire) et délimitent deux compartiments :

- Le compartiment basal contenant les spermatogonies et les spermatozoïdes I
- Le compartiment adluminal renfermant les autres éléments de la lignée germinale.

## **I.2.2 Les voies excrétrices**

Chaque tube séminifère se termine par des segments rectilignes : les tubes droits (1 à 2 mm de long) qui viennent s'aboucher dans le rete testis. Le rete testis est drainé par des canaux pelotonnés : les cônes efférents qui se prolongent par le canal de l'épididyme (5 à 6 mètres de

long). De l'épididyme se détachent deux canaux déférents droit et gauche, qui après les deux vésicules séminales deviennent les canaux éjaculateurs.

### **I.2.3 L'épididyme**

L'épididyme, organe pair allongé, aplati d'avant en arrière, se situe sur le bord supérieur du testicule dont il épouse la convexité. Il est recouvert par la tunique vaginale, excepté au niveau de sa partie distale. Il est constitué de trois parties : tête, corps et queue. Dérivé des tubes mésonéphrotiques (canaux efférents et tête épидидymaires) et du canal de Wolf (corps et queue épидидymaire), cet organe androgène- et thermodépendant concentre le sperme, permet au spermatozoïde de condenser sa chromatine, d'acquérir sa mobilité et son pouvoir fécondant. Le transit des spermatozoïdes dans l'épididyme est d'environ 15 jours. La carnitine libre, l'alpha 1-4 glucosidase, la glycérophosphorylcholine sont des marqueurs biochimiques habituellement dosés et spécifiques de l'épididyme.

[Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007].

### **I.2.4 Les glandes annexes**

#### Les vésicules séminales

Ce sont des organes pairs, symétriques (5 cm de long et 1,5 cm de large), à la surface bosselée et situés en arrière du col de la vessie au dessus de la prostate. Les sécrétions des vésicules séminales constituent 40 à 60 % du sperme. Elles sont basiques, riches en fructose (nécessaire à la nutrition et à la mobilité des spermatozoïdes) et en prostaglandines.

[Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007].

#### La prostate

La prostate, organe musculo-glandulaire médian, est située au dessous de la vessie et en avant du rectum. Elle est aplatie d'avant en arrière et présente un grand axe oblique en bas et avant. Elle mesure chez l'adulte 3 cm de haut, et 3 cm de large ; sa base présente une dépression dans laquelle confluent les vésicules séminales et ampoules déférentielles. La prostate entoure la partie initiale de l'urètre avec une partie caudale où la fonction glandulaire prédomine et une partie crâniale où la partie musculaire l'emporte sur la l'élément glandulaire. Les sécrétions prostatiques sont acides, riches en zinc, magnésium, acides citriques et phosphatases acides. Elles neutralisent les sécrétions séminales et ces deux sécrétions possèdent des propriétés antibactériennes et antioxydantes.

[Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007].

## L'urètre, les glandes de Cowper et le pénis

L'urètre est un conduit musculo-membraneux d'environ 16 cm de long, qui s'étend du col de la vessie au méat urinaire.

On distingue d'une part l'urètre postérieur comprenant l'urètre prostatique et l'urètre membraneux, et d'autre part l'urètre antérieur ou urètre pénien/spongieux.

- L'urètre prostatique traverse la prostate dont la structure musculo-glandulaire constitue les parois. Sur sa face postérieure, existe une saillie : Verum Montanum dans lequel s'abouchent les canaux éjaculateurs.

- L'urètre membraneux s'étend de l'extrémité de la prostate à l'origine du pénis.

Les glandes de Cowper (les glandes bulbo-urétrales) s'ouvrent dans l'urètre membraneux par un canal excréteur ; leurs sécrétions favorisent la lubrification des voies génitales basses et la formation du liquide séminal.

- L'urètre pénien est englobé par l'un des corps érectiles : corps spongieux qui se dilate à son extrémité formant ainsi le gland du pénis ou verge.

Le pénis, organe d'accouplement, est constitué de trois corps érectiles : les deux corps caverneux et le corps spongieux ; ces derniers donnent la rigidité à la verge lors de l'érection.

### **I.2.5 Le plasma séminal**

Il est constitué des sécrétions du testicule, de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales et des glandes de Cowper. Le plasma séminal représente le neuf dixième de l'éjaculat dont la viscosité initiale facilite l'expulsion. La première fraction de l'éjaculat, riche en spermatozoïdes est constituée essentiellement des sécrétions épидидymaires (5% du volume de l'éjaculat) et prostatiques acides (30%). La deuxième fraction contient les sécrétions vésiculaires (60%) : séminales et glandes de Cowper.

Le plasma séminal permet la maturation progressive des spermatozoïdes en leur assurant une protection anti-infectieuse et immunologique dans l'appareil génital masculin et féminin [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007].

## **I.3 Fonctions testiculaires**

### **I.3.1 Fonction exocrine : la spermatogenèse**

La spermatogenèse se déroule dans les tubes séminifères (figure 4). Vers le 18<sup>ème</sup> jour du développement embryonnaire, des cellules mésoblastiques migrent dans le parenchyme du pédicule de fixation pour se différencier en gonocytes primordiaux. Ces cellules sont à l'origine des cellules germinales mâles. Pendant la vie embryonnaire, les gonocytes primordiaux se divisent activement par simple mitose afin d'augmenter leur stock. Au cours de la vie fœtale, les gonocytes primordiaux évoluent en spermatogonies. Par ailleurs, les tubes séminifères se creusent au sixième mois embryonnaire, mais les spermatogonies restent quiescentes jusqu'à la puberté.



## Phase de maturation nucléaire

Elle correspond à la méiose et concerne les deux générations de spermatocytes : spermatocytes primaires (spermatocytes I) et spermatocytes secondaires (spermatocytes II).

La première division méiotique réductionnelle précédée par la duplication de l'ADN transforme les spermatocytes primaires (4n ADN) contenant 46 chromosomes, appariés deux à deux sous forme bivalents, en spermatocytes secondaires, cellules à 23 chromosomes composés de deux chromatides sœurs (2n ADN). C'est au cours de la prophase de la première division méiotique qu'ont lieu les crossing over (ségrégation des chromosomes homologues et recombinaisons génétiques), permettant des échanges au hasard entre le patrimoine génétique paternel et maternel [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007]. La première division met 23 jours ; au cours de la prophase I qui dure 15 jours, les spermatocytes I passent successivement par 5 stades : leptotène (individualisation des chromosomes), zygotène (raccourcissement et épaissement des chromosomes), pachytène (appariement des chromosomes homologues), diplotène (division de chaque chromosome homologue en deux chromatides), et diacinèse (la membrane nucléaire disparaît et le fuseau se constitue).

La deuxième division méiotique équationnelle aboutit au stade de spermatides primitives, cellules haploïdes (23 chromosomes et n ADN).

La deuxième division dure 1 jour et elle est difficile à observer sur les coupes histologiques de biopsie testiculaire car les spermatocytes II ont une durée d'existence courte.

## Phase de différenciation

Pendant, la phase de spermiogenèse d'une durée de 23 jours, les réarrangements cellulaires de spermatides primitives rondes mènent aux spermatides tardives flagellées, finalement différenciées en spermatozoïdes [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007].

Les spermatides, de petite taille et sphériques (8 à 10  $\mu\text{m}$ ), sont situées dans le compartiment adluminal, enfoncées dans les dépressions des cellules de Sertoli auxquelles elles sont reliées par des jonctions communicantes.

Les spermatides vont subir une série de transformations nucléaires, cytoplasmiques et membranaires qui aboutiront à des modifications morphologiques de quatre types :

- La condensation du noyau : la taille du noyau diminue avec densification de la chromatine. Les histones de type somatique sont remplacées par des nucléoprotéines plus basiques puis par des protamines (nucléoprotéines riches en arginine et cystéine).
- La formation de l'acrosome : l'appareil de Golgi fournit des vacuoles contenant des grains denses qui confluent en une grande vésicule appelée l'acrosome. L'acrosome s'applique sur le futur pôle antérieur du noyau, couvre les 2/3 du noyau et contient un matériel enzymatique (hyaluronidase, proacrosine, phosphatase acide). Cet équipement enzymatique sera indispensable à la progression du spermatozoïde à travers la zone pellucide de l'ovocyte lors de la fécondation.



- Le développement du flagelle : il se fait à partir du centriole distal, ébauche du flagelle puis migration des deux centrioles vers le pôle postérieur du noyau ; le centriole distal disparaît après avoir produit des amorces des microtubules de l'axonème. Les microtubules allongent le flagelle et repoussent la membrane cytoplasmique. Sur cette membrane vont se fixer des protéines nécessaires à la fixation du spermatozoïde à la zone pellucide
- Les modifications cytoplasmiques : Dans le cytoplasme, les mitochondries, d'abord dispersées, se regroupent autour de la racine de l'axonème et se disposent en spirale pour former le manchon mitochondrial. Les fragments cytoplasmiques (corps résiduels) seront phagocytés par les cellules de Sertoli au moment de la libération des spermatozoïdes. Il y aura aussi la synthèse de divers facteurs d'activation ovocytaire jouant un rôle important au moment de la fécondation.

Au terme de ces modifications qui se déroulent de façon concomitante, les spermatozoïdes se détachent des cellules de Sertoli (spermiation) et sont libérés dans la lumière du tube séminifère. Ils sont ensuite transportés par le liquide séminal à travers les tubes droits et le rete testis puis dans les voies excrétrices.

SCHÉMA RÉCAPITULATIF DE L'ÉVOLUTION DES CELLULES DE LA LIGNÉE GERMINALE MÂLE  
EXEMPLE DE L'HOMME

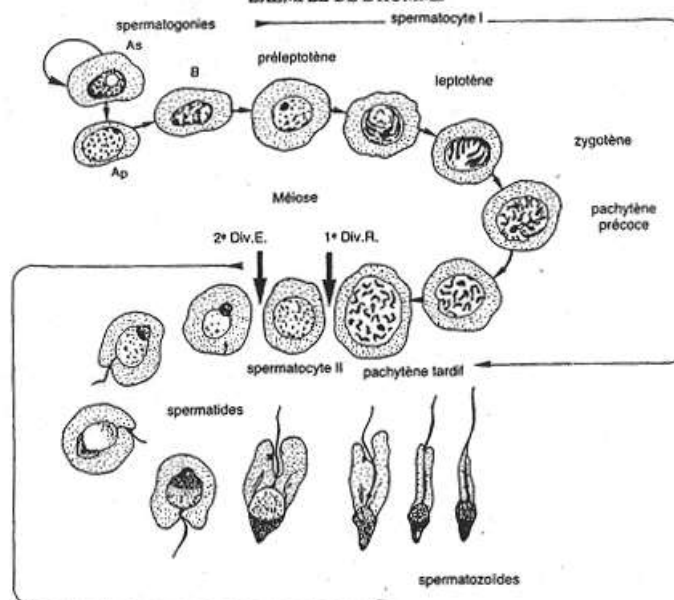


Figure 5 d'après biodeug.com

## Les spermatozoïdes

Le spermatozoïde est une cellule allongée de 60  $\mu\text{m}$  composée de trois parties : la tête, le col, et la queue.

- La tête contient le noyau à chromatine très dense. L'enveloppe nucléaire ne possède pas de pores et les deux membranes plasmiques se dilatent dans la partie postérieure pour former l'espace nucléaire postérieur. La partie antérieure du noyau est recouverte par l'acrosome contenant des enzymes hydrolytiques qui assurent la dissociation des cellules de la granulosa du follicule ovarien. Entre le noyau et l'acrosome, existe l'espace sous acrosomal.

- Le col : contient la plaque basale, structure dense au niveau du centriole proximal et le centriole distal composé de 9 triplets de microtubules entourés de fibres denses : les colonnes segmentaires.
- La queue est subdivisée en trois parties : la pièce intermédiaire qui contient le flagelle de structure identique à celle d'un cil (9 doublets périphériques de microtubules et un doublet central). Autour du flagelle, il ya des fibres denses qui poursuivent les colonnes segmentaires, puis une gaine de mitochondries formant l'hélice mitochondriale. Au niveau de la limite postérieure de la pièce intermédiaire, un anneau fibreux double la membrane plasmique (Annulus) ; la pièce principale occupée en son centre par le flagelle entouré par les 9 fibres denses dont le diamètre diminue progressivement, elles-mêmes entourées par une gaine fibreuse (densification du cytoplasme) qui présente des épaissements latéraux ; et la pièce terminale où le flagelle perd son organisation en doublet et devient un faisceau de tubules. La gaine fibreuse et les fibres denses disparaissent.

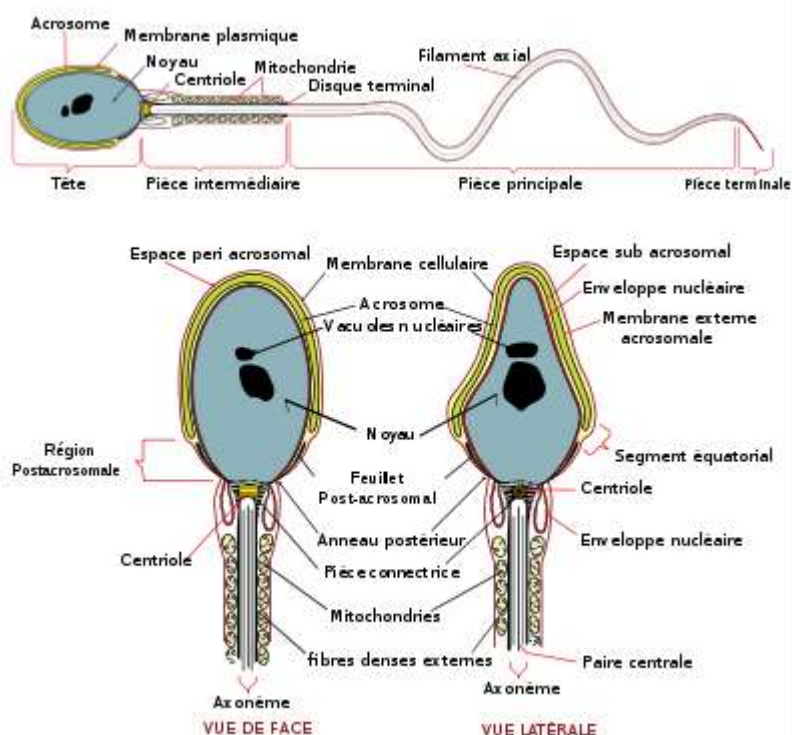


Figure 6 : Structure du spermatozoïde (selon [bac-sc-rep.e-monsite.com](http://bac-sc-rep.e-monsite.com))

## La cinétique de la spermatogénèse

*Le cycle spermatogénétique* (figure 5) correspond à une succession chronologique des différents stades de maturation d'une génération de cellules germinales.

La spermatogénèse se déroule physiologiquement à une température de 32 à 35°C pendant 74 jours, avec une durée de vie inégale pour chaque type de cellule : 16 à 18 jours pour les spermatogonies Ap, 7,5 à 9 jours pour les spermatogonies B, 23 jours pour les spermatocytes I, 1 jour pour les spermatocytes II et 23 jours pour les spermatozoïdes

Le cycle de l'épithélium germinale (figure 7)

Plusieurs groupes de cellules souches (spermatogonies), reliées par des ponts cytoplasmiques, entrent en spermatogénèse en même temps et de façon périodique tous les 16 jours. Elles génèrent des plages de cellules identiques appartenant à la même génération de cellules. Ainsi, les cellules germinales de la même génération effectuent leur spermatogénèse de façon synchrone. Par conséquent, les différentes générations s'organisent en couches superposées et forment des associations de cellules de composition constante. Chaque association est un stade. Chez l'homme, 6 stades ont été décrits (classification de Clermont). Par exemple : le stade I = spermatogonies + spermatocytes I + spermatides ; le stade VI = spermatogonies + spermatocytes I et spermatocytes II + spermatides.

Le départ des nouvelles générations se fait à des intervalles de temps rigoureusement constants. Ainsi en un point du tube séminifère, la succession de tous les stades définit le cycle épithélium, de sorte que le cycle spermatogénétique s'étale sur un peu plus de 4 cycles [Llabador-de Royer, thèse 2011].

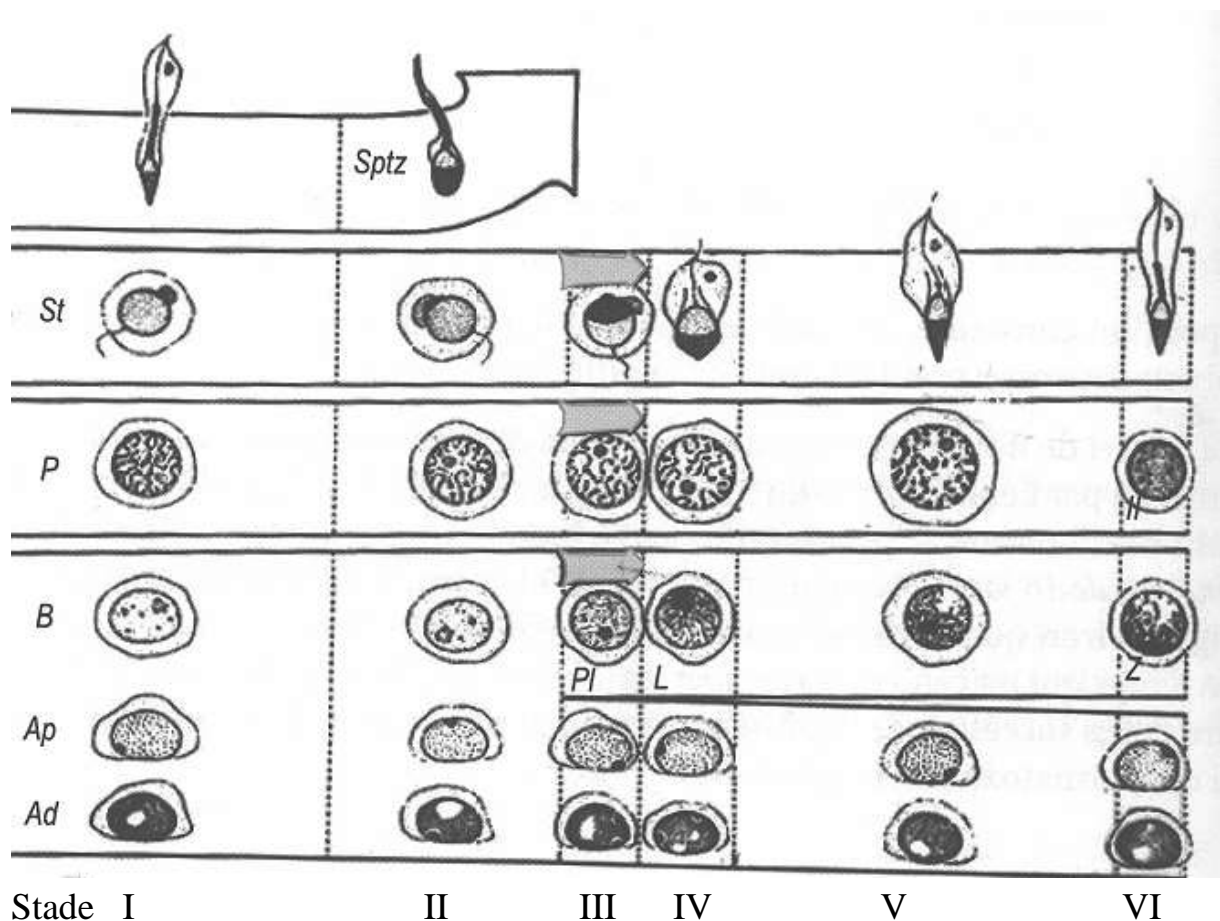


Figure 7 : Cycle de l'épithélium séminal chez l'homme  
**(Classification de Clermont)**

Ad: spermatogonie de type Ad  
Ap : spermatogonie de type Ap  
B : spermatogonie de type B

Pl, L, Z, P : spermatocytes I respectivement au stade préleptotène, leptotène, zygotène, pachytène

II: spermatocyte II

St: spermatide

Sptz: spermatozoïde

[Source : Brugnon Baume Florence, thèse 2009].

## La maturation des spermatozoïdes

A la sortie du testicule, les spermatozoïdes sont immobiles et non fécondants. Ils vont acquérir progressivement leur mobilité et leur pouvoir fécondant au cours de leur transit épидидymaire où ils subiront des modifications morphologiques, biochimiques et fonctionnelles.

### ***Modifications morphologiques***

Les restes cytoplasmiques sont rejetés dans le liquide épидидymaire. L'augmentation des ponts disulfures entre les protamines renforcent la condensation de la chromatine et par conséquent compactent le noyau. Le manchon mitochondrial prend sa forme définitive.

### ***Modifications biochimiques***

#### Accroissement de la fluidité membranaire

Il est le résultat de l'augmentation du rapport cholestérol/phospholipides dans la membrane plasmique au cours du passage dans l'épididyme.

#### Modification des glycoconjugués

Les glycohydrolases et glycosyltransférases, enzymes présentes dans le fluide épидидymaire, vont changer la teneur en glycanes des glycoprotéines et des glycolipides, et favoriser leur redistribution membranaire.

#### Modifications des protéines membranaires

Plusieurs phénomènes ont lieu de manière séquentielle dans différentes zones de l'épididyme : l'adsorption de protéines d'origine épидидymaire dans la membrane plasmique des spermatozoïdes, la libération de protéines préexistantes par clivage protéolytique et/ou la relocalisation des protéines dans des zones d'activité spécifique.

#### Modification des protéines flagellaires et mitochondriales

Les flagelles vont s'enrichir de protéines tyrosine kinase fonctionnelles dont l'activation sera nécessaire lors de la capacitation et de la fécondation.

### ***Modifications fonctionnelles***

La mobilité responsable de la propulsion des spermatozoïdes en avant dépend de l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPC (adénosine monophosphate cyclique). Il est 40 fois plus élevé dans la queue qu'au niveau de la tête. En effet, au niveau du corps de l'épididyme, l'adénylate cyclase intracytoplasmique des spermatozoïdes est activée par l'entrée du calcium et des bicarbonates dans le cytoplasme ce qui conduit à la synthèse

d'AMPc. L'AMPc favorise la phosphorylation par les protéines AMPc dépendant des bras de dynéine de l'axonème, à l'origine de la mobilité des spermatozoïdes.

A la sortie du canal épидидymaire, les spermatozoïdes matures (mobiles et fécondants) seront capables de remonter les voies génitales féminines, de reconnaître et de fusionner avec la membrane de l'ovocyte lors de la fécondation [Llabador-de Royer, thèse 2011].

## L'éjaculat

L'éjaculat a deux composantes principales : les spermatozoïdes et le liquide séminal. Les spermatozoïdes sont transportés passivement par le liquide séminal dont la progression est régulée par les contractions du tractus génital. Ces contractions réflexes à point de départ pénien constituent l'essentiel du processus éjaculatoire. Elles sont par ailleurs associées à la fermeture du sphincter lisse de la prostate qui empêche le reflux vers la vessie.

Le volume de l'éjaculat est essentiellement fonction de la composante liquidienne du sperme. Le liquide séminal résultant des sécrétions des différentes glandes annexes du tractus génital masculin se présente dans les proportions suivantes (en pourcentage du volume total) :

- Glande de Cowper : <2%
- Epididyme : 5%
- Prostate : 25-30%
- Vésicules séminales : 63-70%

Selon les règles définies par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1999 :

- Le volume d'un éjaculat normal : est supérieur à 2 ml,
- La concentration est supérieure à 20 millions de spermatozoïde par ml (ou 40 millions de spermatozoïdes par éjaculat)
- pH : 7 à 8
- la mobilité progressive totale (mobilité a+b) des spermatozoïdes est supérieure ou égale à 50%, ou la mobilité progressive rapide (mobilité a) supérieure ou égale à 25%, et plus de 50% des spermatozoïdes doivent être vivants.

L'utilisation d'un marquage peroxydase à la benzidine permet de différencier les leucocytes parmi les cellules rondes présentes dans le sperme. L'existence d'une leucocytospermie se définit par une concentration de leucocytes  $\geq 1$  million par ml.

Pour l'analyse de la morphologie des spermatozoïdes, aucune norme internationale n'est validée actuellement. En France, les critères de David sont classiquement appliqués pour cette évaluation. Selon ces critères, la tératozoospermie est définie si le sperme analysé contient moins de 30% de spermatozoïdes de morphologie normale

[Brugnon Baume Florence, thèse 2009]

## I.3.2 Fonction endocrine : synthèse des hormones androgènes

### Cellules de Sertoli

Lors de l'embryogenèse, les cellules de Sertoli sécrètent l'AMH, maximale à la huitième semaine, assurant ainsi la régression du canal de Muller. Leur prolifération, sous le contrôle du gène SRY, s'arrête à la puberté. Leur nombre final est corrélé à la fonction exocrine de l'adulte.

Elles sont situées dans toute l'épaisseur des tubules séminifères, au contact du compartiment interstitiel périphérique. Ce sont des grandes cellules reposant sur la lame basale et dont le pôle apical est au niveau de la lumière du tube séminifère. Elles possèdent des contours irréguliers avec des prolongements cytoplasmiques entre les cellules germinales.

Après la puberté, les cellules de Sertoli remplissent de nombreuses fonctions :

- Soutien structural et trophique à l'égard des cellules germinales
- Spermiation où l'excédent cytoplasmique des spermatides est phagocyté par les cellules de Sertoli
- Activité paracrine sur les cellules de Leydig
- Synthèse du plasma séminal primitif qui circulera dans les voies génitales et servira au transport des spermatozoïdes.
- Synthèse, sous la dépendance de FSH (Follicle Stimulating Hormone) hypophysaire, de protéines excrétées dans le plasma séminal dont les principales sont :
  - L'ABP (Androgen Binding Protein) est le transporteur local des stéroïdes testiculaires. Il est impliqué dans l'initiation de la méiose et de la spermiation, et il est régulé positivement par la FSH, la testostérone, les cellules peritubaires et germinales.
  - L'inhibine B assure un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de FSH. La testostérone stimule la synthèse de l'inhibine B

[Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007].

### La glande interstitielle : les cellules de Leydig

Au stade embryonnaire, les progéniteurs commencent à proliférer et à se différencier sous l'effet de l'hCG (l'hormone humaine choriogonadotrophique) d'origine placentaire. Pendant la vie intra utérine, les cellules de Leydig favorisent la masculinisation du canal de Wolff (7<sup>ème</sup> semaine), la différenciation du sinus urogénital en urètre, prostate, verge et scrotum (entre le 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> mois), la migration du testicule (7<sup>ème</sup> mois) et la régression du mésonéphros. Le nombre de cellules de Leydig est maximal au cinquième mois de vie fœtal, puis régresse jusqu'à la naissance.

Les cellules de Leydig sont situées entre les tubes séminifères dans un tissu lâche très vascularisé. Au moment de la puberté, sous le contrôle de la Luteinizing Hormone (LH), elles élaborent la testostérone, le 17 $\beta$  œstradiol, le dihydrotestostérone (DHT) l'androsténone et déhydroépiandrostérone (DHEA)

[Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007]

## Interactions cellulaires au niveau du testicule

### **Cellules de Sertoli et cellules germinales**

Les cellules de Sertoli libèrent des médiateurs qui induisent une régulation des cellules germinales, tandis que les spermatides sécrètent des facteurs de croissance (EGF Epithelial Growth Factor...) qui régulent le fonctionnement des cellules de Sertoli. Ces dernières libèrent des interleukines (IL-1 et IL-6) sous l'effet des corps résiduels des spermatides matures.

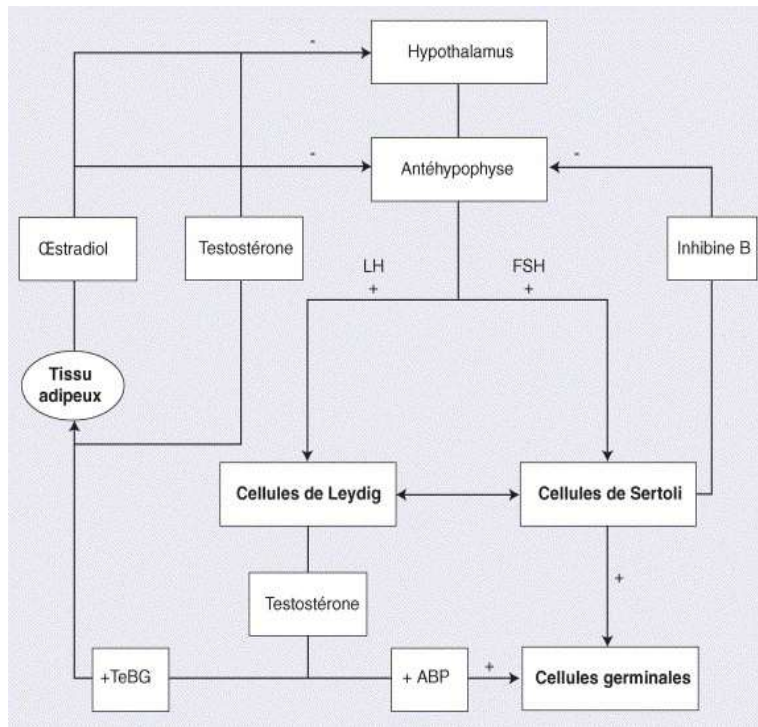
### **Cellules de Sertoli et cellules de Leydig**

- La production de testostérone par la cellule de Leydig est modulée par des facteurs libérés par la cellule de Sertoli : l'IGF (Insulin Growth Factor) qui stimule la stéroïdogénèse ; le TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor beta) qui l'inhibe.
- L'élaboration de facteurs paracrines par les cellules de Leydig conduit à la synthèse d'ABP et d'inhibine B par les cellules de Sertoli.

## ***1.4 Régulation hypothalamo-hypophysaire des fonctions testiculaires***

A la puberté, le noyau arqué de l'hypothalamus sécrète de manière pulsatile la gonadotropin releasing hormone (GnRH), qui est transportée vers l'antéhypophyse. Celle-ci libère à son tour deux glycoprotéines LH et FSH qui, au niveau de leurs cellules cibles, induisent une élévation intracellulaire de cholestérol et son transport intra mitochondrial, ce qui constitue l'étape préalable à la stéroïdogénèse leydigienne et des synthèses sertoliennes.

Deux types de rétrocontrôles s'exercent sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : un rétrocontrôle long assuré de façon synergique et complémentaire par la testostérone, l'inhibine B, et le 17 $\beta$ -œstradiol et des rétrocontrôles courts effectués par les cellules de Sertoli sur la stéroïdogénèse leydigienne.



**Figure 8 : Régulation hypothalamo-hypophysaire des fonctions endocrines et exocrines de l'homme adulte. LH: luteinizing hormone; FSH: follicle stimulating hormone; ABP: androgen binding protein; TeBG: testicular binding globulin.**

[Source: Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine: définition et physiopathologie. Annales d'Urologie 2007 ; 41 : 127-133].

## II METABOLISME ET ACTIVITE PHYSIOLOGIQUE DES ANDROGENES

### II.1 Définition

Les androgènes sont des hormones stéroïdes à 19 atomes de carbone qui induisent et maintiennent la différenciation et le développement des caractères sexuels primaires et secondaires masculins (effets virilisants) ; par ailleurs, ils ont, au niveau des tissus non sexuels, des effets anabolisants.

### II.2 Structure

Un androgène présente une structure particulière (figure 9) :

- un noyau androstane à 19 atomes de carbone
- une structure plane de la molécule, en particulier une jonction plane des cycles A et B
- une fonction hydroxyle en 17 $\beta$
- une fonction oxygénée en position 3.



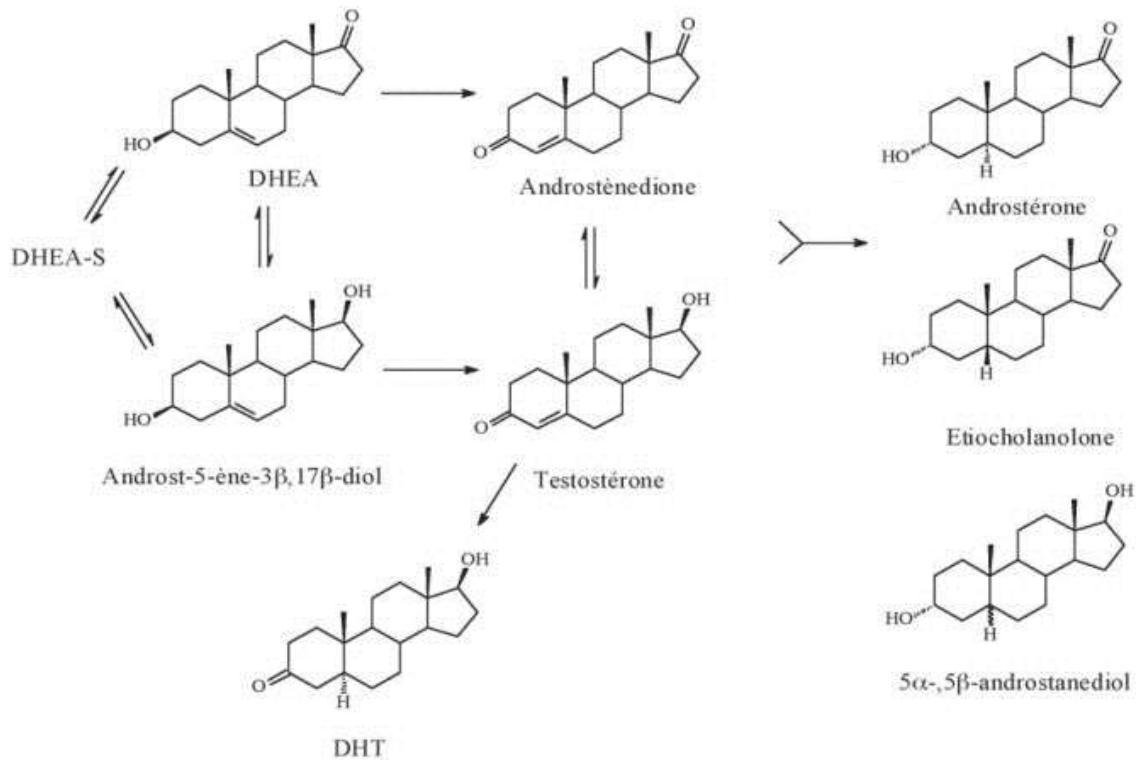


Figure 9 : Structure de la testostérone, de ses précurseurs, et de ses métabolites (DHT : la dihydrotestostérone, DHEA : déhydroépiandrostérone) d'après [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com)

La DHT est l'androgène biologiquement plus actif, tandis que la testostérone a une activité deux à trois fois plus faible que celle de la DHT. Les autres androgènes ont une activité biologique faible : ce sont la  $\Delta$ -4 androsténedione et la DHEA. Ils ont une action intrinsèque, mais l'essentiel de leur activité résulte de leur transformation en testostérone (figure 9).

### II.3 Biosynthèse

La biosynthèse des hormones stéroïdes se fait à partir du cholestérol (figure 10). Le cholestérol est synthétisé à partir d'acétate, ou peut être fourni par des lipoprotéines plasmatiques (LDL : Low Density Lipoprotein) qui se lient à des récepteurs spécifiques permettant son incorporation cellulaire.

Les premières étapes sont communes à la biosynthèse de l'aldostérone (minéralocorticoïde) et du cortisol (glucocorticoïde) : double hydroxylation en 20 et 22, puis rupture de la chaîne latérale par la desmolase, donnant la  $\Delta$ -5 prégnénolone. Ceci s'effectue dans les mitochondries.

Deux voies sont possibles : les voies  $\Delta$ -4 et  $\Delta$ -5 qui ont lieu dans les microsomes et utilisent le NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate) comme cofacteur.

- **Voie  $\Delta$ -5 (voie prédominante dans le testicule)**

La prégnénolone est hydroxylée et transformée en 17 hydroxyprégnénolone, puis celle-ci est transformée en DHEA sous l'action de la 17 desmolase, et la DHEA est transformée en  $\Delta$ -5 androsténediol sous l'action de la 17 cétoréductase ; puis intervient la  $3\beta$  hydroxystéroïde

déshydrogénase  $\Delta$ -4 et  $\Delta$ -5 isomérase qui permet de passer des stéroïdes  $\Delta$ -5 en molécules  $\Delta$ -4, et aboutissant à la testostérone.

- **Voie  $\Delta$ -4**

La prégnénolone est transformée en progestérone sous l'action de la  $3\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase  $\Delta$ -4 et  $\Delta$ -5 isomérase ; la progestérone est hydroxylée en  $17\alpha$ -hydroxyprogestérone. Celle-ci est transformée en  $\Delta$ -4 androstènedione sous l'action de la cétoreductase.

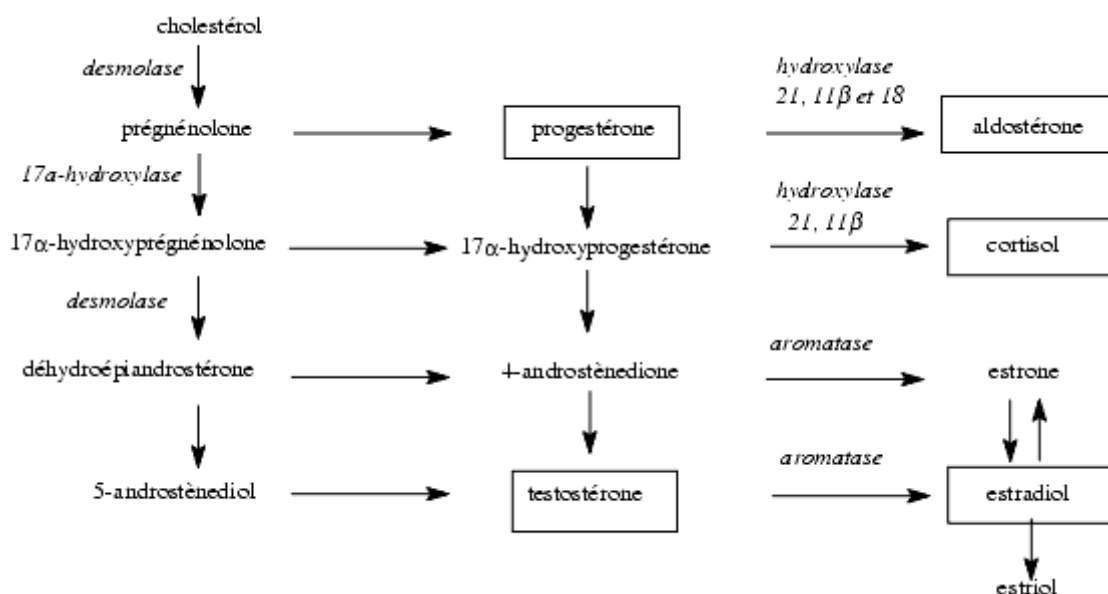


Figure 10 : Biosynthèse de la testostérone voie  $\Delta$ -5 et voie  $\Delta$ -4 selon pharmacorama.com

## II.4 Sécrétion et transport des androgènes

Les androgènes circulants proviennent surtout de la sécrétion directe par les testicules, mais également des surrénales. Une partie provient d'une conversion périphérique au niveau du foie et des organes cibles où des précurseurs peu actifs sont transformés en androgènes actifs. La DHT, DHEA, l'androstènedione et le  $17\beta$ -œstradiol plasmatiques proviennent essentiellement de la conversion périphérique de la testostérone et de la synthèse par les surrénales.

La testostérone provient pour 95% d'une sécrétion directe par le testicule et pour 5% d'une conversion périphérique de l'androstènedione. La sécrétion globale de testostérone est de 5 à 7.5 mg/24 h.

Dans le plasma, la testostérone circule sous trois formes : 30 % sous forme liée et avec une faible affinité à l'albumine, 65% sous forme liée de façon spécifique à la TeBG (Testostérone Binding Globulin) ou SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) et une faible fraction (2%) de testostérone sous forme libre. Cette dernière et celle liée à l'albumine constituent les formes dites biodisponibles, tandis que la forme transportée par TeBG est inactive et représente la forme de réserve circulante de l'hormone.

La synthèse hépatique de TeBG est stimulée par les œstrogènes, la carence androgénique, le déficit en hormone de croissance, et l'hyperthyroïdie. Par contre, elle est abaissée en cas d'apport en androgènes, d'hormones de croissance, de glucocorticoïdes, d'acromégalie, d'obésité et d'hyperthyroïdie.

Au sein du testicule, la testostérone, véhiculée par l'ABP jusqu'aux cellules germinales, a une concentration 50 à 100 fois supérieure à celle du plasma. La testostérone y maintient la spermatogenèse par son action sur les cellules de Sertoli et les cellules peritubaires.

## ***II.5 Mécanisme d'action et effets physiologiques des androgènes***

La testostérone pénètre dans la cellule sous forme libre. Elle peut être transformée de façon irréversible en DHT par la  $5\alpha$ -réductase. La DHT ou la testostérone se lie à un récepteur cytosolique spécifique ; le complexe hormone-récepteur est activé, pénètre dans le noyau, se lie à des sites accepteurs nucléaires, ce qui induit la transcription de gènes spécifiques et donc de l'expression de certaines protéines.

La testostérone et la dihydrotestostérone agissent au niveau nucléaire en modulant la synthèse protéique. Elles agissent sur le même récepteur mais la dihydrotestostérone a plus d'affinité pour le récepteur que la testostérone. Schématiquement, la dihydrotestostérone est l'hormone active au niveau sexuel, tandis que la testostérone paraît active comme anabolisant et comme freinateur de la sécrétion des hormones hypophysaires. La  $17\beta$  œstradiol, présent chez l'homme, a un certain nombre d'effets, il favorise la soudure des cartilages de conjugaison.

### **II.5.1 Effets sexuels**

#### Au cours de la différenciation sexuelle de l'embryon :

Le phénotype masculin est sous la dépendance de la sécrétion de testostérone par le testicule fœtal (sexe gonadique) à partir de la huitième semaine après la conception. En absence de gonade, ovaire ou testicule, la différenciation se fait vers le phénotype féminin. Sous l'influence de la testostérone et de son métabolite actif, la dihydrotestostérone, il y a développement des canaux de Wolff pour donner l'épididyme, le canal déférent, le canal éjaculateur et régression des canaux de Müller, probablement par activation d'enzymes protéolytiques. L'hormone antimüllérienne (AMH), glycoprotéine dimérique, sécrétée par le testicule fœtal, inhibe le développement des canaux de Müller et provoque leur involution.

Chez le fœtus femelle, en absence de testostérone, il y a persistance et développement des canaux de Müller et absence du développement des canaux de Wolff.

Cet effet de la testostérone explique la possibilité de masculinisation du fœtus femelle par l'administration à la femme enceinte d'hormones à effet androgène.

#### À la puberté :

Sous l'influence de l'hypophyse, elle-même contrôlée par l'hypothalamus, le testicule augmente sa sécrétion de testostérone. La testostérone et son métabolite actif, la dihydrotestostérone, provoquent le développement des caractères sexuels primaires

qui sont les organes liés à la fonction de reproduction: conduits et glandes annexes du tractus génital (verge, vésicules séminales, prostate) et des caractères sexuels secondaires (différences tégumentaires, particularités du comportement, modification de la morphologie et de la voix).

### Au cours de la vie :

La testostérone maintient l'intégrité des organes sexuels primaires et secondaires et favorise la spermatogenèse. Après castration, il y a involution des vésicules séminales et de la prostate.

La testostérone freine par rétro-inhibition la sécrétion des stimulines hypophysaires.

## **II.5.2 Effets généraux**

La testostérone, et à moindre degré la dihydrotestostérone ; ont des effets généraux.

1. Sur le métabolisme protéique : effet anabolisant.

Elles entraînent une augmentation du poids, un développement musculaire, en particulier des muscles squelettiques.

2. Sur la croissance : deux mécanismes entrent en compétition :
  - l'effet stimulant de la croissance par anabolisme protéique.
  - l'effet inhibiteur de la croissance par accélération de la soudure des cartilages de conjugaison.

Ainsi la testostérone accélère la croissance, mais peut raccourcir sa durée. La castration entraîne une augmentation de taille par absence de soudure des cartilages de conjugaison.

3. Sur l'os : la testostérone augmente la minéralisation de l'os, et en cas de déficience, il se développe une ostéoporose.
4. Sur l'hématopoïèse : la testostérone, essentiellement par l'intermédiaire de son métabolite, la dihydrotestostérone, en stimulant la production d'érythropoïétine, augmente le nombre des globules rouges et, en conséquence, l'hématocrite qui est plus élevé chez l'homme que chez la femme. Ceci explique que la testostérone et les anabolisants ont pu être donnés dans le traitement de certaines anémies.
5. Sur le métabolisme de l'eau et des ions : la testostérone augmente la rétention sodée et élève la calcémie.
6. Sur les glandes sébacées : apparition d'acné à la puberté.
7. Sur le système nerveux central : augmentation possible de l'agressivité

## II.6 Catabolisme des androgènes

Dans les tissus, les voies de dégradation des androgènes dépendent du profil enzymatique local. La majorité des réactions cataboliques se font dans le foie, mais aussi dans la peau et la prostate pour aboutir à une élimination essentiellement urinaire. C'est la testostérone elle-même qui induit les enzymes hépatiques responsables de son propre catabolisme. La plupart des métabolites sont inactifs.

Certains métabolites des androgènes sont excrétés sous forme de stéroïdes libres, d'autres sous forme sulfo ou glucuro-conjuguée.

La DHT peut être transformée en androstènediol, à la fois forme de stockage, car la conversion est réversible, et forme d'élimination stéroïdienne.

Cet ensemble métabolique est très actif puisque la 1/2 vie de la testostérone est de 12 minutes, ce qui implique une fabrication permanente par le testicule. Lors du vieillissement, on observe une diminution de la clairance métabolique de la testostérone, qui résulte de la diminution du débit cardiaque, hépatique et tissulaire et de l'augmentation de la liaison à la SHBG.

**Tableau 1** : CONCENTRATION EN HORMONES

Formes de testostérone	ng/ml		nmol/l	
	Fourchette	Moyenne	Fourchette	Moyenne
Totale	3 - 10	3,2	10,4 – 34,7	11
Biodisponible	0,7 – 3,4	1,5	2,4 – 11,8	5,2
Libre	0,07 – 0,42	0,065	0,24 – 1,46	0,225

LH : 5 à 35 UI/L, FSH : 6 à 42 UI/L, Prolactine 0,6 UI/L

[Source : Tostain J, Rossi D, Martin P.M. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. Progrès en Urologie, 2004, 14, 5, 639-660].

# III FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L'INFERTILITE MASCULINE

## III.1 Facteurs externes altérant la fertilité masculine

### III.1.1 Quelques définitions

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité se définit comme l'absence de grossesse chez les couples en âge de procréer (femme âgée de 18 à 45 ans) au bout de 24 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés. L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde, un couple sur dix est confronté à une infertilité primaire ou secondaire [Brzakowski M, et al. 2009].

En France, la prévalence de l'infertilité est estimée à 15%, ce qui signifie qu'un couple sur six consulte au moins une fois dans sa vie pour une difficulté à procréer [Brzakowski M, et al. 2009].

Par ailleurs, le terme « stérilité » correspond à une fertilité nulle c'est-à-dire à une incapacité totale et définitive d'avoir un enfant. Le diagnostic est posé devant une cause évidente et non curable d'infertilité. 3 à 4% des couples sont stériles [Schlosser J, et al. 2007].

Les principaux facteurs altérant la fertilité sont bien définis : l'âge, le surpoids/obésité, le tabagisme, et les autres toxiques environnementaux (l'alcool, les médicaments, les expositions professionnelles).

### III.1.2 L'âge

En Occident, l'âge moyen des hommes à la naissance de leur premier enfant a augmenté de façon significative, avec de plus en plus d'hommes pères quinquagénaires.

L'âge altère la spermatogenèse de petites zones dispersées du testicule, avec un arrêt au stade spermatocyte I et l'apparition de nombreuses malformations des spermatides. Il existe une diminution du nombre de cellules de Leydig et par conséquent une baisse du taux de testostérone plasmatique après l'âge de 50 ans.

D'autre part il y a des modifications des fonctions épидидymaires, prostatiques et séminales. Ces modifications sont à l'origine d'une diminution du volume spermatique et de la mobilité des spermatozoïdes.

Lors d'une survenue de grossesse, l'âge paternel est responsable de malformations (achondroplasie, maladie d'Apert, syndromes de Marfan et de Lesch-Nyhan, poly-kystose rénale, rétinoblastome bilatéral), d'anomalies congénitales (neurofibromatose de Recklinghausen), d'anomalies chromosomiques (myopathie de Duchenne, l'hémophilie A). Il semble également que 5 à 10% des trisomies 21 et 50% des syndromes de Klinefelter pourraient être liés au vieillissement paternel. [Brzakowski M, et al. 2009; Dupas C, et al. 2008].

### **III.1.3L'obésité**

L'obésité, facteur de morbidité, est un véritable problème de santé publique. Son impact sur la fertilité et dans la prise en charge des couples en AMP ne cesse de croître du fait d'une modification des habitudes alimentaires, principalement dans les pays industrialisés. En 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé annonçait pour l'Europe 400 millions de personnes en surpoids et 130 millions d'obèses. En France en 2006, 13% des femmes et 11,8% des hommes étaient concernés par ce problème [Le Goff S, et al. 2008]. Il existe des liens physiopathologiques entre obésité et infertilité.

#### *Liens physiopathologiques entre obésité et infertilité*

Chez l'homme, l'obésité peut conduire à des altérations du métabolisme lipidique en particulier stéroïdien (hyperandrogénisme avec diminution de la Sex Hormone Binding Globulin SHBG), avec altération du métabolisme protéidique (une modification de la sécrétion de leptine (hyperleptinémie) et adiponectines) ou une anomalie du métabolisme glucidique (hyperinsulinisme avec insulino-résistance).

Chez plus de 50% des hommes obèses âgés de 40 à 70 ans, des troubles érectiles sont observés. D'autre part, l'homme obèse souffre de troubles hormonaux d'origine hypothalamo-hypophysaire (hypoandrogénisme causé par un excès d'œstrogènes) associés à des anomalies du spermogramme. En effet, en fonction de l'IMC (Indice de Masse Corporelle), il existe une altération quantitative et qualitative du sperme : une diminution du taux des cellules spermatiques mobiles et augmentation de l'index de fragmentation de l'ADN chromatinien [Le Goff S, et al. 2008].

#### *Obésité et fertilité spontanée*

L'hypofertilité masculine est due essentiellement à des anomalies biochimiques et spermologiques [Brzakowski M, et al. 2009, Le Goff S, et al. 2008].

### **III.1.4Le tabac**

Le tabac est le toxique privé le plus consommé en France : près de 13 millions de fumeurs réguliers dont 30% d'adultes en âge de procréer. Les répercussions sur la grossesse sont bien connues des professionnels de santé : fausses couches spontanées, rupture prématurée des membranes, retard de croissance intra-utérin par action toxique directe du tabac (génération d'une hypoxémie liée au monoxyde de carbone et aux thiocyanates).

En outre, les effets négatifs du tabac sur la procréation sont nombreux. En effet, parmi les composants de la fumée de cigarette, la cotinine (métabolite de la nicotine), le cadmium ou les hydrocarbures polycycliques, sont retrouvés dans le liquide folliculaire ou le plasma séminal, ce qui suggère un effet délétère possible sur les gamètes.

[Sepaniak S, et al. 2006]

#### *Répercussions sur les spermatozoïdes*

En reproduction spontanée, la consommation de tabac chez l'homme allonge le délai nécessaire pour concevoir et de nombreuses études incriminent le tabac dans les troubles de

l'érection ainsi que dans l'altération de la qualité spermatique. En effet, la cotinine ou le cadmium franchissent la barrière hématotesticulaire et sont retrouvés dans le plasma séminal des fumeurs à des taux proportionnels aux taux sériques. Ainsi le plasma séminal des fumeurs devient un environnement toxique pour les spermatozoïdes. Les paramètres spermiologiques altérés sont nombreux :

- abaissement de la numération des spermatozoïdes en relation avec une atrophie testiculaire et une altération de la spermatogenèse ;
- la mobilité est modifiée à cause des hydrocarbures polyaromatiques présents dans la fumée de cigarette qui ont une action similaire à celle observée au niveau du tractus bronchique c'est-à-dire une inhibition du mouvement ciliaire ;
- la vitalité des spermatozoïdes est amoindrie ;
- la tératozoospermie est augmentée avec une prédominance de spermatozoïdes microcéphales.

De plus, la fumée de cigarette produit un stress oxydant néfaste pour le noyau du spermatozoïde. Ce stress oxydant génère des radicaux libres qui provoquent la fragmentation de l'ADN (résultat d'un déséquilibre entre les faibles capacités antioxydantes des spermatozoïdes et l'excès des radicaux libres). La fumée de cigarette favorise également la survenue d'aneuploïdies (atteinte préférentielle des chromosomes 1,13 et Y) à cause de la présence de substances mutagènes interférant avec le fuseau méiotique.

En AMP, le tabagisme paternel est un facteur de mauvais pronostic en relation avec l'augmentation de la fragmentation de l'ADN (des valeurs supérieures à 30% compromettent significativement les chances d'obtenir une grossesse). Il est donc impératif d'inciter les patients au sevrage tabagique avant tout projet parental, qu'il ait besoin ou non d'une prise en charge en AMP.

[Sepaniak S, et al. 2006]

### **III.1.5 Les autres toxiques de l'environnement**

#### La consommation d'alcool

La frontière entre la consommation conviviale et la consommation à risque est difficile à établir. Par jour, un à trois verres sont acceptables (en moyenne chez l'homme 1,9 et en moyenne chez la femme 0,7). L'interrogatoire peut être difficile avec un déni chez les femmes tandis que le syndrome de dépendance touche volontiers les hommes. Les effets de l'alcoolisme sur la fertilité masculine et féminine sont nombreux. Il s'agit de dysfonctions gonadiques d'origine centrale ou périphérique qui engendrent des troubles du cycle menstruel chez la femme, impuissance et anomalies spermatiques quantitatives ou qualitatives (mobilité, vitalité, et morphologie) chez l'homme.

Le sevrage alcoolique s'avère donc nécessaire quand l'alcoolisme est démontré : faciès érythrosique, répartition androïde des graisses chez la femme, signe de décompensation hépatique ou neurologique, et élévation des  $\gamma$ GT (spécificité de 60%) et hypertriglycéridémie à jeun.

Le sevrage alcoolique est réalisé de façon multidisciplinaire, en ambulatoire ou en hospitalisation pour les cas sévères (pathologies psychiatriques associées).



## Médicaments et infertilité masculine

En dehors des chimiothérapies (toxicité essentiellement gonadique), et des drogues (marijuana, opiacés, et cocaïne), un catalogue de molécules dont les effets secondaires bien décrits influencent négativement différents aspects de la fertilité masculine (voire tableau 2). Il s'agit des agents hypertenseurs, des psychotropes, des hormones, des antibiotiques, et de diverses autres classes de médicaments [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie, 2007].

Classes médicamenteuses	Toxicité gonadique	Freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire	Baisse de la libido	Dysérection	Troubles de l'éjaculation	Fertilisant (spermatozoïdes)
<b>Antihypertenseurs</b> Thiazidiques Spironolactone Propranolol Inhibiteurs calciques α-méthyl dopa		•    •	• • •	• • •	•	•
<b>Psychotropes</b> Neuroleptiques ADT ADA IMAO Sels de lithium		• • •	• • • •	• • • •	• •	
<b>Hormones</b> Anabolisants stéroïdes Testostérone Anti-androgènes Œstrogènes Corticoïdes à hautes doses	•	• • • • •	• • • •	• • • •		
<b>Antibiotiques</b> Nitrofurantoïne Erythromycine Tétracycline Gentamicine	• •  •	•				•
<b>Divers</b> Cimétidine Colchicine Allopurinol		•	•	•		• •

Classes médicamenteuses	Toxicité gonadique	Freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire	Baisse de la libido	Dysérection	Troubles de l'éjaculation	Fertilisant (spermatozoïdes)
Sulfasalazine Métoclopramide	• •	• •	•	•		

ADT : Antidépresseur Tricycliques, ADA : Antidépresseurs antisérotoninergiques, IMAO : Inhibiteur Monoamine Oxydase.

**Tableau 2** : Exemples de médicaments influençant la fertilité masculine [Source : Schlosser J, et al. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. Annales d'Urologie 2007 ; 41 : 127-133].

### III.1.6 Expositions professionnelles

Il est difficile de conclure à une étiologie isolée bien que des expositions professionnelles ont été bien mises en cause dans certaines infertilités.

L'exposition aux produits chimiques (solvants, pesticides, et métaux lourds), et l'hyperthermie scrotale sont des exemples illustratifs.

#### Les produits chimiques

##### Les solvants

##### *Exemple de l'exposition aux éthers de glycol*

Les éthers de glycol (EG) font partie d'une famille de solvants dont l'utilisation s'est développée de façon importante dans les années 1960. Ce sont les produits amphiphiles solubles dans l'eau et les solvants organiques. Ils étaient utilisés sur le plan industriel et domestique dans des produits dits « à l'eau » : peintures, encres, vernis, produits d'entretien, fluides de coupe, phytosanitaires, carburants aéronautiques, produits photographiques...

Il existe deux groupes : la série E, dite éthylénique, comprend les dérivés de l'éthylène glycol, de nom générique alkoxyéthanol (R-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), et la série P, dite propylénique, comprend les dérivés du propylène glycol, de nom générique alkoxypropanol (R-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-OH). Dans les deux cas le radical R (de nom général alkoxy) correspond à des radicaux soit méthyle, éthyle, propyle, butyle, ou hexyle.

Dans la série E, EGME (Ethylène Glycol Méthyle Ether ou le 2-ME 2-Methoxyéthanol) est la molécule la plus étudiée et sert de molécule de référence. C'est un toxique de la reproduction qui induit une infertilité et une atteinte de l'appareil génital chez les deux sexes, ainsi qu'une atteinte du développement embryofœtal après une exposition maternelle (malformation et altération du développement) et paternelle. La série P, à l'exception de l'isomère bêta présent à titre d'impuretés, n'a pas de toxicité reproductive spécifique.

La production mondiale est de l'ordre de 900 000 tonnes dont 19 EG sont produits ou importés à plus de 1000 tonnes en Europe avec une prédominance de la série P depuis les années 1990.

La voie de pénétration habituelle est pulmonaire mais pour les EG de faible poids moléculaire, la voie cutanée (exposition au liquide et la vapeur) est la principale. La

distribution dans l'organisme est très rapide, y compris dans le fœtus en cas d'exposition maternelle. Pour la série E, la voie métabolique principale est celle des dérivés aldéhydes (alkoxyacétaldéhydes AALD) et des acides (alkoxyacétiques AAA). Les AAA sont utilisés comme indicateurs biologiques d'exposition, car leur excrétion urinaire est proportionnelle à la dose globale reçue. Les deux types de métabolites (AALD et AAA) sont responsables de la reprotoxicité. Ils altèrent l'ADN des cellules cibles lors des cycles cellulaires.

En milieu professionnel, il est observé, dans une usine de production d'EGME, une baisse du poids testiculaire et, dans une fonderie, une oligozoospermie. Ces atteintes peuvent perdurer après retrait de l'exposition. En effet, chez des ouvriers des ateliers de la RATP et de la Mairie de Paris, une baisse de la qualité du sperme est observée cinq à sept ans après retrait de l'exposition [Cicoletta A, 2006].

Pesticides (Exemple du DBCP [1,2-dibromo-3-chloropropane]) : ils induisent une atteinte de la spermatogenèse. En effet, chez les ouvriers fabriquant ces produits, ont été observées des altérations progressives du sperme proportionnellement à la durée et à l'importance de l'exposition : tératozoospermie, puis OAT (oligoasthénotératozoospermie), puis après plusieurs années azoospermie qui pouvant être définitive.

Les métaux lourds dont le plomb provoquent des dysfonctions sexuelles, un hypogonadisme et des modifications des paramètres spermatiques. Ces modifications augmentent avec la durée de l'exposition et avec la plombémie.

### L'hyperthermie scrotale

Le testicule endocrine et exocrine est pleinement fonctionnel à une température inférieure d'environ 4°C à la température corporelle. L'euthermie est maintenue par des systèmes thermorégulateurs locaux dont le principal est le scrotum [Mieusset R, et al. 1992].

L'hyperthermie induite sur le testicule se traduit par une diminution de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes retrouvés dans l'éjaculat : abaissement du taux de spermatozoïdes mobiles et augmentation du pourcentage de gamètes morphologiquement anormaux [Mieusset et al.1992]. Ainsi, chez les chauffeurs, deux heures de conduite élèvent la température scrotale d'environ 2° C ce qui altère la spermatogenèse [Brzakowski M, et al. 2009, Commenges-Ducos M, et al. 2006].

## **III.2 Les causes de l'infertilité masculine**

L'infertilité masculine est responsable d'environ 30 à 50% des cas d'absences de conception chez les couples en quête de grossesses. Dans 30% des cas, l'infertilité est d'origine masculine seulement, tandis qu'une cause mixte est retrouvée chez 20% des couples [Comeau D, 2002].

Les causes sont variées et souvent multifactorielles ; elles conduisent, dans 61% des cas, à une altération quantitative et qualitative du sperme [Schlosser J, et al. 2007].

La fécondation de l'ovule par un spermatozoïde nécessite plusieurs étapes préliminaires : une formation de spermatozoïdes normaux, une maturation épидидymaire permettant le stockage adéquat des spermatozoïdes, un transport correct du sperme, un fonctionnement normal des

glandes accessoires, une fonction sexuelle normale et finalement des relations sexuelles en temps opportuns. Ainsi, toute perturbation d'une de ces étapes peut affecter la fertilité masculine de façon réversible ou permanente [Comeau D, 2002].

Cinq grands mécanismes étiologiques se distinguent: les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels, les causes endocriniennes, les causes testiculaires, les causes obstructives séminales et les altérations fonctionnelles des spermatozoïdes [Schlosser J, et al. 2007].

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

**Tableau 3 :** Facteurs étiologiques dans l'infertilité masculine. Répartition des cas d'infertilité masculine dans diverses catégories étiologiques, d'après une compilation de 7 séries publiées. Le nombre de patients dans chaque série varient de 350 à 5061, représentant un total de 15360 patients. [% min- % max] : valeurs extrêmes de pourcentage de chaque catégorie étiologique selon les séries, n le nombre d'étude considérant cette catégorie étiologique, le % moyen est calculé comme le nombre total de patients classés par catégorie étiologique considérée (patients) rapporté au nombre total de patients dans l'étude considérant cette catégorie étiologique.

*D'après Lejeune H. Panorama de l'Infertilité Masculine. Andrologie 1999 ; 9, n°1, 9-27.*

### III.2.1 Les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels

L'incapacité de mener à terme un rapport sexuel avec une éjaculation intra-vaginale empêche toute fécondation, car cette dernière nécessite un dépôt de spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Les troubles éjaculatoires regroupent l'éjaculation rétrograde, l'anéjaculation et les troubles ballistiques de l'éjaculation dus aux malformations péniennes.

[Schlosser J, et al. 2007].

## Les dysfonctions érectiles

Une dysfonction érectile (DE) peut être le premier symptôme d'une pathologie en cours tels qu'une affection cardiovasculaire, un diabète, une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), un cancer prostatique, un déficit androgénique, ou la conséquence d'une iatrogénie médicamenteuse [Costa C, et al. 2005]. En outre, les études épidémiologiques menées en France montrent une corrélation entre une dysfonction érectile et l'âge : entre 40 et 70 ans le risque relatif de trouble érectile est multiplié par 2 à 4 [Costa C, et al. 2005].

### **DE et pathologies cardiovasculaires**

Une hyperlipidémie est fréquemment retrouvée chez les patients présentant une DE. Il est important d'évaluer le taux de HDL-C (High Density Lipoprotein-Cholesterol) et le rapport CT (Cholestérol total)/HDL-C qui permettent d'estimer le risque de développer un accident ischémique. Le risque est important chez les patients ayant des taux de HDL-C inférieurs à 35 mg/ml et un rapport CT/HDL-C élevé. En cas de troubles vasculaires périphériques dus à l'artériosclérose, les patients vont présenter en premier lieu une DE en raison de la plus grande sensibilité de la vascularisation pénienne à toute modification hémodynamique, même mineure.

### **DE et diabète de type II**

Le développement de troubles érectiles chez le patient diabétique est le résultat de plusieurs facteurs interagissant entre eux : atteintes vasculaires, dysfonctions endothéliales, les neuropathies, les déséquilibres hormonaux et la prise de médicaments hypoglycémifiants.

### **DE et l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)**

L'hypertrophie bénigne de la prostate est retrouvée chez les patients souffrant de DE. Il existe donc une relation claire entre la sévérité des troubles mictionnels et les troubles de la sexualité quel que soit l'âge des sujets.

### **DE et cancer de la prostate**

Selon l'AFU (Association Française d'Urologie), le dépistage du cancer de la prostate pratiqué systématiquement chaque année chez l'homme de 50 ans, comporte un dosage de la PSA (antigène prostatique spécifique) et un toucher rectal. Un trouble érectile chez un homme jeune et sans problèmes mictionnels peut être l'occasion d'explorer la PSA et d'établir un diagnostic précoce.

### **DE, anxiété et dépression**

L'anxiété et la dysfonction érectile apparaissent souvent de façon simultanée mais il est difficile d'établir une relation de cause à effet. La DE peut être un des symptômes de la dépression, mais l'angoisse liée à la DE peut induire une dépression. La prévalence des troubles sexuels est importante chez les patients déprimés. De plus, les antidépresseurs (inhibiteurs de recapture de la sérotonine) majorent bien souvent ces troubles. A l'inverse, les patients présentant une dysfonction érectile sont volontiers dépressifs. La détresse psychologique liée à la DE peut conduire à une dépression.

### **DE et déficit androgénique**

La DE peut être un symptôme inaugural d'un déficit androgénique évoluant déjà depuis quelques temps. La mise en place d'un traitement androgénique permet de restaurer la libido et une activité sexuelle satisfaisante.

### **DE et médicaments**

Certains médicaments incriminés servent déjà eux-mêmes à traiter des pathologies favorisant l'apparition d'une DE : antidépresseurs, psychotropes, antihypertenseurs, hypoglycémifiants, vasodilatateurs, antihistaminiques H2, statines et fibrates... (Voir tableau 2).

[Costa C, et al. 2005]

### **DE et hyperprolactinémie**

L'hyperprolactinémie résulte du blocage des récepteurs dopaminergiques D2 post synaptiques de la voie tubéroinfundibulaire. Une hyperprolactinémie supérieure à 35 ng/ml peut conduire à une diminution du désir sexuel et parfois à des dysfonctions éjaculatoires (éjaculation retardée, ou absente, éjaculation rétrograde).

En effet l'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion pulsatile de LH et diminue ainsi celle de la testostérone. Cependant quoique généralement basse, la testostérone peut rester dans la zone normale chez près de la moitié des hommes présentant une hyperprolactinémie marquée par la DE. Il existe donc des mécanismes indépendants de la testostérone ; ainsi l'hyperprolactinémie peut également abaisser la 5 $\alpha$  réduction de la testostérone en dihydrotestostérone puisque la DHT semble le principal métabolite responsable des effets des androgènes sur le cerveau. De plus l'hyperprolactinémie induit une augmentation franche de l'expression de l'ARN messager de la thyroxine hydroxylase dans les noyaux arqués et periventriculaires de l'hypothalamus, une région cérébrale impliquée dans le contrôle des fonctions sexuelles et particulièrement érectile. La prolactine interagit également avec les systèmes opioïdes et sérotoninergiques, tous les deux impliqués dans l'ajustement du comportement sexuel [Buvat J, et al. 2005].

## Les troubles éjaculatoires

**L'éjaculation rétrograde** se définit comme la propulsion du sperme de l'urètre postérieur dans la vessie. L'éjaculation rétrograde peut être incomplète ou complète, suivant la présence ou non d'une éjaculation antégrade associée.

Toute atteinte du mécanisme de fermeture du col vésical peut entraîner une éjaculation rétrograde. Plusieurs étiologies sont identifiées dont les plus fréquentes sont :

- la chirurgie de l'hypertrophie bénigne de la prostate : résection et incision prostatique
- le traitement médical des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate par alpha-bloquants tels que la tamsulosine JOSIR, et autres (Tableau 4).
- le traitement des tumeurs testiculaires dont le curetage lymphonodal rétro-péritonéal qui peut être prévenu par les techniques de préservation nerveuse avec repérage et dissection des nerfs sympathiques.

- l'altération des fibres du système nerveux autonome qui peut être la conséquence d'une neuropathie diabétique, de la sclérose en plaque...
- les causes psychologiques ...

**L'anéjaculation** est l'absence complète d'éjaculation antégrade et rétrograde. La prévalence de l'anéjaculation acquise augmente avec l'âge et serait 3 à 4 % chez les hommes de moins de 65 ans. Les causes sont multiples et souvent communes à l'éjaculation rétrograde (tableau 4). Cependant, elle reste fréquente chez les blessés médullaires, et contrairement à l'éjaculation rétrograde, les causes psychologiques sont nombreuses et doivent être recherchées.

Etiologies possibles		Anéjaculation	Ejaculation rétrograde
Anatomique congénitale	Localisation anormale des canaux éjaculateurs, kyste de l'utricule...	oui	oui
	Incompétence du col vésical, valves ou sténose urétrale	non	oui
Anatomique acquise	Prostatectomie endoscopique et radicale, sténose urétrale	oui	oui
	Chirurgie ou fibrose du col vésical	non	oui
Pharmacologique	Alpha-bloquants, antihypertenseurs, diurétiques thiazidiques, phénothiazine, neuroleptiques...	oui	oui
	Alphaméthyl dopa	oui	non
Toxique	Alcool, héroïne	oui	
Neurologique	Périphérique : neuropathies	oui	oui
	Centrale : sclérose en plaque, blessé médullaire	oui	oui
	Curetage, sympathectomie	oui	oui
Endocrinienne	Hypogonadisme, adénome à prolactine, hypothyroïdie	oui	non
Infectieuse	Urétrites, tuberculose génito-urinaire	oui	non
Psychologique	Difficultés à « lâcher prise »	oui	oui
Idiopathique		oui	oui

**Tableau 4 :** Etiologies possibles des troubles éjaculatoires [Source : Prévinaire J-G, et al. 2007]

Parmi, **les troubles ballistiques** de l'éjaculation dus aux malformations péniennes, existent l'hypospadias qui est une malformation de l'urètre, caractérisée par un orifice anormal situé à une distance variable de l'extrémité du gland ; l'épispadias qui est une malformation congénitale où le méat peut s'ouvrir en arrière du gland (épispadias balanique), sur la face dorsale de la verge (épispadias pénien), ou à la base de la verge (épispadias penopubien).

## Les troubles sexuels

- La baisse de la libido peut être causée par des médicaments (voir tableau 2). Elle induit des comportements d'évitement sexuel et ainsi réduit à zéro la probabilité d'une fécondation.
- La fréquence des rapports sexuels : la rareté des rapports sexuels réduit l'indice de fécondité, mais risque aussi d'altérer la mobilité et la longévité des spermatozoïdes. A l'opposé, un rythme coïtal quotidien ou pluriquotidien peut diminuer le nombre de spermatozoïdes.
- Des erreurs de technique sexuelle peuvent également contribuer à une diminution de la fertilité : usage excessif de lubrifiants, positions inadéquates...

### **III.2.2 Causes endocriniennes**

L'axe hypothalamo-hypophysaire induit et entretient la spermatogenèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des gonadotrophines FSH et LH. Son atteinte peut conduire à un hypogonadisme hypogonadotrope, ou un effet freinateur [Schlosser J, et al. 2007].

#### L'hypogonadisme hypogonadotrope

L'hypogonadisme hypogonadotrope est lié à un défaut de sécrétion des hormones gonadotropes FSH et LH qui conduit à une diminution du taux de testostérone. L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être soit isolé, soit associé à d'autres déficits dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire globale. Les causes sont congénitales ou acquises, hypothalamiques ou hypophysaires [Lecomte P, et al. 2001].

#### **Les étiologies congénitales hypothalamiques**

Parmi les étiologies congénitales hypothalamiques, existe **le syndrome de Kallmann et de Morsier**. Il s'agit de la cause la plus fréquente d'hypogonadisme hypogonadotrope congénitale chez l'homme (chez la femme, elle est 5 à 10 fois plus rare). Les sujets de phénotype masculin ont un micro-pénis, des testicules de petite taille (< 5 ml), une cryptorchidie et une anosmie (diminution ou perte complète de l'odorat). Le développement sexuel au moment de la puberté est minime ou absent. À côté des formes complètes de diagnostic caricatural (testostérone basse avec gonadotrophines très basses, voire indétectables), il existe des déficits partiels beaucoup plus trompeurs où le volume testiculaire est simplement diminué (< 10 ml), la testostérone est à la limite inférieure de la normale et les hormones gonadotropes sont normales ou basses. Ce déficit congénital en GnRH peut être transmis de façon autosomique dominante ou récessive ou selon un mode lié à l'X. Sur 106 cas étudiés, 34 % des cas sont familiaux et 66 % sporadiques. La physiopathogénie a été élucidée : c'est la non-migration des neurones sécrétant la GnRH par mutation du gène KAL-1 situé à l'extrémité du bras court du chromosome X, proche de la région pseudo-autosomique Xp22.3. La protéine produite par KAL est l'anosmine qui possède des propriétés d'adhésion cellulaire neuronale. Cette protéine va permettre, durant l'embryogenèse, la migration des neurones à GnRH (en présence des nerfs olfactifs) de la plaque olfactive vers



l'hypothalamus. Les neurones, non attirés vers leur zone habituelle (noyaux hypothalamiques de l'éminence médiane) dégénèrent, de même que ceux des placodes olfactives, d'où l'anosmie avec atrophie des bulbes olfactifs. Les patients présentent un retard pubertaire lié à l'absence de sécrétion de GnRH par l'hypothalamus avec pour conséquence l'absence de synthèse de LH et FSH par l'hypophyse. Il n'y a donc ni sécrétion d'androgènes, ni spermatogenèse. Dans les formes familiales, certains sujets peuvent présenter un hypogonadisme sans troubles olfactifs, laissant supposer que d'autres gènes interfèrent et que le gène KAL-1 peut jouer un rôle dans l'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique [Lecomte P, et al. 2001].

### **Les déficits acquis en GnRH**

Ils sont les plus fréquents. Ils peuvent être causés par les tumeurs hypothalamiques, les pertes de poids (anorexie), l'exercice physique intense, ou le stress [Lecomte P, et al. 2001].

### **Les étiologies congénitales hypophysaires**

Les insuffisances congénitales hypophysaires sont généralement rencontrées dans :

- la drépanocytose qui provoque d'une part une atteinte ischémique de l'hypophyse et d'autre part induit des dépôts ferriques toxiques,
- la  $\beta$  thalassémie et l'hémochromatose conduisent également à des infiltrats ferriques dans l'antéhypophyse [Schlosser J, et al. 2007].

### **Les étiologies acquises hypophysaires**

Parmi les **étiologies acquises du déficit hypophysaires**, nous citons l'insuffisance pituitaire médicale, postchirurgicale ou traumatique, et les tumeurs hypophysaires (comme les adénomes gonadotropes) avec ou sans hyperprolactinémie [Lecomte P, et al. 2001].

### **L'effet freinateur**

L'axe hypothalamo-hypophysaire est particulièrement sensible à :

- de nombreux médicaments (voir tableau 2),
- des œstrogènes d'origine tumorale, ou élevées en cas d'hyperthyroïdie, d'obésité et d'éthylisme chronique,
- des androgènes qui sont augmentés en cas de tumeurs, d'hyperplasie congénitale des surrénales, et d'hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie peut conduire à la survenue d'une gynécomastie par élévation de la SHBG ou TeBG produite par le foie en réponse à la stimulation de la production hépatique de cette protéine aboutissant à un rapport œstradiol libre/ testostérone libre plus élevé puisque l'affinité de la SHBG est plus forte pour les androgènes. La baisse de la testostérone libre entraîne une baisse de la fonction sexuelle et des perturbations du spermogramme.
- un excès de cortisol (syndrome de Cushing) ce qui entraîne une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines au niveau hypothalamique. Il existe des récepteurs du

cortisol sur les neurones sécrétant la GnRH. Chez l'homme, l'excès de cortisol explique la diminution de la pulsativité hypothalamique et le blocage de la synthèse de testostérone [Lecomte P, et al. 2001].

- L'hyperprolactinémie d'origine tumorale ou liée à une hypothyroïdie primaire avec élévation de la Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH).

En résumé, l'élévation de la prolactine (hormone antéhypophysaire circulante) peut avoir plusieurs étiologies :

- Iatrogénie : certains médicaments sont susceptibles d'augmenter la prolactine sérique, le plus souvent du fait de leurs activités antidopaminergiques (voir tableau 5) [Buvat J, et al. 2005].
- Tumeurs hypophysaires : l'hyperprolactinémie résulte de l'interruption du contrôle dopaminergique par l'hypothalamus du fait de la compression de la tige hypophysaire par la tumeur. Il s'agit des adénomes hypophysaires : les micro-adénomes définis par une taille de moins de 10 mm ou plus fréquemment les macro-adénomes (le plus souvent les prolactinomes) de 10 mm ou plus. Les prolactinomes sont constitués exclusivement de cellules lactotropes [Buvat J, et al. 2005].
- Hypothyroïdie : il faut rechercher les signes cliniques d'orientation (asthénie, prise de poids, crampes musculaires, douleurs articulaires), TSH (Thyroid Stimulating Hormone) élevée et un taux faible d'hormones thyroïdiennes (LT4 et LT3). Une hyperprolactinémie est observée dans environ 10% des hypothyroïdies périphériques. C'est l'élévation réactionnelle de TRH qui est responsable de l'élévation de TSH et de prolactine [Lecomte P, et al. 2001].

La conséquence principale d'une hyperprolactinémie est la survenue de dysfonctions érectiles.

<b>Opiacées, méthadone</b>
<b>Médicaments psychotropes</b>
<i>Neuroleptiques :</i>
Benzamides : amisulpride SOLIAN, sulpiride DOGMATIL, sultopride BARNETIL, tiapride TIAPRIDAL
Phénothiazines: chlorpromazine LARGACTIL, cyamémazine TERCIAN, fluphénazine MODECATE, lévomépromazine NOZINAN, perphénazine TRILIFAN, pipothiazine PIPORTIL, propériciazine NEULEPTIL
Butyrophénones : dropéridol DROLEPTAN, halopéridol HALDOL, pipampérone DIPIPERON
Thioxanthènes : Flupentixol FLUANXOL, zucloperthixol CLOPIXOL
Autres : loxapine LOXAPAC, olanzapine ZYPREXA, pimozide ORAP, rispéridone RISPERDAL
<i>Antidépresseurs tricycliques :</i>
Amitriptyline LAROXYL, clomipramine ANAFRANIL, desipramine PERTOFRAN, dosulépine PROTHIADEN, doxépine QUITAXON, imipramine TOFRANIL, maprotiline LUDIOMIL, trimipramine SURMONTIL
<b>Antiémétiques :</b> métoclopramide PRIMPERAN, métopimazine VOGALENE
<b>Antiulcéreux :</b> cimétidine TAGAMET (à doses élevées)
<b>Antihypertenseurs :</b> dérivés réserpiniques, $\alpha$ méthyl dopa ALDOMET
<b>Estrogènes</b>

**Tableau 5:** Médicaments susceptibles d'augmenter la prolactine sérique (le plus souvent du fait de leurs activités anti dopaminergiques) [Buvat J, et al. 2005].

### III.2.3 Causes testiculaires

Elles peuvent altérer la fonction exocrine de façon définitive, et elles sont de plusieurs types [Schlosser J, et al. 2007] :

- Les lésions traumatiques et ischémiques (torsion du cordon spermatique, chirurgie, varicocèle)
- Les facteurs environnementaux : l'hyperthermie, les rayonnements ionisants, les médicaments et la chimiothérapie.
- Le stress oxydant associé à des situations pathologiques : varicocèle, cryptorchidie, infection et inflammation génitale (épididymite et orchite).
- Les anomalies d'origine génétique qui affectent soit le nombre de chromosomes (syndrome de Klinefelter, dysgénésie gonadique mixte, le syndrome du mâle XYY), soit la structure chromosomique ou génique dont les anomalies les mieux connues sont les microdélétions AZF a, b, c portées par le chromosome Y.
- Le cancer testiculaire

#### Torsion du cordon spermatique

Le testicule, situé en position intrascrotale, est entouré d'une séreuse appelée la vaginale. La vaginale s'accroche aux enveloppes scrotales par 3 points de fixation :

- Le cordon spermatique, au pôle supérieur, qui contient des vaisseaux sanguins (artère testiculaire, artère différentielle, deux plexus veineux antérieur et postérieur) et le canal déférent.
- Le gubernaculum testis, au pôle inférieur, qui est un reliquat embryonnaire intervenant dans la migration du testicule dans la bourse.
- Le mésorchium, au bord postérieur, ou hile testiculaire qui correspond à la ligne de réflexion de la vaginale où s'étalent les éléments vasculaires.

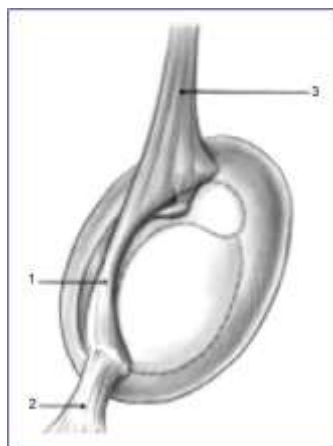


Figure 11 : Moyens de fixation du testicule : 1 mésorchium, 2 gubernaculum testis, 3 cordon spermatique [Audenet F, et al. 2010].

En fonction du site de la torsion par rapport à la ligne de réflexion de la vaginale, la torsion est soit extra-vaginale ou soit intra-vaginale.

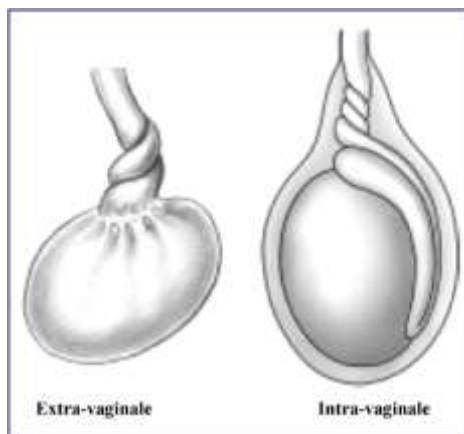


Figure 12 : Différents types de torsion [Audenet F, et al. 2010].

La torsion extra-vaginale, exceptionnelle chez l'adulte survient généralement pendant la période prénatale ou périnatale (10% des cas) et peut être bilatérale d'emblée. La torsion intra-vaginale est rencontrée quelque soit l'âge avec un pic de fréquence à la puberté (65% des cas).

La torsion du cordon spermatique est plus fréquente pendant l'adolescence qui coïncide avec une augmentation rapide du volume testiculaire et son incidence annuelle est estimée à 1 cas pour 4000 hommes âgés de moins de 25 ans et est augmentée en cas de cryptorchidie. Dans 10% des cas, la torsion testiculaire est retrouvée chez l'adulte de plus de 30 ans, dont certaines chez la personne âgée.

Lors de la torsion du cordon, l'interruption brutale du flux sanguin testiculaire entraîne une ischémie aigüe puis une nécrose testiculaire en quelques heures (six heures) si aucun traitement n'est entrepris.

Le plus grand dommage survient lorsque l'ischémie dure plus de 6 heures et, lorsque le testicule lésé est laissé en place, la fonction du testicule sain est perturbée à cause d'un phénomène immunologique (production d'anticorps anti-spermatozoïdes du fait de la rupture de la barrière hémato testiculaire lors de l'ischémie aiguë) [Comeau D, 2002 ; Audenet F, et al. 2010].

Sur le plan fonctionnel, c'est surtout la fonction exocrine, très sensible à l'ischémie, qui est touchée. Les paramètres du spermogramme sont altérés à causes des lésions précoces, et irréversibles des tubes séminifères.

### La varicocèle

La varicocèle est une dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique. Cette dilatation est plus souvent spontanée et sans gravité : il s'agit de varicocèle primitive ou essentielle. Dans certains cas, plus rares, elle est la conséquence d'un obstacle à la circulation de retour du sang veineux spermatique. La varicocèle est alors le symptôme d'une affection généralement grave : l'obstacle peut être d'origine tumorale. Cliniquement, la varicocèle peut se manifester, du côté de l'obstruction, par des sensations de tiraillements, de pesanteur ou de douleurs inguino-scrotales.

La fréquence de la varicocèle est estimée à 22% des hommes et 15% des adolescents dans la population générale et cette fréquence est doublée (40%) dans la population des hommes infertiles.

La varicocèle a des conséquences sur le testicule et sur le sperme. En effet, selon l’OMS le volume du testicule diminue du coté de la varicocèle. Lorsque les paramètres spermatiques sont altérés, la varicocèle est admise comme cause de stérilité.

La varicocèle affecte les deux fonctions testiculaires. D’une part, il y a une modification de la spermatogenèse par atteinte des cellules de Sertoli, et d’autre part il y a un abaissement de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

Les anomalies spermatiques fréquemment rencontrées sont :

- L’abaissement de la numération par l’éjaculat (de oligo- à azoospermie) accompagné d’un volume d’éjaculat normal ou inférieur à la valeur seuil.
- L’augmentation du nombre de cellules rondes à peroxydase négative ce qui reflète la libération prématurée des cellules germinatives.
- L’élévation de la leucospermie (cellules rondes à peroxydase positive).
- La diminution de la mobilité et de la vitalité des spermatozoïdes.
- L’élévation du pourcentage des formes anormales. Le spermocytogramme met en évidence des anomalies de la tête (allongement ou amincissement), des anomalies de la pièce intermédiaire (persistance de la gouttelette cytoplasmique), ou des anomalies flagellaires (enroulement).

Ces anomalies sont variables selon les individus et peuvent s’associer entre elles.

Les techniques de biologie moléculaire FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) et fragmentation de l’ADN montrent un accroissement du taux d’aneuploïdie et de la fragmentation de l’ADN spermatique.

[Nevoux P, et al. 2009]

Paramètres spermatiques	Valeurs seuils	Anomalies observées
Volume éjaculé	2 à 6 ml	Idem ou supérieur
Numération par éjaculat	> 40 millions	Inférieur (d’oligo- à azoospermie)
Cellules rondes à peroxydases négatives	< 5 millions/ml	Supérieur
Leucospermie	< 1 millions/ml	Supérieur
Mobilité (a+b)	> 50%	Inférieur
Vitalité	> 50%	Inférieur
Pourcentage de formes normales	>30% (Selon la classification de David) >15% (Selon Kruger)	Inférieur avec allongement de la tête, élargissement de la pièce intermédiaire et flagelles enroulés.

**Tableau 6 : Spermogramme et spermocytogramme normaux et anomalies les plus fréquentes liée à la varicocèle [Nevoux P, et al. 2009].**

Dans les formes évoluées de la varicocèle, les paramètres endocriniens sont également touchés : FSH (élevée), l'inhibine B (basse) et la testostérone (subnormale) [Nevoux P, et al. 2009].

### La cryptorchidie

La cryptorchidie correspond à l'absence d'un ou des deux testicules dans les bourses. Elle résulte d'un arrêt de migration d'un ou des deux testicules en un point donné de son trajet normal. Selon une étude prospective réalisée dans la région des Alpes-Maritimes entre 2002 et 2005, l'incidence de la cryptorchidie est de 1,6% à la naissance et de 0,8% à six mois et à un an. La diminution progressive des cellules germinales est significative à l'âge de deux ans. A la puberté, il peut y avoir une absence complète de cellules germinales si la cryptorchidie n'est pas corrigée.

La cryptorchidie est l'une des étiologies les plus fréquentes d'infertilité masculine, en effet dans la population d'hommes infertiles, 8 à 10% des patients ont un antécédent de cryptorchidie, tandis qu'au sein de la population d'hommes fertiles le pourcentage chute à 2,5%.

A l'âge adulte, les patients ayant souffert auparavant de cryptorchidie, peuvent présenter des altérations des fonctions testiculaires. Les anomalies spermatiques peuvent être plus ou moins sévères. En effet, dans la forme bilatérale, 80% des patients ont une diminution de la numération spermatique versus 50% des patients ayant souffert de la forme unilatérale.

A l'extrême, la cryptorchidie peut conduire à l'azoospermie car 15 à 20% des patients azoospermes ont un antécédent de cryptorchidie.

La fonction endocrine n'est pas épargnée ; l'atteinte périphérique des cellules de Sertoli conduit à une élévation du taux plasmatique de FSH et un abaissement du taux d'inhibine B.

Concernant l'antécédent de cryptorchidie unilatérale, les biopsies testiculaires pratiquées chez les enfants ont montré que le testicule cryptorchidique avait un effet néfaste sur le testicule controlatéral. Le testicule en bonne position contient plus de cellules germinales que le testicule cryptorchidique, mais moins que les testicules d'un enfant non atteint du même âge.

La cryptorchidie affecte aussi le délai de conception. Il est significativement plus élevé que celui d'un groupe de témoins fertiles (8,8 mois). Même si le caractère unilatéral est de meilleur pronostic, il n'en reste pas moins que le délai naturel de conception reste allongé. Il est de 11,1 mois en cas d'antécédent de cryptorchidie unilatérale et de 33,9 mois en cas de forme bilatérale [Comeau D, 2002 ; Robin G, et al. 2010]

### Epididymite et orchite

Les infections génito-urinaires occupent le troisième rang des causes d'infécondité, soit 11% après la varicocèle et l'infécondité idiopathique.

#### **L'épididymite**

L'épididymite est un processus inflammatoire affectant l'épididyme. Il est presque toujours aigu et unilatéral. Le symptôme clinique prédominant est le gonflement douloureux de la

queue de l'épididyme, qui peut s'étendre à l'ensemble de l'épididyme et au testicule homolatéral.

Il existe plusieurs formes d'épididymite :

- Chez l'homme jeune de moins de 35 ans et sexuellement actif, l'épididymite est le plus souvent due à *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*. L'épididymite sexuellement transmise est fréquemment accompagnée d'une urétrite.

- L'épididymite non transmise sexuellement est associée à une infection de l'appareil urinaire généralement causée par *Escherichia coli*. Ce type apparaît le plus souvent chez les hommes de plus de 35 ans et ayant subi récemment une exploration urinaire instrumentale ou qui ont été opérés pour une anomalie anatomique.

- Il existe aussi une cause non infectieuse d'épididymite, secondaire au traitement par un anti arythmique, l'amiodarone. Cette affection n'implique que la tête de l'épididyme où l'amiodarone se concentre de façon sélective. L'épididymite régresse favorablement à la diminution des doses d'amiodarone.

Les conséquences d'une épididymite se répercutent sur la qualité du sperme :

- Réduction de la concentration des spermatozoïdes liée à une sténose du canal épididymaire par le processus inflammatoire
- Diminution la mobilité progressive des spermatozoïdes
- Augmentation de la leucocytospermie résultant du processus inflammatoire.

### **L'orchite**

L'orchite, inflammation du testicule, est habituellement associée à des exsudats leucocytaires à l'intérieur et à l'extérieur des tubules séminifères, ce qui conduit à une sclérose tubulaire focalisée. Ce processus inflammatoire dans les tubules séminifères affecte la spermatogenèse et par conséquent la qualité et la numération des spermatozoïdes.

L'orchite peut être causée par des virus (Coxsackie-B), il s'agit d'orchite ourlienne. Un antécédent d'oreillons et l'existence d'anticorps IgM (Immunoglobulines de type M) sériques confortent le diagnostic. Le virus cause une destruction cellulaire. 20% des orchites ourliennes sont bilatérales et surviennent chez des hommes post-pubères avec un risque d'atrophie testiculaire (40 à 70% des cas) et d'azoospermie (chez 30 à 87 % des hommes atteints). Il existe aussi des orchites granulomateuses (idiopathiques) d'origine bactérienne (*Pneumococcus*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*) qui conduisent à la production d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le plasma séminal.

[Comeau D, 2002 ; Tadjour M, et al. 2006]

### **Le syndrome de Klinefelter**

Le syndrome de Klinefelter est la plus fréquente des anomalies chromosomiques associées à une infertilité masculine. Sa fréquence est de 3% dans la population des hommes infertiles et près de 12% des sujets azoospermes présentent un syndrome de Klinefelter. L'atteinte chromosomique est soit homogène 47, XXY) dans 85% des cas, soit mosaïque (le plus souvent 46, XY/47, XXY) dans 15% des cas. Le chromosome X surnuméraire est lié à l'absence de disjonction des chromosomes sexuels paternels dans 53,2% des cas et maternels dans 46,8% des cas. La FSH et la LH sont élevées du fait de l'absence de rétrocontrôle négatif

sur l'hypophyse par les gonades. Sur le plan clinique, le phénotype est variable avec une atteinte plus ou moins sévère de la spermatogenèse. Le diagnostic peut être fait par la recherche de corpuscules de Barr sur un prélèvement des cellules de la muqueuse buccale, sachant qu'en cas de mosaïque, les corpuscules peuvent n'être détectables qu'au niveau sanguin ou testiculaire [A Huxley, JC Kaplan - urofrance.org].

### Microdélétions AZF a, b, c du chromosome Y

Le chromosome Y est le plus petit chromosome humain, et il est schématiquement divisé en trois parties :

- La région pseudo-autosomique, localisée aux deux extrémités du chromosome Y, et impliquée dans l'appariement des chromosomes X et Y lors de la méiose ;
- La région péricentromérique contenant : le gène SRY (nécessaire au déterminisme sexuel masculin), des gènes exprimés dans de nombreux tissus et sur le chromosome X, et des gènes exprimés de façon prépondérante dans le testicule ;
- Une grande région hétérochromatique très variable d'un individu à l'autre [Schlosser J, et al. 2007].

C'est dans la région euchromatinienne péricentrique, plus précisément sur le bras long du chromosome Y (Yq), que sont localisés certains gènes ou familles de gènes indispensables à la spermatogenèse. La biologie moléculaire a permis de mettre évidence la région proximale d'Yq appelée AZF (AZoospermia Factor) située dans le locus Yq11.

La région AZF, subdivisée en 3 domaines AZFa, AZFb, AZFc, contient des gènes impliqués dans l'infertilité [Schlosser et al. 2007]. Ces 3 régions sont à l'origine d'azoospermie non obstructive ou d'oligospermie sévère lorsqu'elles sont délétées [Wallerand H, et al. 2003].

#### **La région AZFa**

Elle contient 4 gènes: USP9Y (Ubiquitin-specific protease 9 Y chromosome), DBY (Dead Box Y chromosome), UTY (Ubiquitously Transcribed Tetratricopeptide repeat, Y chromosome) et TB4Y (Thymosin beta-4 Y chromosomal). La délétion de DBY a plus souvent pour conséquence clinique une hypospermatogenèse sévère.

#### **La régions AZFb**

Elle comprend 4 familles de gènes : EIF1AY (Eucaryotic translation initiation factor 1A, Y chromosome) ; PRY (PTP-BL related, Y chromosome); TTY2 (Testis Transcript Y chromosome 2) et le gène RBMY (RNA Binding Protein). L'expression de ce gène est spécifiquement testiculaire, ce qui suggère son importance dans la spermatogenèse.

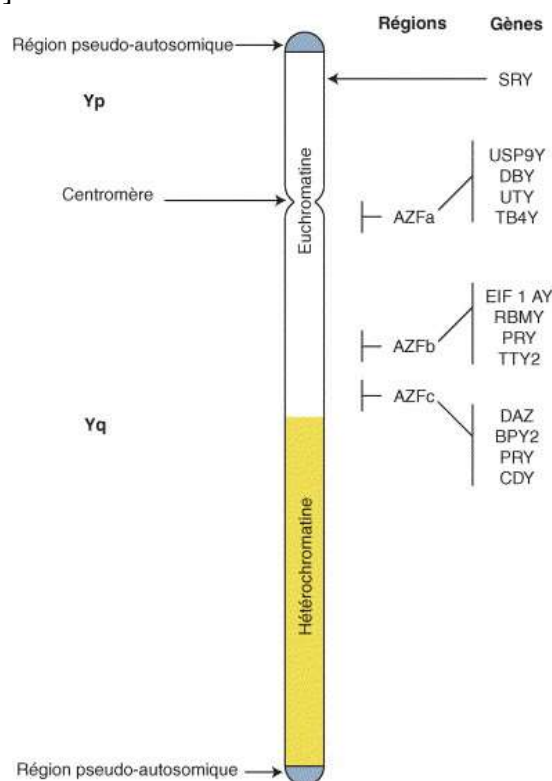
#### **La région AZFc**

La région AZFc est la plus délétée chez les patients infertiles présentant des troubles de la spermatogenèse. Il s'agit d'une microdélétion de novo retrouvée chez 1/4000 hommes (13% des azoospermes no-obstructifs, 6% des oligospermes sévères). Environ 15 à 20 gènes regroupés en 5 familles y sont localisés dont le gène DAZ (Deleted in AZoospermia), le gène BPY2 (Basic Protein Y chromosome 2), le gène PRY et le gène CDY (Chromo Domaine



Protein, Y chromosome). Le gène DAZ est délété fréquemment dans les infertilités masculines impliquant les microdélétions du chromosome Y.

[Wallerand H, et al. 2003]



**Figure 13** : Représentation schématiques du chromosome Y, des régions AZF et des gènes impliqués dans l'infertilité masculine [Schlosser J, et al. 2007].

### Cancer et sa thérapie

Le cancer et son traitement peuvent avoir des effets néfastes sur la spermatogenèse [Berthaut I, et al. 2008].

#### Altération de la spermatogenèse par le processus cancéreux

Tout processus cancéreux peut affecter la fertilité masculine avant le début d'un traitement cytotoxique. En effet, le cancer entraîne fréquemment une augmentation du catabolisme, une élévation des hormones du stress et une diminution des taux de gonadotrophines ce qui peut influencer sur la fertilité. Les paramètres spermatiques sont également altérés et peuvent être consécutifs aux effets systémiques (fièvre) et aux effets immunologiques (présence d'agglutinines) du processus tumoral. Un déséquilibre hormonal, primaire ou secondaire, des troubles éjaculatoires ou une atteinte des cellules germinales peuvent aussi se manifester lors d'un cancer. L'atteinte de la lignée germinale peut conduire secondairement à une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire où la sécrétion d'inhibine B diminue par les cellules de Sertoli et le taux de FSH augmente [Berthaut I, et al. 2008].

Les perturbations de la spermatogenèse sont variables : abaissement de la numération spermatique (azoospermie ou oligospermie), mobilité et morphologie modifiées, ou altération de l'intégrité de l'ADN [Berthaut I, et al. 2008].

## Altération de la spermatogenèse par le traitement

### L'orchidectomie

L'orchidectomie est un acte thérapeutique du cancer des testicules. Cette chirurgie est précédée d'une cryoconservation de sperme, même s'il s'agit d'une orchidectomie unilatérale. Il faut informer le patient du risque d'azoospermie, estimé à 6,5% dans cette indication selon la Fédération Française des CECOS. Si les paramètres spermatiques sont modifiés après la chirurgie, il est conseillé de réaliser de nouveaux recueils [Berthaut I, et al. 2008].

### La chimiothérapie

Les traitements cytotoxiques sont capables d'induire des dommages transitoires, voire définitifs de l'épithélium germinale, provoquant une oligospermie voire une azoospermie.

Certains cytotoxiques sont capables de traverser la barrière hémato-testiculaire et d'altérer la spermatogenèse. En effet les cibles privilégiées des cytotoxiques sont les cellules qui se divisent rapidement. Dans les gonades, il s'agit des cellules germinales en prolifération, en premier lieu les spermatogonies qui se divisent par mitose puis les spermatocytes qui se divisent par méiose. Il en résulte une déplétion du pool des cellules germinales pouvant entraîner une oligospermie ou une azoospermie. La gonadotoxicité dépend de la molécule choisie, de son dosage mais également des critères individuels comme l'âge du patient [Berthaut I, et al. 2008].

Type d'altération	Molécules	Gonadotoxicité
Atteinte de l'épithélium séminal	Les agents alkylants	
	Cyclophosphamide	+++
	Chlorméthine	+++
	Ifosfamide	+++
	Busulfan	+++
	Chlorambucil	+++
	Procarbazine	+++
	Melphalan	+++
Altération de l'ADN	Cisplatine	+++
	Carboplatine	++
	Actinomycine D	+
	Bléomycine	++
	Mitoxantrone	+
Anti-topoisomérase II	Doxorubicine	+
Inhibiteurs de la formation des microtubules	Vincristine	++
	Vinblastine	++
Antifoliques	Méthotrexate	+
	Mercaptopurine	+

**Tableau 7 : Cytotoxiques pouvant altérer la fertilité masculine [Berthaut I, et al. 2008]**

### La radiothérapie

La sensibilité du testicule à la radiothérapie dépend de nombreux paramètres : du type de rayon, de la dose totale, de la dose cumulée, de la localisation, de la voie d'administration, de la pathologie et de l'âge du patient. Les doses de 0,1 à 1,2 Gy peuvent perturber la spermatogenèse et des doses supérieures à 4 Gy entraînent des dommages permanents. Les cellules somatiques semblent plus résistantes que les cellules germinales. Ainsi, les cellules de Leydig sont affectées pour des doses supérieures à 20 Gy chez le garçon prépubère, et à 30 Gy chez l'adolescent. L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique peut également être atteint lors d'une irradiation cérébrale et induire des troubles de la spermatogenèse [Berthaut I, et al. 2008].

### **III.2.4 Causes obstructives séminales**

L'obstruction des voies séminales est une cause fréquente d'infertilité [Schlosser J, et al. 2007]. L'obstacle peut se situer soit dans la partie supérieure soit dans la partie inférieure du tractus reproducteur masculin (épididymes, canaux déférents, vésicules séminales, et canaux éjaculateurs). L'anomalie qui en résulte est une azoospermie obstructive ou excrétoire (environ 57% des azoospermies). Ici le transit des spermatozoïdes est interrompu, mais la production de spermatozoïdes par le testicule est considérée comme normale [Llabador-de Royer, thèse 2011]. L'azoospermie (absence de spermatozoïdes éjaculés) est la plus sévère forme d'infertilité masculine et représente 5% de l'ensemble des couples infertiles.

L'azoospermie obstructive a deux étiologies possibles [Schlosser J, et al. 2007] :

- congénitale : elle peut être associée à une anomalie urinaire (environ 1/3 des cas). Les anomalies congénitales sont dues à un arrêt du développement de l'appareil génital, au moment de la période de différenciation (entre la 5<sup>ème</sup> et la 13<sup>ème</sup> semaine). Lorsque l'arrêt concerne les tubules mésonéphrotiques, les anomalies siègent au niveau du rete testis ou des canaux efférents, lorsque le canal de Wolf est en cause, les malformations intéressent le reste de la voie spermatique. Dans les obstructions congénitales séminales, l'anomalie la plus décrite est l'absence bilatérale des canaux déférents (ABCD).

- acquise : tumeurs (kystes épидидymaires, kystes prostatiques...), infections de l'appareil génital (urétrites, épидидymites), et lésions post-chirurgicales (post-vasectomie, échec la vaso-vasostomie, chirurgie de la bourse ou de l'aine).

En Europe Occidentale, les causes d'obstruction séminale les plus rencontrées sont les lésions post-chirurgicales, suivies des infections et l'ABCD [Llabador-de Royer, thèse 2011].

#### Absence bilatérale des canaux déférents (ABCD)

L'ABCD est une cause rare d'infertilité masculine (1 à 2% de l'ensemble des infertilités) et elle est retrouvée dans 3 à 8% des azoospermies dont 17 à 30% des azoospermies obstructives. L'ABCD peut être soit associée à des mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Trans-membrane Conductance Regulator), où l'ABCD est considérée comme la forme génitale de la mucoviscidose, soit associée à des anomalies urogénitales qui résultent d'une malformation embryologique primitive (anomalies des canaux de Wolff).

### **L'ABCD et mutations CFTR**

L'ABCD est fréquente chez les hommes atteints de mucoviscidose (98%). La mucoviscidose est liée à des mutations du gène CFTR menant le plus souvent au statut génotypique d'hétérozygote composite avec une mutation de sévérité modérée. La mutation la plus fréquente est la délétion d'une phénylalanine en position 508. L'obstruction des canaux déférents est liée à une anomalie de sécrétions, secondaires à l'altération de fonction du canal chlore de la protéine CFTR.

En effet, le gène CFTR code une protéine transmembranaire glycosylée de 1480 acides aminés appartenant à la famille des protéines membranaires transporteuses ABC (ATP-Binding Cassette). La protéine est un canal ionique qui s'exprime au pôle apical des cellules épithéliales de nombreux tissus, essentiellement au niveau de l'arbre trachéo-bronchique. Au niveau du tractus génital masculin, elle est localisée au pôle apical des cellules épithéliales des cônes efférents, de l'épididyme, des canaux déférents et des vésicules séminales

Le rôle principal de la protéine-canal CFTR est le contrôle du passage AMPc-régulé des anions chlorures et bicarbonates à travers la membrane plasmique. Il s'agit d'un canal de faible conductance aux ions chlorures par une phosphorylation dépendant de la protéine kinase A induisant un transport actif après hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate). Ce canal ionique, non fonctionnel dans la mucoviscidose, provoque la rétention dans la cellule des ions chlorures. Cette rétention empêche la sortie passive d'eau et conduit à une déshydratation des sécrétions qui deviennent épaisses et visqueuses. Les sécrétions stagnent dans les canaux déférents et induisent des réactions inflammatoires et nécrotiques qui bouchent les canaux.

[Llabador-de Royer, thèse 2011 ; Schlosser J, et al. 2007]

### **Infections de l'appareil génital**

En dehors des altérations histologiques, les infections peuvent également provoquer, dans l'organe en cause, des lésions séquellaires scléreuses. Celles-ci engendrent des sténoses surtout au niveau du canal déférent et de l'épididyme. Ces infections sont dues soit à une atteinte directe de l'organe, soit à une extension de l'infection à partir d'une urétrite ou d'une infection urinaire.

Les urétrites infectieuses sont des affections contagieuses qui sont transmises sexuellement, dans 95% des cas, par *Chlamydia trachomatis*, *Uréaplasma uréalyticum* et *Neisseria gonorrhoeae*. Les urétrites peuvent également être causées par des réactions allergiques ou par des traumatismes consécutifs à une manipulation.

Concernant les urétrites sexuellement transmissibles, la période d'incubation varie d'un pathogène à l'autre. Elle est de 1 à 3 jours pour *Neisseria gonorrhoeae*, de 1 à 5 semaines pour *Chlamydia trachomatis*. L'urétrite gonococcique est asymptomatique dans 40 à 60% des cas, ce qui favorise la dissémination de l'infection lorsqu'elle n'est pas traitée (5 à 10%). Les symptômes les plus fréquents, dans la forme aiguë, sont : les écoulements urétraux abondants et purulents, et la dysurie.

Les urétrites entraînent des obstructions dues au rétrécissement habituel de l'urètre ou une lésion de l'urètre postérieure dans la région du Verum Montanum, incluant la fibrose de

l'ouverture du canal. Ces obstructions conduisent à des troubles de l'éjaculation susceptibles d'altérer la fertilité masculine selon l'OMS [Tajjour M, et al. 2006].

### Prostatite

Le diagnostic urologique de prostatite est couramment rencontré chez les hommes de moins de 50 ans, et il est le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans après l'hypertrophie bénigne et le cancer de la prostate. La prostatite se manifeste par un inconfort ou des douleurs au niveau du périnée, ou lors de l'éjaculation, ou les deux à la fois.

Un large spectre de micro-organismes peut être responsable d'une prostatite infectieuse, mais les bactéries Gram négatif restent les pathogènes prédominants où *Escherichia coli* est identifiée dans 70 à 80 % des infections.

La mise en évidence des effets de la prostatite surtout chronique sur la fertilité nécessite l'analyse de l'éjaculat. La présence d'au moins un million de leucocytes (CBS : cellules blanches sanguines)/ml de sperme (leucocytospermie) signe la présence d'un processus inflammatoire. Les CBS affectent les spermatozoïdes par la libération de cytokines, de dérivés actifs de l'oxygène et/ou par la production d'anticorps anti spermatozoïdes. Il en résulte in vitro une diminution de la mobilité et de la capacité fonctionnelle des spermatozoïdes. En effet, les cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , interféron, IL-1) affectent la stéroïdogenèse dans les cellules de Leydig. Tandis que les dérivés actifs de l'oxygène (DAO) réduisent la mobilité des spermatozoïdes par deux mécanismes où la membrane plasmique est la cible. Ils peuvent altérer et réduire les acides gras protecteurs de la membrane cellulaire ou ils peuvent pénétrer la membrane cellulaire et affecter directement les mitochondries (source principale de l'énergie cellulaire).

En situation normale, les mécanismes antioxydants du plasma séminal sont capables de neutraliser les DAO et de protéger les spermatozoïdes de tout dommage, cependant, en cas d'infection ou d'inflammation, ces mécanismes endogènes peuvent être insuffisants et créer un stress oxydatif.

D'autre part, la grande majorité des leucocytes sont des granulocytes neutrophiles qui vont libérer de l'élastase dans le plasma séminal. Une augmentation de la concentration de l'élastase granulocytaire lors d'une leucocytospermie conduit à une altération qualitative du plasma séminal. Il y a, également, chez les hommes présentant une prostatite chronique, une diminution de la quantité de fructose indiquant une dysfonction des vésicules séminales.

Certains micro-organismes pathogènes comme *Escherichia coli* sont capables d'interagir directement avec les spermatozoïdes. Ces interactions sont caractérisées in vitro par des attachements entre bactéries et spermatozoïdes, par des phénomènes d'agglutination, et par des altérations morphologiques des spermatozoïdes [Tajjour M, et al. 2006].

### Les lésions post-chirurgicales

Les atteintes post-chirurgicales les plus fréquentes concernent l'épididyme et surtout le canal déférent qui se trouvent sectionnés après une intervention. La rupture conduit à une obstruction secondaire. Les interventions concernées sont :

- la vasectomie qui est la résection partielle ou totale des canaux déférents dans le but de rendre l'homme stérile,
- l'échec d'une vaso-vasostomie qui est la recanalisation des canaux déférents afin de restaurer la fertilité chez l'homme vasectomisé,
- la cure de cryptorchidie : le risque de lésions artérielles ou différentielles est d'autant plus grand que le testicule est haut situé (dissection large et laborieuse) et que l'enfant est jeune (organes très petits). La microchirurgie est recommandée dans ce cas,
- la cure de hernie inguinale : le risque de blessure de l'artère spermatique ou du canal déférent est lié à la nécessité éventuelle de la dissection du cordon. Le risque est d'autant plus grand si l'hernie est ancienne et volumineuse. Chez l'enfant, les éléments sont fins donc vulnérables.
- ...

### **III.2.5 Altérations fonctionnelles des spermatozoïdes**

Bien que la numération des spermatozoïdes soit normale, les spermatozoïdes peuvent présenter :

- des anomalies structurales congénitales : les dyskinésies ciliaires primitives (syndrome de Kartagener et syndrome de Usher), le syndrome de Young [Schlosser J, et al. 2007].
- des anomalies acquises limitant leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Ces anomalies sont consécutives à une intoxication médicamenteuse, à une auto-immunisation (anticorps anti-spermatozoïdes) immobilisante et cytotoxique d'origine infectieuse génitale (prostatite, orchite granulomateuse), d'origine traumatique ou obstructive [Schlosser J, et al. 2007].

#### Les dyskinésies ciliaires primitives

Les patients souffrent de dysfonctionnement voire d'immobilité des structures ciliaires de l'organisme entraînant des infections des voies aériennes (dilatation des bronches et/ou de sinusite chronique). Dans 50% des cas, il existe un situs inversus (inversion viscérale totale ou partielle), dont l'association à une dyskinésie ciliaire primitive constitue le syndrome de Kartagener. L'analyse microscopique de l'axonème montre une anomalie des bras internes et/ou externes de dynéine. Il en résulte sur le spermogramme des spermatozoïdes ayant des mouvements anormaux voire immobiles. Cette pathologie est de transmission autosomique récessive, cependant, quelques rares cas auraient une transmission autosomique dominante ou liée à l'X [A Huxley, JC Kaplan - urofrance.org].

#### Le syndrome de Young

C'est l'association d'une azoospermie obstructive à des troubles cliniques des voies aériennes (bronchectasie, sinusite chronique). Ces patients ne présentent aucune anomalie anatomique des voies génitales qui sont cependant obstruées par une substance amorphe à la jonction du corps et de la queue de l'épididyme [A Huxley, JC Kaplan - urofrance.org].

## Les anticorps anti-spermatozoïdes

L'homme et la femme sont capables de fabriquer des anticorps spécifiquement dirigés contre les spermatozoïdes. Chez l'homme, il s'agit d'auto-immunisation, et chez la femme d'iso-immunisation. Cette immunisation est plus fréquente chez l'homme que chez la femme ; la prévalence des anticorps anti-spermatozoïdes chez l'homme infécond varie de 2,8 à 26%, tandis que dans la population des femmes infertiles, elle est de 0,2 à 1,6%. Les anticorps impliqués sont de la classe des IgG et/ou des IgA (retrouvées dans les sécrétions génitales) et/ou des IgM localisées plus particulièrement dans le sérum. Ils ont une action agglutinante, cytotoxique ou immobilisatrice [Barthélémy C, 2003].

Les antigènes spermatiques n'apparaissent qu'à la puberté, et toute pathologie mettant en contact ces antigènes avec le système immunitaire peut conduire à la production des anticorps. En effet, la barrière hémato-testiculaire sélective créée par les jonctions serrées des cellules de Sertoli isole les spermatocytes du tissu interstitiel à partir du stade pachytène. Cette barrière limite ainsi l'extravasation et la phagocytose par les cellules immunocompétentes. Rompre cette barrière entraîne le transfert de cellules immunitaires vers le tractus et/ou un relargage d'antigènes spermatiques vers le tissu interstitiel. Ceci conduit très rapidement à une réponse immunitaire caractérisée par une réaction locale suivie de la production d'anticorps anti-spermatozoïdes. La fixation des anticorps sur le gamète se situe probablement dans tout le tractus car la maturation des spermatozoïdes, avec une modification des antigènes de surface est continue tout au long de l'appareil génital, y compris au contact du plasma séminal.

Les pathologies pouvant être incriminées sont les antécédents :

- d'anomalies génitales : cryptorchidie, torsion testiculaire, varicocèle
- de chirurgie urogénitale : orchidopexie, cure de hernie inguinale, vasectomie
- d'obstruction congénitale (ABCD) ou acquise sur le tractus génitale, et d'infection ou d'inflammation uro-génitale (urétrite, épididymite aigue, orchite, prostatite)
- médicaux divers : les troubles de l'éjaculation, cancer testiculaire

Parmi les perturbations provoquées par les anticorps anti-spermatozoïdes, les anomalies du spermogramme tiennent une place importante. Ces anomalies se traduisent par une agglutination des spermatozoïdes, une diminution de la mobilité progressive, de la vitalité, voire de la numération des spermatozoïdes

Cependant, pour certains patients les antécédents pathologiques ne sont pas retrouvés mais ils présentent des signes d'appel biologiques : les anomalies du spermogramme, les résultats négatifs des tests dans la glaire, et les échecs de la fécondation in vitro (FIV) classique.

Concernant les anomalies du spermogramme, il peut exister une auto-agglutination spontanée des spermatozoïdes. Elle a lieu quand au moins deux sites actifs se fixent sur au moins deux gamètes séparées. Selon la localisation de l'antigène sur le spermatozoïde, l'agglutination peut se faire par la tête, par le flagelle, ou sur le gamète entier : tête-tête, tête-flagelle, flagelle-flagelle. Cependant, il peut y avoir une absence d'agglutinat. La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes est mise en évidence par une asthénozoospermie primaire ou secondaire (atteinte de la motilité des spermatozoïdes). Les spermatozoïdes mobiles sont lents ou font du

sur place. Ils présentent des anomalies des paramètres du mouvement : vélocité, linéarité et amplitude du débattement de la tête quand les immunobilles sont positives.

Par ailleurs, les anticorps cytotoxiques, détectés systématiquement en routine par le Mar test, peuvent diminuer la vitalité des spermatozoïdes et conduire quelque fois à un abaissement de la numération des gamètes et à une leucocytospermie.

Les anticorps anti-spermatozoïdes altèrent la pénétration des spermatozoïdes dans le mucus cervical. En effet les tests post-coïtaux ou les tests de pénétration croisée sont négatifs ou pauvres en présence d'un mucus cervical ovulatoire. Cette altération est fonction du nombre ou du type d'anticorps (IgG ou IgA) fixés à la surface du gamète.

La présence de plus de 70% à 90% d'anticorps IgA ou IgG surtout situés sur la tête du gamète contribuent à l'échec d'une fécondation ou d'une FIV. Il est donc recommandé une ICSI d'emblée [Barthélémy C, 2003].

Mécanismes et causes génétiques d'infertilité	Caryotype ou gène pathologique et son locus	Fréquence chez les nouveau-nés
<b><u>Hypothalamique</u></b> Syndrome de Kallman-de Morsier	KAL1(Xp22.3)-KAL2 (8p11.2)	1/30 000
<b><u>Hypophysaire</u></b> Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase (90% des HCS)	6p21.3	1/5000
B thalassémie	11p15	1/20-30
Drépanocytose	11p15.5	1/600
<b><u>Testiculaires</u></b>		
<i>Anomalies du nombre de chromosomes</i>		
Syndrome de Klinefelter	47XXY ou 46XY- 47XXY	1/500
Dysgénésie gonadique mixte	45X0/46XY	1/1500
Syndrome du mâle XYY	XXY	1/1000
<i>Anomalies de structures chromosomiques ou géniques</i>		
Microdélétions AZF a, b, c	Yq11	1/4000
Délétion, translocation, inversion, duplications chromosomiques		1/600 – 1/1000
Dyskinésies ciliaires primitives (Kartagener et Usher)	1p35.1	1/30 000
<b><u>Post-testiculaire</u></b>		
Agénésie vésiculo-déférentielle bilatérale	CFTR (7p31.2)	1/2500



Mécanismes et causes génétiques d'infertilité	Caryotype ou gène pathologique et son locus	Fréquence chez les nouveaux-nés
Syndrome de Young	?	1/1000

**Tableau 8** : Exemples de causes génétiques d'infertilité chez les patients de phénotype masculin [Schlosser J, et al. 2007]

Facteurs étiologiques	Effets possibles sur la fertilité
<b>Cause congénitale</b>	
Cryptorchidie	Atteinte de la spermatogenèse
Absence congénitale des canaux déférents	Obstruction
<b>Cause anatomique</b>	
Torsion testiculaire	Atrophie par ischémie
Traumatisme testiculaire	Atrophie par ischémie
Cancer testiculaire	Atteinte de la spermatogenèse
Facteur iatrogénique (vasectomie, chirurgie)	Obstruction, ischémie ou atteinte neurologique
Atteinte neurologique	Dysfonction sexuelle
Hypospadias	Dysfonction sexuelle
<b>Cause génétique</b>	
Microdélétions du chromosome Y	Atteinte de la spermatogenèse
Syndrome de Klinefelter	Atteinte de la spermatogenèse
Syndrome de Kartagener	Spermatozoïdes immobiles
Syndrome de Kallman- de Morsier	Hypogonadisme
<b>Cause endocrinienne</b>	
Diabète	Dysfonction érectile
Hyperprolactinémie	Dysfonction érectile
<b>Cause vasculaire</b>	
Varicocèle	Atteinte de la spermatogenèse
<b>Cause chimique</b>	
Pesticides (DBCP [1,2-dibromo-3-chloropropane])	Atteinte de la spermatogenèse
Métaux lourds (plomb)	Dysfonction sexuelle, atteinte de la spermatogenèse et hypogonadisme
Solvants Ethers d'éthylène glycol (peintures, diluant, vernis et encre)	Atteinte de la spermatogenèse
<b>Cause médicamenteuse</b>	
Chimiothérapie	Atteinte de la spermatogenèse
Plusieurs médicaments	Voir tableau 2
<b>Cause infectieuse</b>	
Orchite (ourlienne ou autre)	Atrophie testiculaire
Epididymite, prostatite (MST ou autre cause)	Obstruction

Facteurs étiologiques	Effets possibles sur la fertilité
<b>Cause toxique</b>	
Stéroïdes anabolisants	Diminution de la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et folliculostimulante (FSH), atteinte de la spermatogenèse
cigarette	Atteinte de la spermatogenèse
Alcoolisme chronique	Toxicité gonadique, freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire, baisse de la libido, et dysfonction érectile
<b>Drogues</b>	
Marijuana	Toxicité gonadique
Opiacés	Freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire
Cocaïne	Dysfonction érectile
Lubrifiants vaginaux à base d'eau	Atteinte de la mobilité des spermatozoïdes
<b>Autres</b>	
Irradiation	Atteinte de la spermatogenèse
Chaleur, hyperthermie	Atteinte de la spermatogenèse

**Tableau 9** : Les facteurs étiologiques de l'infertilité masculine [Schlosser J, et al. 2007 ; Comeau D, 2002]

## IV PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE MASCULINE

La prise en charge de l'infertilité masculine s'inscrit dans celle du couple. L'objectif est de corriger toutes les causes pouvant altérer la fertilité, afin de mettre le couple dans les meilleures conditions pour concevoir naturellement [Marcelli F, et al. 2009]. Le bilan d'infertilité est indispensable pour orienter la démarche thérapeutique soit vers les traitements classiques (causes curables), soit vers les techniques d'assistance médicale à la procréation [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge. 2007].

### ***IV.1 Evaluation de l'infertilité chez l'homme***

L'évaluation initiale de l'homme infertile débute par un interrogatoire détaillé retraçant l'histoire reproductive complète du patient, suivi d'un examen physique réalisé par un urologue ou un andrologue, puis au moins deux analyses du sperme et une échographie des voies génitales. En fonction des résultats de ce premier bilan, des examens complémentaires peuvent s'avérer nécessaires [Huyghe E, et al. 2008, Marcelli F, et al. 2009].

## **IV.1.1 Interrogatoire du partenaire de sexe masculin**

L'interrogatoire doit être systématique et doit rechercher :

- Au niveau familial : des antécédents d'infertilité, de cancers de l'appareil reproducteur, des maladies génétiques (mucoviscidose, anomalies chromosomiques...)
- Dans l'histoire reproductive personnelle :
  - Des antécédents de chirurgie inguinoscrotale (cryptorchidie, hernie inguinale) ;
  - La présence de pathologies chroniques (diabète, affections respiratoires, neurologiques, psychiatriques...) et la prise médicamenteuse au long cours ;
  - Des antécédents andrologiques susceptibles de perturber les fonctions testiculaires : l'histoire du développement avec l'âge et le déroulement de la puberté, les épisodes de torsions testiculaires, la notion de traumatisme, et l'histoire sexuelle incluant les infections urogénitales (orchi-épididymites dans un contexte d'infections sexuellement transmises, orchites ourliennes...) ;
  - L'exposition à des facteurs délétères pour la spermatogenèse tels que l'intoxication tabagique qui diminue de près de 50% les chances de succès des techniques d'AMP, la prise régulière de cannabis, l'hyperthermie scrotale, et l'exposition aux produits chimiques (solvants, pesticides, et métaux lourds) ;
  - La fréquence des coïts et leur déroulement (rechercher les dysfonctions sexuelles : dysfonctions érectiles, troubles de l'éjaculation) ;
  - La durée de l'infertilité et savoir si le patient a déjà fait la preuve de sa fertilité avec sa partenaire actuelle ou avec d'autres.
  - La fécondabilité et l'âge de la partenaire : la fertilité d'une femme de 35 ans diminue de 50% par rapport à celle d'une femme de 25 ans, et elle est de 5% au-delà de 40 ans.

## **IV.1.2 L'examen clinique du partenaire masculin**

En premier, l'expertise urologique ou andrologique va rechercher les signes d'hypoandrisme révélant une atteinte de la fonction endocrine testiculaire : gynécomastie, diminution de la pilosité (mesurée par la fréquence des rasages du visage), asthénie, baisse de la libido, distribution gynoïde des graisses...

Ensuite, l'examen va porter sur l'investigation de l'appareil urogénital :

- la taille du pénis, incluant la localisation du méat urétral (hypospadias),
- la palpation des testicules avec la mesure de la taille et de consistance normalement ferme et la présence ou non de nodules (cancer du testicule, hypotrophie, cryptorchidie, atrophie post orchi-épididymite ou post-orchite ourlienne),
- la présence et la consistance des canaux déférents au niveau du cordon dans le but de mettre en évidence les signes obstructifs de la voie génitale (agénésie bilatérale congénitale des déférents ABCD),
- la recherche d'une varicocèle,
- un toucher rectal pour évaluer la prostate et les vésicules séminales en vue de dépister le cancer de la prostate chez un patient est âgé de plus de 50 ans.

### IV.1.3 Les examens complémentaires de première intention systématique

#### Le spermogramme

Il s'agit d'un examen essentiel pour évaluer l'infertilité masculine. Il est recommandé de le réaliser dans un laboratoire agréé en biologie de la reproduction. Le recueil du sperme par masturbation se fait au laboratoire après trois à cinq jours d'abstinence sexuelle. Les paramètres spermatiques étudiés sont le volume éjaculé, la concentration, la mobilité, la vitalité, la morphologie des spermatozoïdes.

Paramètres spermatiques	Valeurs seuils	Anomalies
Volume du sperme	2- 6 ml	< 2 ml : <b>hypospermie</b> > 6 ml : <b>hyperspermie</b>
Numération des spermatozoïdes (spz)	> 20 millions/ ml > 40 millions/ éjaculat	Absence totale de spz : <b>azoospermie</b> Quelques spz : <b>cryptozoospermie</b> < 20 millions/ml ou < 40 millions/éjaculat : <b>oligozoospermie</b>
Mobilité à la 1 <sup>ère</sup> heure	> 50 %	< 50 % : <b>asthénozoospermie</b>
Vitalité des spz	> 50 %	
Morphologie des spz	> 30 % (Selon David) > 15 % (Selon Kruger)	< 30 – 15 % selon la classification : <b>tératozoospermie</b>
Leucocytes	< 1 million/ ml	> 1 millions/ ml : <b>leucospermie</b> < 50 % : <b>nécrozoospermie</b>

**Tableau 10** : Interprétation du spermogramme [Huyghe E, et al. 2008, Marcelli F, et al. 2009].

Si le spermogramme est normal, il est inutile de le répéter. En revanche, en cas d'anomalies détectées, il est nécessaire de le recontrôler au moins une fois, environ trois mois après le précédent. Les anomalies initialement constatées peuvent être transitoires, et être la conséquence des fluctuations physiologiques des paramètres spermatiques, ou de la durée d'un cycle spermatique (74 jours en moyenne chez l'homme) [Marcelli F, et al. 2009].

#### L'échographie de l'appareil urogénital

##### **L'échographie scrotale**

Elle précise le volume de chaque testicule (normal supérieur ou égal à 16 ml). Elle est indiquée chez les patients à l'examen scrotal difficile, ou pour dépister les pathologies associées telles que les tumeurs testiculaires infra cliniques [Huyghe E, et al. 2008 ; Marcelli F, et al. 2009]

## **L'échographie transrectale**

Cet examen permet d'étudier le carrefour vésiculodéférentiel et d'évaluer les atteintes obstructives. Elle est indiquée chez les patients ayant une azoospermie excrétoire et/ ou un faible volume éjaculé [Huyghe E, et al. 2008 ; Marcelli F, et al. 2009].

### **IV.1.4 Les examens complémentaires de seconde intention ou sur signes d'appel**

#### Bilan hormonal

L'évaluation endocrinienne s'impose en cas :

- de spermogramme anormal avec une concentration en spermatozoïdes inférieure à 10 millions /ml ;
- de dysfonction sexuelle ;
- de symptômes cliniques suggérant une endocrinopathie : hypotrophie testiculaire à l'examen clinique ou signes d'hypoandrisme.

Le bilan hormonal consiste à un dosage sérique de la FSH et éventuellement de l'inhibine B pour évaluer le déroulement de la spermatogenèse. La fonction endocrine est explorée par le dosage de la testostérone totale. En cas de baisse de la testotéronémie, il est conseillé d'effectuer un dosage de contrôle et de doser la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), en complétant éventuellement avec le calcul de la forme libre ou biodisponible, et d'associer un dosage de la LH et de la prolactine [Huyghe E, et al. 2008 ; Marcelli F, et al. 2009].

#### L'analyse post-éjaculatoire des urines

Devant un volume d'éjaculat inférieur à 1 ml, chez un homme ne présentant ni agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD), ni hypogonadisme, et en absence d'anomalie du recueil du sperme, le diagnostic d'éjaculation rétrograde doit être évoqué et l'analyse post éjaculatoire des urines doit être réalisée. Si le diagnostic est confirmé, un traitement peut être envisagé avant d'entreprendre le recueil du sperme en vue d'une technique assistance médicale à la procréation [Huyghe E, et al. 2008].

#### Les examens spécialisés du sperme et des spermatozoïdes

Dans certains cas, l'analyse standard du sperme ne permet pas de préciser l'étiologie de l'infertilité masculine. Certains tests spécialisés ont été développés pour améliorer l'évaluation ou pour choisir une thérapeutique spécifique comme l'AMP.

#### ***La quantification des leucocytes***

Un taux élevé en polynucléaires dans le sperme est souvent associé à une altération de mobilité des spermatozoïdes. Ainsi une leucospermie (supérieure à 1 million de leucocytes

par ml) vraie oriente vers la recherche d'une infection ou une inflammation des voies génitales [Huyghe E, et al. 2008].

### ***La recherche des anticorps anti-spermatozoïdes***

La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le sperme diminue le taux de grossesse spontanée. Leur recherche est envisageable en cas d'antécédent traumatique, de torsion spermatique, ou de chirurgie scrotale, et devant une asthénozoospermie isolée avec une numération spermatique normale associée à une agglutination des spermatozoïdes ou un test post coïtal anormal [Huyghe E, et al. 2008].

### ***Le test post coïtal***

Le test post coïtal est un examen microscopique du mucus cervical réalisé juste avant la date prévue de l'ovulation, quelques heures après un rapport sexuel pour identifier la présence de spermatozoïdes mobiles dans la glaire. Ce test permet de repérer un rapport sexuel inefficace ou un facteur cervical influençant la fécondation (par exemple les anticorps anti-spermatozoïdes) [Huyghe E, et al. 2008].

### ***La spermoculture***

Elle est recommandée en cas d'antécédents d'infections génito-urinaires, de symptomatologie évocatrice, et devant un spermogramme anormal.

Elle est systématique avant d'effectuer une technique d'AMP.

Une spermoculture est dite pathologique s'il y a plus de  $10^5$  UFC (Unités Formant des Colonies) d'un ou plusieurs agents pathogènes bactériens. Elle est interprétée en tenant compte du nombre et du type de germes et des anomalies retrouvées dans le spermogramme (leucospermie, asthénozoospermie, tératozoospermie...). Ainsi, toute spermoculture positive n'est pas automatiquement traitée [Marcelli F, et al. 2009].

### ***Le test de migration/survie ou test d'optimisation***

Il est effectué si une technique d'AMP doit être réalisée. Les spermatozoïdes sont soumis à un parcours du « combattant » (centrifugation sur gradient) au laboratoire pour sélectionner les spermatozoïdes les plus aptes à féconder un ovocyte. Les spermatozoïdes récupérés en fonction du nombre, de la mobilité et de la morphologie sont essentiels pour choisir la technique d'AMP la plus adaptée : insémination intra-utérine (IIU), Fécondation In Vitro (FIV) classique, ou Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) [Marcelli F, et al. 2009].

## **Les études génétiques**

Les anomalies génétiques peuvent altérer la spermatogenèse ou le transport du sperme. Parmi, elles, trois grandes causes génétiques associées à l'infertilité masculine se distinguent :

- les anomalies chromosomiques (syndrome de Klinefelter XXY) conduisant à un dysfonctionnement des testicules,
- les mutations du gène CFTR associées à une anomalie congénitale des canaux déférents,

- les microdélétions du chromosome Y associées à un défaut isolé de la spermatogenèse. [Huyghe E, et al. 2008, Marcelli F, et al. 2009].

### Proposition de dosage du PSA chez les hommes de plus de 50 ans

Le dépistage du cancer de la prostate, par dosage du PSA (antigène prostatique spécifique) et par le toucher rectal, est recommandé tous les ans dès 50 ans et jusqu'à 75 ans, ou dès 45 ans en cas de risque familial (deux parents proches atteints de cancer de la prostate) ou ethnique (origine africaine ou antillaise).

Seul le dépistage permet le diagnostic d'un cancer de la prostate au stade curable et la réduction de la mortalité liée au cancer de prostate. Un cancer avant 65 ans, tue 3 fois sur 4, s'il n'est pas traité.

Si le PSA est au dessus de la valeur normale du test qui est le plus souvent de 4 ng/ml, ou si le toucher rectal est anormal (10% des cas de cancer de la prostate est révélé alors que la valeur du PSA sérique totale est normale) une consultation auprès d'un urologue est recommandé.

[D'après Rebillard X, et al. 2002]

## ***IV.2 Propositions thérapeutiques***

### **IV.2.1 Absence d'anomalies importantes au sein du couple**

Il est important dans un premier lieu de rassurer le couple, de dédramatiser la situation et de proposer des solutions simples :

- Augmentation raisonnable de la fréquence des rapports sexuels (par exemple deux à trois fois par semaine), et leur programmation par rapport à la date de l'ovulation
- Meilleure hygiène de vie : réduction pondérale, pratique d'une activité sportive régulière, arrêt de la consommation de toxiques, notamment le tabac. [Marcelli F, et al. 2009].

### Le sevrage tabagique

Il existe trois types de dépendance :

- La dépendance physique : engendre le syndrome de manque : besoin irrésistible de fumer, irritabilité, manque de concentration, insomnie, fatigue, maux de tête, dépression. Il faut rassurer le patient sur ce syndrome de manque qui n'est pas une épreuve insurmontable et qui peut être pris en charge par des traitements tels que les substituts nicotiques ou pour des cas précis par des traitements médicamenteux. Avant d'envisager une méthode de sevrage, il est recommandé d'évaluer la dépendance du fumeur à la nicotine par les questions du test de Fagerström : Combien de cigarette fumez-vous par jour ? Quand fumez-vous votre première cigarette ? Avez-vous déjà tenté d'arrêter ? Grâce à quelle méthode ? Avez-vous tendance à prendre du poids ? A grignoter ? Avez-vous un mode de vie particulièrement stressant ? Le

conseil d'un substitut nicotinique s'avère indispensable pour un score de 5 et plus ou si le patient fume plus de dix cigarettes par jour (sachant qu'une cigarette équivaut à 1mg de nicotine).

- La dépendance psychologique : se manifeste lorsque le fumeur utilise la cigarette comme un moyen de se faire plaisir, de gérer son stress ou son anxiété, de surmonter ses émotions, de se stimuler, de se concentrer, etc... Cette dépendance est liée aux effets psychoactifs de la nicotine qui procure plaisir, détente, stimulation intellectuelle, action anxiolytique, action antidépressive et coupe-faim. Cette dépendance peut apparaître peu de temps après les premières cigarettes fumées et varie considérablement d'un fumeur à l'autre.
- La dépendance comportementale : dépend de la pression sociale et conviviale. Le tabac est en effet associé à des circonstances, à des personnes et à des lieux qui suscitent l'envie de fumer. Quand on envisage d'arrêter de fumer, il est donc important de réfléchir à ce que l'on pourrait faire dans ces circonstances pour pallier à l'envie de fumer, ou éviter ces situations au moins au début. Cette préparation est essentielle pour apprendre à vivre dans son environnement habituel sans avoir recours au tabac.

En cas de dépendance psychologique et comportementale, il existe des thérapies comportementales et cognitives qui aident à désapprendre à fumer en agissant à la fois sur les aspects cognitifs (les pensées qui amènent à fumer) et sur les aspects comportementaux (les automatismes et les rituels liés à la cigarette).

Les substituts nicotiques couvrent les besoins en nicotine et atténuent la sensation de manque physique. A la différence des cigarettes qui procurent un pic de nicotine. Ici l'apport se fait de façon lente et régulière, ce qui conduit à une diminution progressive de la dépendance.

Il existe deux grandes catégories qui peuvent s'utiliser seules ou se combiner entre elles : les formes orales (gommes à mâcher, comprimés à sucer, comprimés sublinguaux, inhalateurs) et les patchs où la nicotine passe à travers la peau pour gagner la circulation générale.

En dehors des substituts nicotiques, deux traitements médicamenteux peuvent être proposés par le médecin pour lutter contre la dépendance physique au tabac le bupropion LP (ZYBAN) et varénicline (CHAMPIX). Pour ces deux médicaments une prescription médicale est nécessaire en raison des contre-indications, des effets secondaires et des précautions d'emploi. C'est le médecin qui juge de l'intérêt de ces médicaments au cas par cas.

**Le bupropion LP** est un médicament de la famille des psychotropes. Il est contre-indiqué chez le fumeur de moins de 18 ans. **La varénicline** est agoniste-antagoniste des récepteurs centraux à la nicotine, ce qui permet de réduire la sensation de manque. Elle réservée au sevrage tabagique de l'adulte.

[Source : [www.tabac-info-service.fr](http://www.tabac-info-service.fr)]

## IV.2.2 Troubles sexuels, érectiles et/ou éjaculatoires

Après l'éviction de la cause iatrogène notamment médicamenteuse, les troubles sexuels, érectiles et éjaculatoires peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique.

Les troubles du comportement sexuel peuvent conduire à une prise en charge en psychothérapie ou nécessiter une éducation à la sexualité [Schlosser et al. Infertilité



masculine: stratégie de la prise en charge, 2007].

Les troubles érectiles, en fonction de leur étiologie, sont traités par une prothèse pénienne, des **inhibiteurs de phosphodiesterase, des prostaglandines intra-caverneuses**, ou des **gonadotrophines (hCG)** en cas de baisse de la testostérone sans élévation de LH [Schlosser et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge, 2007].

Quant aux dysfonctions éjaculatoires, plusieurs approches thérapeutiques existent et peuvent être combinées pour augmenter les chances de succès. Il y a le vibromassage pénien, l'électro-éjaculation, la stimulation pharmacologique (l'utilisation d'**alphamimétiques**), le prélèvement chirurgical des spermatozoïdes dans les voies séminales en cas d'anéjaculation de cause organique, le recueil urinaire des spermatozoïdes dans l'éjaculation rétrograde en vue d'une assistance médicale à la procréation, et éventuellement la psychothérapie [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge, 2007 ; Prévinaire J-G, et al. 2007].

### Inhibiteurs de phosphodiesterase: Tadalafil (CIALIS), Vardénafil (LEVITRA), Sildénafil (VIAGRA)

#### **Liste I et non remboursé par la Sécurité Sociale**

#### **Action pharmacologique**

Ce sont des inhibiteurs spécifiques et puissants de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). La PDE5 est l'enzyme responsable de la dégradation spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) dans les corps caverneux. Physiologiquement, la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote. Ce dernier active alors l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de GMPc. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et un afflux sanguin dans les tissus péniens, permettant ainsi l'obtention d'une érection. L'inhibition de la PDE5 entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux et de la réponse physiologique érectile du pénis à une stimulation sexuelle.

#### **Présentation, posologie et mode d'administration**

<b>Inhibiteurs de la PDE5</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie et mode de prise</b>	<b>Doses maximales/jour</b>
CIALIS (Tadalafil)	Comprimés à 2,5 ; 5; 10 ou 20 mg	10 à 20 mg par voie orale à jeun ou d'un repas 25 à 60 minutes avant un rapport sexuel	20 mg prise et en une seule prise par 24 heures
LEVITRA (Vardénafil)	Comprimés à 5, 10, ou 20 mg	5 à 20 mg par voie orale à jeun ou lors d'un repas 25 à 60 minutes avant un rapport sexuel	20 mg prise et en une seule prise par 24 heures
VIAGRA (Sildénafil)	Comprimés à 25, 50 ou 100 mg	25 à 100 mg par voie orale à jeun de préférence 25 à 60 minutes avant un rapport sexuel	100 mg prise et en une seule prise par 24 heures

### **Effets indésirables dose-dépendants**

Les effets secondaires fréquemment rencontrés sont :

- une diminution discrète de la pression artérielle avec un risque d'hypotension brutale en cas d'association avec les dérivés nitrés ;
- des troubles du système nerveux central : céphalées, vertiges, vision trouble ou colorée...,
- des problèmes cutanés : rougeur de la face, rash cutanés...
- des troubles digestifs : dyspepsies, nausées, diarrhées...
- des manifestations diverses : arthralgies, myalgies, congestion nasale....

### **Les contre- indications**

Les principales sont les maladies cardiovasculaires (angor instable, infarctus du myocarde, accident vasculaires cérébral) les troubles du rythme non contrôlés, l'hypotension (tension artérielle inférieure à 90/50 mmHg), l'insuffisance hépatique sévère (car les inhibiteurs de la PDE5 ont une métabolisation hépatique par le cytochrome 3A4 et une élimination bilio-fécale à 80%), l'insuffisance rénale terminale (20% d'élimination urinaire) et l'hypermotilité connue à l'un des constituants.

### **Interactions médicamenteuses**

L'association est contre indiquée avec les dérivés nitrés (nicorandil, sydnonimines, nitroprussiate de sodium...), les alpha-1-bloquants sauf la tamulosine LP. L'association est déconseillée avec les inhibiteurs enzymatiques du cytochrome 3A4 dont les antifongiques azolés et les antiprotéases.

### **Précautions d'emploi**

Un bilan cardiologique et ophtalmologique est indispensable avant toute prescription chez un sujet à risque. Les inhibiteurs de la PDE5 sont à utiliser avec prudence en cas d'anomalie anatomique du pénis et des pathologies prédisposant au priapisme (drépanocytose, polyglobulie, myélome...), d'ulcères gastro-intestinales, de troubles hémorragiques et chez les conducteurs de machines (troubles visuels, vertiges...)

[Source : DOROSZ 2010, eVIDAL 2013]

## **Prostaglandines intra-caverneuses : Alprostadil intra-caverneux (CAVERJECT, CAVERJEC DUAL, EDEX)**

**Liste I et non remboursé par la Sécurité Sociale sauf exceptions**

### **Propriétés et indications**

L'alprostadil est analogue structural de la prostaglandine E1 (PGE1). PGE1 appartient à une famille d'acides gras naturels ayant des effets pharmacologiques variés :

- la stimulation de l'adénylate cyclase avec accumulation intracellulaire de l'AMP cyclique et diminution du calcium intracellulaire ;
- la stimulation directe des canaux potassiques voltage-dépendants entraînant une

hyperpolarisation ;

- l'inhibition de la sécrétion d'adrénaline par l'intermédiaire des récepteurs présynaptiques alpha-1-adrénergiques conduisant à une diminution du tonus adrénergique ;
- la suppression de la sécrétion d'angiotensine II [Amar E, 1999].

Chacun de ces effets pharmacologiques contribue à la vasodilatation pénienne, à la relaxation des muscles lisses des corps caverneux, entraînant en 5 à 10 minutes une érection rigide pendant 60 minutes environ sans stimulation sexuelle [DOROSZ 2010].

L'alprostadil peut également produire une vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, une relaxation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus [eVIDAL 2013].

Il est indiqué dans le traitement de l'impuissance après échec des traitements non invasifs.

Il est remboursé à 35% comme médicament d'exception notamment chez les diabétiques.

### **Présentation, posologie et mode d'administration**

<b>Alprostadil intra-caverneux</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie et mode d'administration</b>	<b>Doses maximales</b>
<b>CAVERJECT</b>	Flacon 10µg ou 20µg +seringue préremplie de 1 ml avec aiguilles	Auto-injection intracaverneuse stricte de 5 à 20 µg Ne pas administrer plus d'une injection par jour, le rythme maximal des injections étant de deux par semaine avec un intervalle d'au moins 24 heures entre les injections.	La dose maximale individuelle par injection est de 20 µg.
<b>CAVERJECTDUAL</b>	2 cartouches de 10µg ou 20µg avec aiguilles		
<b>EDEX</b>	2 cartouches de 10µg ou 20µg avec aiguilles		

### **Principaux effets secondaires**

- Douleurs à l'injection pouvant entraîner un malaise vagal, hématome au point d'injection, sensation de brûlure ou de tension du pénis pendant l'érection, céphalées, étourdissements, hypotension orthostatique, arythmies cardiaques...
- En cas de surdosage, la complication la plus redoutée est l'érection prolongée, ou priapisme (érection rigide durant plus de trois heures conduisant à un traitement d'urgence en milieu spécialisé pour éviter une impuissance définitive).

### **Contre-indications**

Il s'agit essentiellement de :

- L'administration par la voie intraveineuse ou intramusculaire.
- L'hypersensibilité connue aux prostaglandines.
- Des sujets prédisposés au priapisme du fait de certaines affections comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie.

- En raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être.

### **Précautions d'emploi**

L'apprentissage des injections est réalisé en centre spécialisé.

Après préparation de la solution, l'injection doit être faite, dans des conditions aseptiques, dans le corps caverneux, sur la face latérale, à droite ou à gauche du pénis. Il faut prendre soin de ne pas injecter dans les veines du pénis ou les nerfs du côté supérieur et dans l'urètre du côté inférieur. L'injection doit être terminée dans les 5 à 10 secondes et une compression manuelle doit être faite sur le point d'injection pendant 2 à 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Utiliser une nouvelle seringue ainsi qu'une aiguille stérile pour toute nouvelle injection. La solution reconstituée est destinée à un usage unique, et ne doit pas être réutilisée pour une nouvelle injection.

La possibilité de survenue d'érection prolongée ou priapisme impose au patient d'avoir toujours avec lui le numéro de téléphone de l'équipe médicale qui a en charge son traitement et qui doit pouvoir le traiter en urgence.

Les prostaglandines intra-caverneuses doivent être utilisées avec prudence en cas d'anomalie anatomique du pénis et chez les conducteurs de machines. Elles sont déconseillées en cas d'accident cardio-vasculaire dans les 3 mois précédents.

### **Interactions médicamenteuses**

Associations à utiliser avec précaution :

- Les anticoagulants de type warfarine ou héparine et antivitamines K : possibilité de saignement en raison de l'activité antiagrégante plaquettaire de l'alprostadil.
- Les produits relâchant la musculature lisse tels alpha-1-bloquants, papavérine, et yohimbine: risque accru de priapisme

Association à prendre en compte avec les vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs qui peuvent entraîner une potentialisation des effets secondaires cardiovasculaires.

### **Modalités de conservation**

La durée de conservation est de 3 ans à une température ne dépassant pas 30°C.

[Source: DOROSZ 2010, eVIDAL 2013]

## **MUSE (Medicated Urethral System for Erection): Alprostadil intra-uretral**

### **Liste I et non remboursé par la Sécurité Sociale**

Système stérile intra-uretral à usage unique qui délivre l'alprostadil au niveau de l'urètre.

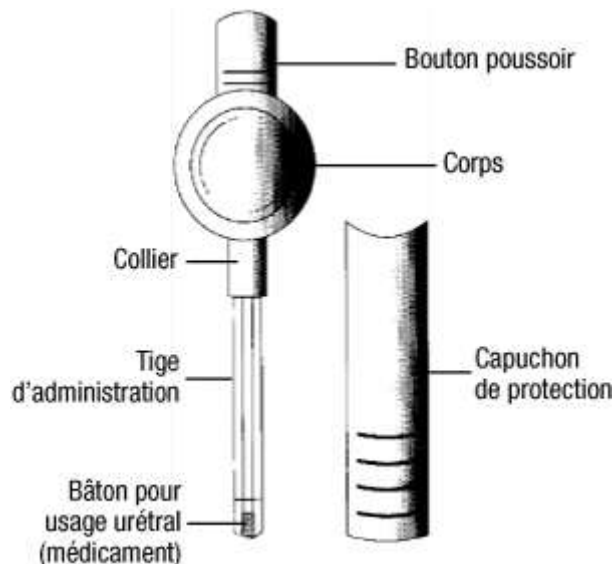


Figure 14 : bâton pour usage urétral (selon eVIDAL 2013)

### **Dosages et indications**

Trois dosages existent: 250µg, 500µg, et 1000µg.

Il est indiqué dans les troubles de l'érection d'étiologie essentiellement organique, et il est utilisé en association avec d'autres tests lors du diagnostic et de la prise en charge des troubles de l'érection.

### **Traitement de la dysfonction érectile :**

Lors de l'instauration du traitement, chaque patient devra être formé par un médecin en vue de maîtriser la technique d'administration correcte de MUSE.

La dose initiale recommandée est de 250 µg. Celle-ci peut être augmentée par paliers (de 500 à 1000 µg) ou diminuée (à 125 µg) sous surveillance médicale jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante. Il est recommandé de ne pas dépasser 2 doses par 24 heures et de ne pas utiliser plus de 7 doses par période de 7 jours. La dose prescrite ne devra pas être dépassée.

### **Mode d'administration**

Après vérification de la maîtrise de la technique d'administration par le patient, la dose retenue peut être prescrite pour l'auto-administration à domicile.

Uriner avant l'administration du produit car l'humidification urétrale facilite l'administration de MUSE et ceci est essentiel à la dissolution du principe actif.

Tenir le pénis le plus allongé possible et vers le haut de façon à ce qu'il soit droit au moment de l'introduction de la canule dans l'axe.

Appuyer sur le bouton poussoir pour expulser le produit de l'applicateur et retirer celui-ci de l'urètre (avant de retirer l'applicateur, effectuer un mouvement de va-et-vient latéral afin de s'assurer que le produit a bien été libéré de la tige d'administration).

Après l'administration, masser le pénis en le roulant entre les mains vers le haut pendant 10 secondes au minimum pour assurer une distribution homogène du médicament sur la paroi de l'urètre, et rester en position debout ou mieux en marcher pendant 10 à 15 minutes jusqu'à l'installation de l'érection. Celle-ci survient généralement 5 à 10 minutes après l'administration et persiste 30 à 60 minutes.

**Les contre-indications, les effets indésirables, les précautions d'emploi, et les interactions médicamenteuses** sont communes à l'alprostadil intra-caverneux.

### **Modalités de conservation**

La durée de conservation avant l'ouverture est de 18 mois pour le dosage de 250 µg, et de 2 ans pour les dosages de 500 µg et 1000 µg.

Une fois ouverts, les sachets sont conservés à une température comprise entre + 2° C et + 8° C (au réfrigérateur) dans l'emballage extérieur d'origine. Les sachets non ouverts peuvent être conservés hors du réfrigérateur à une température inférieure à 30° C pendant 14 jours avant l'utilisation.

Après l'ouverture du sachet en feuille d'aluminium, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

[Source : eVIDAL 2013 ; Amar E, 1999]

## **Gonadotrophine chorionique endo : hCG**

### **Liste I et remboursé à 65% par la Sécurité Sociale**

#### **Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement**

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme, en urologie ou en pédiatrie.

### **Action pharmacologique**

L'hCG (human Chorionic Gonadotropin) est une glycoprotéine soluble, extraite de l'urine de la femme enceinte. Elle a les mêmes effets que ceux de la LH. Elle induit chez l'homme la différenciation des cellules de Leydig et la stimulation de la sécrétion des hormones androgènes par ces cellules.

### **Présentation, mode d'administration et posologie**

L'hCG se présente sous la forme de poudre et de solvant pour solution injectable IM à 1500 UI/ml et à 5000 UI/ml

Après mise en solution de la poudre dans le solvant, la solution doit être administrée immédiatement et exclusivement par voie intramusculaire.

L'hCG est indiqué dans le traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec FSH et hMG (human Menopausal Gonadotropin).

La posologie recommandée est de 1500 à 3000 UI deux fois par semaine pendant 6 à 18 mois.

### **Effets secondaires fréquents**

Un traitement par hCG peut potentiellement provoquer une gynécomastie.

Aux doses habituelles, pas de toxicité, mais à fortes doses il peut survenir une rétention hydrosodée consécutive à l'augmentation de production d'androgènes.

### **Contre-indications**

Les principales contre-indications sont :

- L'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- Une tumeur hormonosensible ou suspectée comme la tumeur de la prostate ou du sein.
- Les tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques.
- L'insuffisance gonadique primaire.
- Les endocrinopathies primaires
- Les accidents extra-gonadiques non contrôlés
- Les accidents thromboemboliques évolutifs
- Les tumeurs testiculaires.
- La stérilité d'origine mécanique.

### **Précautions d'emploi**

Le traitement par hCG augmente la production d'androgènes. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle doivent être maintenus sous stricte surveillance médicale dans la mesure où l'augmentation de la production d'androgènes peut parfois entraîner une aggravation ou une récurrence de ces affections.

### **Modalités de conservation**

La durée de conservation est de 3 ans et à une température inférieure ou égale à 25°C.

[Source : eVIDAL 2013]

### **Alphamimétiques : Imipramine TOFRANIL, Midodrine GUTRON**

L'imipramine et la midodrine sont les substances les plus utilisées dans le traitement des troubles éjaculatoires, cependant aucun n'a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication [Prévinaire J-G, et al. 2007].

### **Imipramine : TOFRANIL**

**Liste I et remboursé à 65% par la Sécurité Sociale**

### **Mécanisme d'action**

L'imipramine est un psychotrope qui peut être utilisée dans le traitement de l'éjaculation rétrograde. Son efficacité s'explique par son effet sympathomimétique indirect [Prévinaire et al. 2007]. En effet, c'est un inhibiteur non sélectif de la recapture présynaptique des monoamines telles que la noradrénaline et la sérotonine au niveau central et périphérique.

### **Présentation, posologie et mode d'administration**

L'imipramine se présente sous la forme de comprimés enrobés à 10mg (boîte de 60) ou à 25 mg (boîte de 100). Dans le traitement de l'éjaculation rétrograde, la dose est de 25 à 75 mg par jour, en une seule prise journalière pendant ou en dehors des repas, pour une durée allant 3 à 28 jours [Prévinaire et al. 2007]. Pour prévenir, la survenue d'une éventuelle insomnie, il faut prendre le médicament au plus tard à 16 heures.

### **Effets indésirables**

- Les effets psychiatriques dont la levée de l'inhibition suicidaire, sont liés aux différents effets pharmacologiques de l'imipramine. L'imipramine appartient à la famille des antidépresseurs tricycliques qui en dehors de l'inhibition non spécifique de la recapture des neuromédiateurs (noradrénaline, sérotonine et dopamine) a :
  - un effet adrénolytique périphérique responsable de sédation et hypotension orthostatique,
  - un effet antihistaminique responsable également de sédation,
  - un effet anticholinergique ou atropinique : bouche sèche, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire, tachycardie, dysurie, et risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique.
- Les effets neurologiques : tremblements fins des extrémités, vertiges, accès maniaque, convulsions, confusion mentale (surtout chez les sujets âgés).
- Divers : vomissements (à cause de l'augmentation de dopamine au niveau de la Chemo Trigger Zone) ; retard à l'éjaculation, impuissance, prise de poids, sueurs...

### **Principales contre-indications**

- Les effets anticholinergiques : glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate avec risque de rétention urinaire,
- Certaines affections cardiaques telles que les troubles du rythme, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque décompensée
- L'hypersensibilité connue à l'un des constituants

### **Interactions médicamenteuses**

- L'association est contre-indiquée avec le sultopride BARNETIL, ou avec l'inhibiteur non sélectif de monoamine oxydase IMAO (Iproniazide MARSILID). Il faut respecter un intervalle de 15 jours entre la prise d'IMAO et celle de l'imipramine.
- L'association est déconseillée avec l'alcool, l'amphétamine, les Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de Sérotonine IRS, la clonidine et apparentés, rilménidine...

### **Précaution d'emploi**

L'imipramine est utilisée avec prudence chez les conducteurs et les utilisateurs de machines, chez les sujets âgés et en cas d'épilepsie, d'affections cardiaques, d'insuffisances coronarienne, rénale, et hépatique, de dysthyroïdies, et en cas de risque suicidaire

L'installation de la posologie efficace doit être progressive (délai d'action de 15 jours à trois semaines), ainsi que l'arrêt sur 1 mois.

### **Midodrine : GUTRON**

**Liste II et remboursé à 65% par la Sécurité Sociale**

### **Mécanisme d'action**

La midodrine constitue actuellement le traitement médicamenteux de choix dans l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde. La forme intraveineuse qui présentait un taux de



succès de 53% dans l'éjaculation rétrograde a été retirée du marché. La midodrine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha-1-adrénergiques périphériques (effet sympathomimétique direct). Cet effet alpha-stimulant entraîne une vasoconstriction au niveau veineux (diminution du pool veineux) puis artériel, ce qui prévient les troubles orthostatiques, augmente les résistances périphériques et provoque une élévation de la pression artérielle. La stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques de la vessie et de l'urètre augmente le tonus sphinctérien.

### **Présentation, posologie et mode d'administration**

La midodrine se présente sous la forme de comprimés dosés à 2,5 mg (boîte 30, 60 et 90 comprimés). La prise orale du médicament doit se faire de préférence avant le lever et elle est à éviter au moment du coucher. Il est essentiel d'adapter la posologie en fonction de la sensibilité (chair de poule, horripilation, sensation de froid) des patients et du rapport bénéfice/risque. Pour obtenir la posologie individuelle optimale, le traitement doit débiter à la posologie de 2,5 mg par prise en 3 prises par jour. L'efficacité maximum est obtenue 60 à 120 minutes après la prise orale [Prévinaire et al.2007].

### **Principaux effets secondaires**

Il s'agit :

- des affections cardiaques : bradycardie réflexe,
- des affections du système nerveux : paresthésies, céphalées, fatigabilité, excitabilité, irritabilité,
- des affections gastro-intestinales : nausées,
- des affections du rein et des voies urinaires : dysurie, rétention d'urines, miction impérieuse,
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané : piloérection, prurit, frissons, bouffées de chaleur, éruption cutanée,
- des affections vasculaires : hypertension artérielle dose-dépendante, survenant en particulier en position couchée,
- des affections psychiatriques : insomnie.

### **Contre- indications**

Les principales contre-indications principales sont :

- L'hypersensibilité à l'un des composants.
- Les affections cardiaques et vasculaires: hypertension, bradycardie, cardiopathie sévère, vasculopathie oblitérante sévère, vasospasme, maladie de Raynaud.
- Le risque de rétention urinaire
- Le glaucome à angle fermé.
- La thyrotoxicose.
- Le phéochromocytome.
- L'insuffisance rénale sévère.
- Les antécédents de douleurs angineuses.

### **Interactions médicamenteuses**

L'association est contre-indiquée avec :

- Les IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide), car il y a un risque de poussées hypertensives liées à l'inhibition du métabolisme des amines hypertensives (noradrénaline). D'autre part, la durée d'action des IMAO rend cette interaction encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

- Les sympathomimétiques indirects (éphédrine, méthyphénidate, phényléphrine, pseudoéphédrine) qui sont des vasoconstricteurs concourant à une élévation de la tension artérielle.

L'association est déconseillée avec :

- Les digitaliques qui entraînent des troubles de l'automatisme (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, il faut renforcer la surveillance clinique et réaliser un ECG (ElectroCardioGramme).

- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) et vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) qui peuvent provoquer des vasoconstrictions et/ou de poussées hypertensives.

### **Précautions d'emploi et principale surveillance**

Il est important de surveiller la tension artérielle en position couchée et debout, le rythme cardiaque, et la fonction rénale. Ainsi, la posologie est ajustée par paliers hebdomadaires de 2,5 mg par prise jusqu'à la dose optimale efficace sans hypertension artérielle en position couchée.

Il faut éviter toute prise au coucher car risque d'hypertension artérielle en position couchée qui peut être réduite en surélevant la tête la nuit.

Les conducteurs de machines et de véhicules doivent être avertis du risque attaché aux effets alpha-adrénergiques pouvant être rencontrés avec le midodrine (étourdissements, tremblements, hypertension artérielle).

[Source : eVIDAL 2013]

## **IV.2.3 Auto-immunisation anti-spermatozoïde isolée**

La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes est évaluée par le test de Hühner ou le test de pénétration croisée in vitro de compatibilité sperme-glaire. S'il existe des facteurs associés tels que la varicocèle, une infection génito-urinaire, ou l'obstruction partielle des voies génitales même sans répercussions sur le spermogramme, ils sont traités. L'auto-immunisation anti-spermatozoïde isolée est prise en charge en procréation médicalement assistée. Le choix de la technique utilisée est fonction de la concentration et de la nature des anticorps de surface. En effet, si ce taux est inférieur à 70%, le recours à l'**insémination intra-utérine** par des spermatozoïdes mobiles est efficace. Tandis que, la présence simultanée des immunoglobulines G et A sur la tête des spermatozoïdes oriente d'emblée vers une **fécondation in vitro (FIV)** ou une **injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)** [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].

#### **IV.2.4 Spermogramme normal, sans auto-immunisation ni troubles éjaculatoires**

Dans cette situation, il faut rechercher un facteur féminin d'infertilité ou anomalie du plasma séminal excluant une infection génitale ou une auto-immunisation. Si l'infécondité se prolonge le recours à l'AMP devient nécessaire [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].

#### **IV.2.5 Spermogramme anormal avec facteur causal diagnostiqué**

Le spermogramme est répété après six à huit semaines. Les causes réversibles d'altération du spermogramme vont bénéficier de traitements spécifiques, et les résultats seront évalués trois à six mois plus tard [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].

##### Cause médicamenteuse

Les médicaments gonadotoxiques (voir tableau 2) sont arrêtés ou substitués. S'ils sont indispensables (traitement anticancéreux : chimiothérapie ou radiothérapie), une conservation du sperme est recommandée avant leur utilisation.

##### Cryoconservation du sperme

Les différentes indications de recours à une autoconservation avant un traitement potentiellement stérilisant sont nombreuses (Tableau 11), cependant le cancer testiculaire et la maladie de Hodgkin sont les indications les plus fréquentes chez le jeune adulte où la survenue d'une infertilité doit être prise en charge le plus tôt possible [Berthaut I, et al. 2008].

<b>Indications</b>	<b>Pourcentage</b>
Maladie de Hodgkin	13,5%
Cancer testiculaire	10,5%
Autres Cancers	13,1%
Lymphomes non hodgkiniens	0,9%
Autres maladies hématologiques	10,5%
Affections non cancéreuses	37,7%
Indications néphrologiques	6,2%
Autres cancers urologiques	7,6%

**Tableau 11: Indications de cryoconservation du sperme avant traitement potentiellement stérilisant (Source Fédération Française des CECOS)**

L'autoconservation du sperme éjaculé est une technique bien maîtrisée qui consiste premièrement à un recueil de sperme par masturbation. Le sperme est ensuite analysé selon

les critères de l'OMS. L'éjaculat est dilué avec cryoprotecteur, conditionné en paillettes, congelé dans les vapeurs d'azote liquide et conservé dans des cuves de stockage de longue durée.

Lors de la consultation avec le médecin biologiste, le patient signe un consentement éclairé à la congélation. Généralement, deux à quatre recueils sont réalisés et en moyenne 24 paillettes sont conservées par patient [Fédération Française de CECOS].

Généralement, la mobilité des spermatozoïdes est altérée par le processus de congélation-décongélation et non par la durée du stockage car même après 20 ans de congélation des paillettes, des grossesses peuvent être obtenues. Lors d'une chimiothérapie, une cryoconservation du sperme peut être réalisée exceptionnellement chez les hommes produisant encore des spermatozoïdes mais ces derniers peuvent contenir des anomalies génétiques difficilement évaluables. Les patients doivent en être informés.

Il existe d'autres moyens de protection de la fertilité avant un traitement stérilisant. La protection des gonades (sous plomb ou sous collimateur) lors d'une radiothérapie réduit la dose de rayonnement délivrée aux testicules. Une biopsie testiculaire peut être effectuée chez un patient azoospermique lors de l'essai d'autoconservation, ce qui permettra d'obtenir des spermatozoïdes dans environ la moitié des cas. Cependant, la chimiothérapie à haute dose, ne peut être contrecarrée par l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique par des analogues ou les antagonistes du GnRH.

La cryoconservation du sperme soulève de nombreuses interrogations d'ordre éthique chez les patients telles que la possibilité d'utiliser post-mortem les paillettes. La réponse est négative. La loi française l'interdit formellement. L'accès à l'information concernant l'infertilité masculine induite par traitement anticancéreux est encore insuffisant car seulement 67% des hommes jeunes sont informés de cette possibilité, et seulement 51% y ont recours. Le délai recommandé pour autoriser une grossesse est de deux ans, cependant il est laissé généralement à l'appréciation de l'oncologue. En outre, la question de l'âge limite pour congeler les gamètes n'obtient pas une réponse consensuelle. Certains centres fixent une limite à 60 ans, d'autres préfèrent une évaluation au cas par cas.

[Berthaut I, et al. 2008].

### Cause toxique

Les effets des substances spermatotoxiques sont habituellement réversibles lorsque l'exposition disparaît.

Ainsi, l'exposition aux toxiques environnementaux tels que le tabac, l'alcool, les stéroïdes anabolisants ou les drogues, doit être arrêtée.

L'utilisation de produits chimiques toxiques (solvants, pesticides, métaux lourds) dans l'industrie doit être minimale, ce qui prévient l'atteinte des fonctions reproductrices masculines. Si ces produits doivent être employés, il faut limiter le temps d'exposition et porter des vêtements protecteurs appropriés.

## Cause congénitale : la cryptorchidie

Dans 75% des cas, un testicule non descendu à la naissance descendra spontanément dans les six à douze premiers mois de la vie. Un traitement est recommandé passé ce délai. Le traitement de la cryptorchidie unilatérale ou bilatérale aide à prévenir le risque potentiel de dégénérescence histologique du testicule qui survient à l'âge adulte entre 30 et 40 ans.

La prise en charge d'un enfant présentant une cryptorchidie doit être précoce et consiste soit à un traitement hormonal ou soit à un traitement chirurgical. Le traitement hormonal (*hCG*, *GnRH*) est peu employé en raison d'une efficacité inconstante. Tandis que le traitement chirurgical, l'*orchidopexie*, est simple et donne de bons résultats [Merrot T, 2009].

La technique classique consiste, par une incision inguinale, à réaliser une dissection minutieuse du testicule et de son cordon ce qui permet de repérer le canal déférent, de respecter les vaisseaux spermatiques et de libérer les adhérences bridant la descente du testicule. Le trajet est créé à travers l'orifice supérieur du scrotum. Le testicule est alors abaissé puis fixé dans la bourse [Merrot T, 2009].

Si le testicule est situé haut et ne peut être abaissé par la technique classique, d'autres procédés peuvent être utilisés tels que l'abaissement après section des vaisseaux spermatiques (Fowler-Stephens). Les vaisseaux collatéraux doivent être préservés pour assurer la vascularisation du testicule. En cas de testicules non palpables, la laparoscopie est un apport diagnostique voire thérapeutique intéressant [Merrot T, 2009].

## Cause vasculaire : la varicocèle

Le traitement de la varicocèle peut être envisagé si les critères suivants sont réunis :

- la varicocèle doit être palpable ;
- l'infertilité du couple doit être documentée ;
- il doit exister au moins une anomalie spermatique sur le spermogramme, l'oligoasthénotérazoospermie (OAT) étant l'anomalie la plus fréquente.

Le traitement de la varicocèle améliore les paramètres de la fertilité. Il y a une élévation nette de la concentration du sperme variant de 9,7 millions à 12 millions /ml selon la technique utilisée, une augmentation de la mobilité des spermatozoïdes de 9,9 et 11,7 %, une diminution de la térazoospermie de 3 %, et une amélioration du fonctionnement des cellules de Leydig avec une élévation de la concentration en testostérone. La fécondance naturelle est également améliorée après la prise en charge d'une varicocèle [Nevoux P, et al. 2009].

Il y a deux approches thérapeutiques de la varicocèle : la chirurgie et l'embolisation percutanée. Le traitement chirurgical de la varicocèle peut être réalisé par différentes voies d'abord : rétropéritonéale inguinale ou subinguinale, ou par laparoscopie. Le traitement par embolisation percutanée est réalisé par cathétérisme puis embolisation des veines spermatiques refluentes. Aucune de ces méthodes n'a fait preuve de supériorité par rapport aux autres dans leur aptitude à améliorer la fertilité [Wagner L, et al. 2007].

### ***Traitement chirurgical***

Il nécessite souvent une anesthésie générale ou locorégionale, mais le traitement sous anesthésie locale est possible. Généralement, le chirurgien opère par voie inguinale ou

subinguinale en utilisant des loupes grossissantes ou un microscope opératoire, de façon à préserver les artères et les voies lymphatiques et à réduire le risque d'échec ou de récurrence.

Le traitement par laparoscopie a été utilisé pour traiter la varicocèle mais cette voie d'abord comporte des risques de complications intra-péritonéales majeures comme une plaie intestinale, vésicale ou vasculaire. Bien que rares, ces complications sont sévères et peuvent nécessiter une laparotomie correctrice [Wagner L, et al. 2007].

### ***Traitement par embolisation percutanée***

L'embolisation percutanée permet de traiter la varicocèle avec moins de douleur qu'après une chirurgie classique par voie inguinale. Cette technique de radiologie interventionnelle, réalisée sous anesthésie locale ambulatoire, nécessite toutefois un opérateur très expérimenté. Mais même dans ce cas, le cathétérisme des vaisseaux spermaticques ne peut pas toujours être réalisé [Wagner L, et al. 2007].

## **Cause anatomique**

### ***Traitement de la torsion testiculaire***

Le traitement de la torsion du cordon spermaticque est une urgence chirurgicale. Le patient doit donc être adressé dans un centre spécialisé où un chirurgien pourra le prendre en charge rapidement.

Les manœuvres de détorsion externe consistent à éloigner le pôle supérieur du testicule de la ligne médiane « comme on tourne les pages d'un livre » : dans le sens horaire à gauche et antihoraire à droite. Même en cas d'arrêt total de la douleur, l'intervention chirurgicale reste indispensable. Avant l'anesthésie, le patient doit être prévenu du risque d'orchidectomie et d'hypofertilité ultérieure et l'autorisation parentale d'opérer doit être obtenue s'il s'agit d'un mineur.

L'incision est faite par voie scrotale, sauf en cas de doute sur une tumeur où la voie inguinale sera préférée. Après ouverture de la vaginale, un prélèvement bactériologique est réalisé en cas d'hydrocèle réactionnelle. Le testicule est extériorisé et le chirurgien confirme le diagnostic, détermine le type de torsion et précise l'état du testicule. Après détorsion, la recoloration dans du sérum tiède a lieu avec, éventuellement, une infiltration du cordon par de la Xylocaïne® sans adrénaline. Si le testicule est viable, il est conservé et fixé au raphé médian (orchidopexie). Si le testicule est non viable, une orchidectomie (ablation chirurgicale du testicule) est effectuée.

Le taux global de conservation testiculaire après torsion est de 40 à 70 % mais ce taux est de 100 % avant trois heures, 90 % avant six heures et moins de 50 % après dix heures [Audenet F, et al. 2010].

### ***Prévention des traumatismes testiculaires***

Les traumatismes testiculaires peuvent conduire à la formation d'anticorps anti-spermatozoïdes. La protection scrotale est conseillée dans les sports de contact afin de prévenir les traumatismes et les risques possibles d'atteinte de la fertilité [Comeau D, 2002].

## Cause infectieuse (urétrite, orchite, épидидymite, et prostatite)

Les infections génitales sont traitées par les **antibiotiques** (fluoroquinolones, aminopénicillines, céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération, cyclines, ou macrolides) de manière prolongée, en fonction de la bactérie et de sa sensibilité aux antibiotiques [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].

En cas d'azoospermie obstructive, la reperméabilisation du tractus génital se fait au travers des techniques chirurgicales de recueil du sperme qui sont fonction du site d'obstruction: canal déférent : aspiration déférentielle ; épидидyme : aspiration microchirurgicale des spermatozoïdes épидидymaires (MESA), aspiration percutanée des spermatozoïdes épидидymaires (PESA) ; testicule : extraction ou aspiration des spermatozoïdes.

Le prélèvement du sperme est généralement suivi d'une technique d'assistance médicale à la procréation : FIV ou ICSI [Tajjour et al. 2006].

## Cause endocrinienne

L'hypogonadisme hypogonadotrope sans hyperprolactinémie dû à une insuffisance hypophysaire (déficit en LH et/ou FSH) ou insuffisance hypothalamique (déficit en GnRH), est traité par des injections sous cutanées de **gonadotrophines (hCG seul ou associée au FSH recombinante, ou hMG human Menopausal Gonadotropin)** ou une pompe pulsatile de **GnRH (Gonadotropin releasing hormone)** qui est utilisée en cas d'échec des gonadotrophines ou de déficit congénital en GnRH.

L'hyperprolactinémie peut être la conséquence d'une hypothyroïdie, de la prise de médicaments, d'adénomes hypophysaires sécréteurs de prolactine. Son traitement consiste à corriger la cause sous jacente :

- L'hypothyroïdie est traitée par les **hormones thyroïdiennes**
- L'hyperprolactinémie d'origine iatrogène doit conduire à l'arrêt ou à la substitution du traitement hyperprolactinémiant
- Les adénomes à prolactine sont traités neurochirurgicalement ou médicalement par les agonistes dopaminergiques D2 sélectifs : **bromocriptine, cabergoline, lisuride, et quinagolide.**

Les hypogonadismes masculins par un déficit en testostérone affirmé par des signes cliniques (gynécomastie) et biologiques (l'obtention d'un taux de testostérone plasmatique entre 2,8 et 8 µg/l permettrait une virilisation optimale et une fonction sexuelle satisfaisante) peuvent être corrigés par un traitement substitutif par la **testostérone et dérivés.**

L'effet freinateur causé par l'augmentation des hormones androgènes va bénéficier d'un traitement fonction de l'étiologie. Ainsi, l'hyperplasie congénitale des surrénales est pris en charge médicalement par un traitement continu par **le cortisol et dérivés.** Les tumeurs surrénaliennes ou testiculaires sécrétrices d'androgènes ou d'œstrogènes sont traitées chirurgicalement. L'hyperthyroïdie va nécessiter un traitement par les **antithyroïdiens de synthèse** [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].

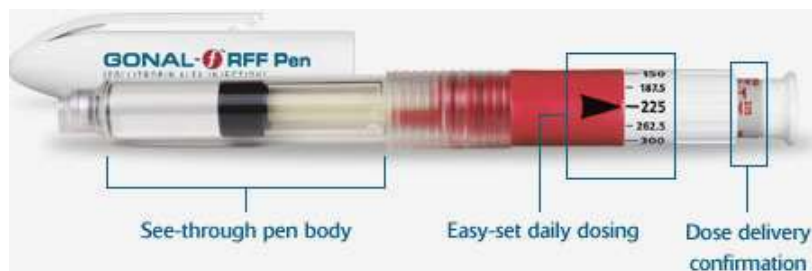
## Les gonadotrophines

Liste I, prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale, prescription réservée aux spécialistes (gynécologues, obstétriciens, ou endocrinologues).

- **hCG : Gonadotrophine Chorionique Endo**



- **FSH recombinante : PUREGON (follitropine bêta), GONAL-F (follitropine alpha).**

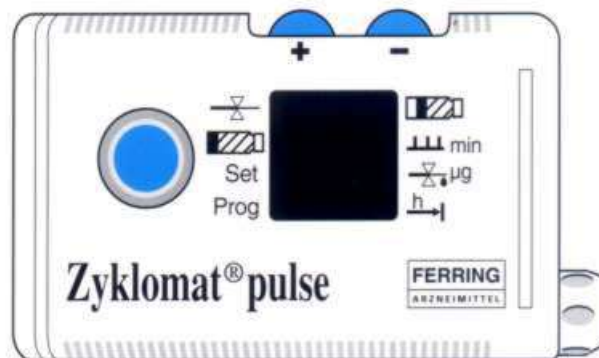


- **hMG : MENOPUR (ménotropine).**





- **Pompe à GnRH : LUTRELEF (gonadoréline acétate).**



### Propriétés pharmacologiques

- **L'hCG** est une gonadotrophine extraite de l'urine de la femme enceinte. L'hCG a une activité LH qui induit une différenciation des cellules de Leydig et stimule la sécrétion des androgènes par ces cellules.
- **La follitropine** est une gonadotrophine recombinante obtenue par génie génétique à partir de la lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois transfectée par les gènes codant pour les sous-unités de la FSH humaine. La FSH favorise la maturation des gamètes et la production hormonale testiculaire.
- **La ménotropine** est une gonadotrophine urinaire humaine post-ménopausique ayant une activité FSH prédominante et une activité LH accessoire.
- **La gonadoréline acétate** est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle hypothalamique sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus, stimulant ainsi la libération hypophysaire de LH et de FSH.

## Présentation, posologie et mode d'administration

Gonadotrophines	Présentation	Posologie	Mode d'administration
<b>hCG Gonadotrophine Chorionique Endo</b>	Ampoule à 1500 ou 5000 UI	1500 à 3000 UI 2 fois par semaine, pendant 6 à 18 mois.	Administration exclusivement par voie intramusculaire
<b>Follitropine alpha GONAL-F</b>	- Poudre et solvant pour solution injectable à 75 UI, 450 ou 1050 UI : flacon de poudre + seringue préremplie. - Solution injectable contenue dans les cartouches pour stylo à 300, 450, ou 900 UI.	150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.	La dose s'administre par voie sous-cutanée. La première injection devra être faite sous surveillance médicale directe. L'auto-injection est réservée aux patients motivés, formés et pouvant disposer de conseils avisés.
<b>Follitropine bêta PUREGON</b>	Solution injectable contenue dans les : - flacons à 50, 75 ou 150 UI. - cartouches pour stylo à 300, 600 ou 900 UI.	450 UI/semaine, de préférence répartie en 3 doses de 150 UI, en association avec l'hCG. Le traitement par PUREGON et l'hCG sera poursuivi pendant au moins 3 à 4 mois avant d'obtenir une amélioration de la spermatogenèse. Afin d'évaluer la réponse, une analyse du sperme est recommandée 4 à 6 mois après l'initiation du	<b>Solution en flacon :</b> Pour éviter les injections douloureuses et pour limiter les fuites au point d'injection, l'administration se fait par voie intramusculaire ou sous-cutanée. En cas d'injection sous-cutanée, les points d'injection seront changés afin d'éviter l'apparition d'une lipoatrophie. Toute solution non utilisée sera jetée

Gonadotrophines	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		<p>traitement. Si un patient n'a pas répondu après cette période, le traitement combiné peut être poursuivi ; l'expérience clinique actuelle montre qu'un traitement pendant 18 mois, voire plus, peut être nécessaire pour obtenir une spermatogénèse.</p>	<p>L'injection sous-cutanée peut être effectuée par le patient ou par son partenaire, si des instructions adéquates sont fournies par le médecin.</p> <p><b>Solution en cartouche :</b> Le stylo PUREGON Pen doit être administré par voie sous-cutanée. Le point d'injection sera également changé afin d'éviter une lipoatrophie. Les patients peuvent réaliser leur injection en utilisant le stylo, à condition qu'ils aient reçu des instructions appropriées par le médecin.</p>
<p><b>Ménotropine MENOPUR</b></p>	<p>Poudre et solvant pour solution injectable dans flacon à 75 UI.</p>	<p>La posologie recommandée est 75 UI à 150 UI, 2 à 3 fois par semaine pendant 90 jours, associée à l'injection de gonadotrophine chorionique (hCG).</p>	<p>Voie intramusculaire ou sous-cutanée.</p>
<p><b>Gonadoréline acétate LUTRELEF</b></p>	<p>Poudre et solvant pour solution injectable dans flacon à 3,2 mg.</p>	<p>La posologie recommandée est de 10 µg à 20 µg par pulse toutes les 90 minutes. La dose initiale en sous-cutanée est de 10 µg. Dans le cas où la</p>	<p>L'administration de gonadoréline est pulsatile (chronique-intermittente) par voie sous-cutanée uniquement, à intervalle de 90 minutes.</p>

Gonadotrophines	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		posologie se révèle inefficace, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 µg par pulse.	Le contenu d'un auto-injecteur est suffisant pour un traitement de 3 jours. A l'issue des trois jours d'utilisation, l'auto-injecteur doit être jeté. Pour tout traitement ultérieur, il convient de répéter l'opération en procédant à une nouvelle reconstitution de la solution qui sera injectée dans un nouvel auto-injecteur. La télécommande est programmée par le médecin ou l'infirmière et devra être rapportée au médecin ou à l'infirmière à la fin du traitement.

### **Effets secondaires fréquents**

Les principaux sont les :

- troubles cutanés : acné, rash cutané,
- affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie, varicocèle,
- troubles généraux et anomalies au site d'injection : douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation au site d'injection,
- affections du système nerveux : céphalées,
- autres : prise de poids.

### **Contre-indications**

Les contre-indications communes aux gonadotrophines regroupent :

- l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- la tumeur hypothalamique ou hypophysaire,
- l'insuffisance gonadique primaire,
- la tumeur testiculaire,

- la stérilité d'origine mécanique (pour MENOPUR et hCG).

Les contre-indications **spécifiques de l'hCG** sont :

- la tumeur de la prostate ou du sein,
- les endocrinopathies extra-gonadiques non contrôlées,
- les accidents thromboemboliques évolutifs.

### **Précautions d'emploi**

- Le traitement par hCG augmente la production d'androgènes. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle doivent être maintenus sous stricte surveillance médicale dans la mesure où l'augmentation de la production d'androgènes peut parfois entraîner une aggravation ou une récurrence de ces affections.
- Des taux élevés de FSH endogène sont indicatifs d'une insuffisance testiculaire primaire. Les patients concernés ne répondront pas au traitement combiné par FSH recombinante (GONAL-F, PUREGON) et l'hCG. La FSH recombinante ne doit pas être utilisée lorsqu'une réponse efficace ne peut être obtenue. Une analyse du sperme est recommandée 4 à 6 mois après le début du traitement, dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.

### **Modalités de conservation**

Poudres et solvants pour solution injectable se conservent à une température inférieure à 25°C dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. Après reconstitution, les solutions doivent être utilisées immédiatement et le reste non administré est jeté, sauf pour les solutions de GONAL-F dosées à 450 et 1050 UI qui peuvent être conservées 28 jours à température ambiante.

Les stylos préremplis de GONAL-F, et les cartouches de PUREGON se conservent entre +2 et +8°C avant leur première utilisation, ensuite ils peuvent rester à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 28 jours au maximum. Les flacons de PUREGON peuvent être gardés soit entre +2 et +8°C après son l'ouverture ou trois mois maximum à température ambiante, et leur contenu doit être immédiatement administré une fois que le bouchon en caoutchouc est percé.

L'hCG se conserve à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine.

[Source : eVIDAL 2013 ; DOROSZ 2010 ; Guérin Cécile, thèse de décembre 2010]

***Les hormones thyroïdiennes : lévothyroxine ou L-T4 LEVOTHYROX, L-THYROXINE ; liothyronine ou L-T3 CYNOMEL ; association de L-T4 et de L-T3 EUTHYRAL***

**Liste II et remboursés à 65% par la Sécurité Sociale.**

**Propriétés**

Les hormones thyroïdiennes, chimiquement définies sous la forme naturelle L, plus active que la forme D, sont indispensables au métabolisme cellulaire normal, à la croissance staturo-pondérale et au développement du système nerveux central.

La lévothyroxine, métabolisée en liothyronine active, est la plus utilisée car sa demi-vie longue de 6 à 8 jours autorise une seule prise quotidienne. L'état d'équilibre est atteint après 4 à 6 semaines. La TSH est dosé au moins cinq semaines après chaque changement de dose. La surveillance clinique des malades recherchera des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie). A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage une ou deux fois par an est suffisant.

La liothyronine est peu prescrit à cause d'une demi-vie plus courte (24 heures) et impose un rythme d'administration de 2 à 3 prises par jour.

L'association T4 et T3 a peu d'intérêt, car la T4 est métabolisée en T3.

**Présentation, posologie et mode d'administration**

<b>Hormones thyroïdiennes</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie</b>	<b>Mode d'administration</b>
<b>L-T4 LEVOTHYROX</b>	Comprimés sécables à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, ou 200 µg.	La posologie s'établit de façon progressive. Il faut débiter par 25 µg par jour puis augmenter la dose quotidienne de 25 µg par palier d'une semaine environ.	Une prise orale le matin à jeun.
<b>L-T4 L-THYROXINE</b>	Soluté buvable à 5 µg par goutte.	La posologie s'établit de façon progressive. Il faut débiter par 25 µg par jour puis augmenter la dose quotidienne de 25 µg par palier d'une semaine environ.	Une prise orale le matin à jeun.
<b>L-T3 CYNOMEL</b>	Comprimés sécables à 25 µg	L'hormonothérapie substitutive sera établie	Prise orale en dehors des repas

Hormones thyroïdiennes	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		<p>progressivement et avec prudence. La posologie initiale est de ¼ de comprimé par jour ou ½ comprimé par jour, puis la dose quotidienne sera augmentée par palier, de façon hebdomadaire.</p> <p>La dose de substitution optimale (euthyroïdie clinique et biologique) est variable d'un individu à l'autre et est de 75 µg par jour répartie en 2 à 3 prises en moyenne (3 comprimés).</p>	
<p><b>L-T4 + L-T3</b> <b>EUTHYRAL</b></p>	<p>Comprimés sécables contenant 100 µg de L-T4 et 20 µg de L-T3.</p>	<p>L'hormonothérapie substitutive est établie de façon progressive et avec prudence.</p> <p>Si l'EUTHYRAL est prescrit en relais d'un traitement par lévothyroxine seule à une posologie de 50 µg par jour ou plus, le traitement par EUTHYRAL pourra être initié à la posologie de ½ comprimé par jour. Dans les autres cas, la posologie initiale est de ¼ de comprimé par jour.</p> <p>La dose quotidienne</p>	<p>Une prise orale quotidienne par jour, le matin à jeun.</p>

Hormones thyroïdiennes	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		est à augmenter par palier, de façon hebdomadaire, en fonction des résultats cliniques et biologiques. La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre et selon l'âge et l'état cardiologique du sujet.	

### **Principaux effets secondaires**

- Les signes d'hyperthyroïdie : tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée, doivent faire pratiquer un dosage hormonal, diminuer ou interrompre quelques jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.
- La possibilité d'aggravation des cardiopathies ischémiques et des troubles du rythme cardiaque. Dans certains cas, l'association avec un bêtabloquant peut s'avérer nécessaire.
- En cas d'hypersensibilité, des réactions allergiques peuvent apparaître.

### **Contre-indications**

#### **Les contre-indications absolues sont :**

- l'hypersensibilité à l'un des constituants,
- l'hyperthyroïdie sauf celle réduite par antithyroïdiens de synthèse, l'iode 131, ou la chirurgie.

#### **Les contre-indications relatives comprennent :**

- les cardiopathies décompensées,
- les coronaropathies,
- les troubles du rythme non contrôlés.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Les associations nécessitant une précaution d'emploi sont les suivantes :**

- Les anticoagulants oraux : l'association peut provoquer une augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Des contrôles plus fréquents du taux de prothrombine et de l'INR sont nécessaires. Il faut une adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un



surdosage en hormones thyroïdiennes. Toutefois, un tel contrôle particulier n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.

- Colestyramine QUESTRAN, sels de fer et sels de calcium par voie orale, sucralfate, KAYEXALATE : ils entraînent une diminution de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes. Il est recommandé de prendre les hormones thyroïdiennes à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible).
- Les inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine TEGRETOL, phénobarbital GARDENAL, phénytoïne DIHYDAN, primidone MYSOLINE, barbituriques), griséofulvine GRISEFULINE, rifampicine RIFAMYCINE, peuvent induire une augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. La surveillance des taux sériques de T3 et T4, et l'adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes sont nécessaires pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.
- Chloroquine et proguanil SAVARINE: ils augmentent le risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes. La surveillance de la TSH et des concentrations sériques de T3 et T4, et l'adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes sont conseillées pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.

### **Précaution d'emploi**

- La qualité de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlée par une évaluation endocrinologique adéquate.
- En cas de pathologie cardiaque équilibrée par le traitement (troubles coronariens, troubles du rythme), l'indication est à discuter au cas par cas. Si le traitement est institué, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive.
- S'il existe un risque d'insuffisance corticosurrénale (en particulier en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire), le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement.

***Les agonistes dopaminergiques : bromocriptine PARLODEL ; cabergoline DOSTINEX ; lisuride AROLAC, DOPERGINE ; quinagolide NORPROLAC***

### **Liste I et remboursés à 65% par la Sécurité Sociale**

#### **Action pharmacologique**

Ces médicaments appartiennent à la famille des agonistes dopaminergiques. Ils agissent par stimulation directe des récepteurs D2 dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine. La bromocriptine, le cabergoline et le lisuride sont des dérivés de l'ergot de seigle.

## Présentation, posologie et mode d'administration

Agonistes dopaminergiques	Présentation	Posologie	Mode d'administration
Bromocriptine PARLODEL	Comprimés sécables à 2,5 mg	<p>½ comprimé le premier jour, 1 comprimé le 2e jour, puis 2 comprimés par jour pendant plusieurs semaines.</p> <p>Si, après 6 semaines, la fonction gonadique n'est pas restaurée, la posologie peut être portée à 3 comprimés, voire ultérieurement à 4 comprimés par jour.</p>	Pour améliorer la tolérance digestive, l'administration du médicament doit toujours se faire au milieu des repas.
Cabergoline DOSTINEX	Comprimés à 0,5 mg	<p>La posologie initiale est de 0,5 mg par semaine en une seule prise, soit 1 comprimé par semaine. Cette posologie de 0,5 mg par semaine sera maintenue pendant 4 semaines puis adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé. La posologie sera soit maintenue, soit augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement. Après équilibration de la posologie, un dosage trimestriel de la prolactinémie s'avère suffisant. La plupart des patients sont contrôlés pour une dose inférieure ou égale à 1 mg/semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante. La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg par semaine. Lorsque la posologie</p>	Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.

Agonistes dopaminergiques	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.	
Lisuride AROLAC, DOPERGINE	Comprimés sécables à 0,2 mg	1er jour de traitement : ½ comprimé le soir ; 2e jour de traitement : ½ comprimé le matin et le soir ; à partir du 3e jour : ½ comprimé 3 fois par jour.	Pour améliorer la tolérance digestive, l'administration du médicament doit toujours se faire au cours des repas. Les comprimés seront avalés sans être croqués avec un grand verre d'eau.
Quinagolide NORPROLAC	Comprimés à 25 µg et 50 µg ; 75 µg ou 150 µg	une prise quotidienne de 25 µg les trois premiers jours, puis de 50 µg les trois jours suivants. Une posologie de 75 µg par jour sera maintenue jusqu'à la fin du premier mois de traitement. En fonction de la prolactinémie, elle sera augmentée par paliers mensuels. La plupart des patients sont contrôlés pour une dose inférieure ou égale à 150 µg/jour. Une posologie plus élevée, jusqu'à 300 µg et plus, peut être nécessaire. Dans de tels cas, la dose journalière peut être augmentée par palier de 75 µg à 150 µg à intervalles de 4 semaines au moins jusqu'à une réponse thérapeutique satisfaisante ou atteinte de la dose maximale tolérée	Administration en une prise par jour, au coucher, avec une légère collation.

## Principaux effets indésirables

**Les effets indésirables fréquents et transitoires** pendant les deux premières semaines de traitement sont les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales et la constipation, la congestion nasale, les céphalées, les sensations vertigineuses, et l'asthénie.

**Les effets secondaires peu fréquents et dose dépendants** pouvant être contrôlés en diminuant la posologie regroupent l'anorexie, la confusion, l'agitation psychomotrice, les hallucinations, les dyskinésies, l'hypotension orthostatique pouvant être associée à un malaise voire une syncope, la sécheresse de la bouche, les crampes au niveau de la jambe...

Parmi **les effets indésirables rares**, il y a la somnolence, les troubles psychotiques aigus cédant à la réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement. Des cas de compulsion au jeu, d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques...

## Contre-indications

Nous citons :

- l'hypersensibilité connue aux différents médicaments et à l'un des constituants,
- les altérations de la fonction rénale ou hépatique (pour quinagolide)

## Interactions médicamenteuses

L'association est **contre-indiquée** avec :

- le phénylpropanolamine : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (sauf quinagolide),
- les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques (en cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, il ne faut pas traiter par un agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique),
- les neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide et métopimazine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques (il est conseillé d'utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux).

L'association est **déconseillée** avec :

- les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (ergotamine, dihydroergotamine, méthylergométrine) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives,
- les macrolides (sauf spiramycine) : augmentation des concentrations plasmatiques de cabergoline avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage,
- les sympathomimétiques alphas (voies orale et/ou nasale), et sympathomimétiques indirects : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives,
- la consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la cabergoline.

L'association avec les antiparkinsoniens anticholinergiques **nécessite une précaution d'emploi**. Il y a un risque de majoration des troubles neuropsychiques. La surveillance clinique et biologique doit être régulière, notamment en début d'association.

## Précautions d'emploi

- La pression artérielle sera soigneusement contrôlée, notamment les premiers jours du traitement. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique impose l'arrêt du traitement.
- Les agonistes dopaminergiques sont à utiliser avec prudence en cas d'antécédents psychotiques (arrêt du traitement en cas de troubles psychotiques) et chez les conducteurs et les utilisateurs de machines (risque de baisse de la tension artérielle, vertiges, accès soudains de sommeil diurne).
- Il est conseillé d'éviter la prise de boissons alcoolisées durant le traitement. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

*Testostérone et dérivés : testostérone ANDROGEL, TESTOPATCH, FORTIGEL, PANTESTONE, ANDROTARDYL, NEBIDO, androstanolone ANDRACTIM*

**ANDROGEL, TESTOPATCH, FORTIGEL, NEBIDO Liste I et non remboursés**

**ANDRACTIM Liste I et remboursé à 35% par la Sécurité Sociale.**

**PANTESTONE, ANDROTARDYL Liste I et remboursés à 65% par la Sécurité Sociale.**

**Prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie, ou en gynécologie. Renouvellement non restreint.**

## Propriétés

Ce sont des hormones nécessaires au développement des organes génitaux masculins (verges, scrotum, prostate, vésicules séminales) et caractères sexuels secondaires masculins (pilosité, développement de la musculature, mue de la voie, apparition de la libido). Ils ont une action anabolisante sur le squelette, action stimulante sur la moelle hématopoïétique à forte dose et une réduction de l'élimination urinaire d'azote, sodium, potassium, chlore, phosphore et eau.

## Présentation, posologie, et mode d'administration

<b>Testostérone et dérivés</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie</b>	<b>Mode d'administration</b>
<b>ANDROGEL</b>	Gel à 1% sous forme de sachet à 25 mg ou 50 mg de testostérone	La dose quotidienne recommandée est de 50 à 100 mg. Elle sera adaptée par le médecin en fonction de la réponse biologique et biologique de chaque patient. L'ajustement se fait par paliers de 25 mg de	L'application se fait une fois par jour à peu près à la même heure, de préférence le matin. Après l'ouverture des sachets, le contenu total doit être extrait du sachet et étaler en couche mince sur une peau propre,

Testostérone et dérivés	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		<p>testostérone.</p> <p>L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de testostérone est atteint environ à partir du 2<sup>e</sup> jour du traitement.</p> <p>L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la testotéronémie, mesurée à partir du 3<sup>e</sup> jour de traitement le matin avant l'application (et jusqu'à une semaine).</p>	<p>sèche et saine, sur les épaules, les bras, ou l'abdomen. Ne pas appliquer sur les parties génitales en raison de la teneur importante d'alcool qui peut entraîner une irritation locale.</p> <p>Laisser sécher au moins 3 à 5 minutes avant de s'habiller.</p> <p>Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application.</p>
<b>TESTOPATCH</b>	Patch à 1,2 mg/24 h, 1,8 mg/24 h ou 2,4 mg/24 h	<p>La dose initiale généralement recommandée est de 2 dispositifs transdermiques 2,4 mg/24 h, renouvelés toutes les 48 heures. Elle peut être adaptée en fonction des symptômes cliniques et des concentrations plasmatiques de testostérone qui sont mesurées le matin en début de traitement et durant le suivi du patient entre 12 et 36 heures après la pose du dispositif transdermique.</p> <p>En cas de concentration plasmatique en testostérone supérieure aux valeurs normales ou de symptômes d'hyperandrogénie, la posologie doit être diminuée à 2 dispositifs à 1,8 mg/24 h ou 2 dispositifs à 1,2 mg/24 h.</p>	<p>Les deux dispositifs transdermiques doivent être appliqués simultanément sur la peau, et renouvelés toutes les 48 heures. Vérifier l'intégrité des sachets avant usage. Ouvrir le sachet immédiatement avant l'emploi et appliquer le dispositif dès sa sortie du sachet protecteur.</p> <p>Testopatch doit être appliqué au niveau des bras, du bas du dos ou des cuisses, sur une peau propre, sèche et saine. Il faut éviter les seins, le scrotum, et les zones où la peau est grasse, avec une transpiration abondante ou couverte de poils car le dispositif transdermique peut ne pas bien adhérer sur ces surfaces.</p> <p>Si nécessaire, les poils couvrant la zone d'application devront être coupés, mais pas rasés, avant l'application de Testopatch. De même, les savons, huiles, lotions et autres produits pouvant irriter ou endommager la</p>

Testostérone et dérivés	Présentation	Posologie	Mode d'administration
			<p>peau ne doivent pas être utilisés. Il est recommandé de ne pas appliquer les dispositifs deux fois de suite au même endroit.</p> <p>Si le patient oublie de changer les dispositifs, il devra les remplacer dès qu'il s'en apercevra. Les dispositifs suivants seront appliqués aux jours initialement prévus.</p>
<b>FORTIGEL</b>	Gel à 2% sous forme de pompe doseuse de 60 g, une pression= 0,5 g de gel donc 10 mg de testostérone ;	<p>La posologie initiale recommandée est de 3 g de gel (60 mg de testostérone). La dose sera adaptée en fonction à la fois de la testotéronémie, des signes et symptômes cliniques associés à un déficit androgénique.</p> <p>La dose quotidienne ne doit pas dépasser 4 g de gel (80 mg de testostérone).</p>	<p>L'application a lieu une fois par jour tous les matins et à peu près à la même heure.</p> <p>Le gel peut être appliqué sur l'abdomen ou sur la partie intérieure des cuisses. Il est recommandé d'alterner les zones d'applications afin de minimiser le risque de réactions au niveau des sites d'application.</p> <p>Le gel doit être étalé à l'aide d'un seul doigt sur une peau saine, propre et sèche, jusqu'à ce que la peau paraisse sèche. Le site d'application sera ensuite recouvert, de préférence par un vêtement ample. Les mains doivent être lavées à l'eau et au savon après application.</p>
<b>ANDRACTIM</b>	Gel à 2,5% sous forme de pompe doseuse de 80 g (graduation de 5 g)	<p>Androgénothérapie générale : dose quotidienne habituelle est de 5 g à 10 g de gel/j.</p> <p>Le réglage posologique individuel tiendra compte de l'intensité du déficit androgénique à compenser et de la tolérance.</p>	<p>Les applications doivent être faites par l'homme lui-même, indifféremment le soir ou le matin, après la toilette.</p> <p>Étaler largement le gel sur une grande surface de peau (bras, épaules, thorax, abdomen, cuisses) et laisser sécher avant de remettre un vêtement sur la zone d'application.</p>

Testostérone et dérivés	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		Androgénothérapie locale : traitement de gynécomastie est de 5 g de gel par jour pendant 3 mois.	Étaler le gel sur le fourreau de la verge, en évitant l'application directe sur les muqueuses à cause de la présence d'alcool dans le gel.
<b>PANTESTONE</b>	Capsules molles de 40 mg	La posologie est adaptée par le médecin suivant la sévérité des symptômes, les concentrations plasmatiques de testostérone, et la réponse individuelle de chaque patient. En général, la posologie est de 3 à 4 capsules par jour pendant 2 à 3 semaines, puis de 1 à 3 capsules par jour suivant le résultat obtenu en début de traitement.	Les capsules doivent être prises au cours du repas pour favoriser l'absorption. Elles doivent être avalées sans être croquées avec, si besoin, de l'eau ou une autre boisson. La posologie sera répartie également entre le matin et le soir. En cas de nombre impair de capsules, la dose la plus forte sera prise le matin.
<b>ANDROTARDYL</b>	Solution huileuse de 250 mg/ml	Une ampoule de 250 mg/ml par mois en moyenne.	Injection intramusculaire stricte.
<b>NEBIDO</b>	Solution huileuse de 1000 mg/ 4 ml.	Injecter une ampoule de 1000 mg de testostérone toutes les 10 à 14 semaines. Un suivi attentif de la testotéronémie au cours du traitement d'entretien permet d'adapter la fréquence des injections. Des taux sériques inférieurs à la normale indiquent la nécessité de réduire l'intervalle entre 2 injections. En cas de taux élevés, l'intervalle entre 2 injections est augmenté. Avant le début du traitement et au cours de la phase d'instauration, le taux sérique de testostérone et les symptômes cliniques peuvent conduire à réduire l'intervalle après la première injection au minimum à 6 semaines au lieu de 10 à	Les injections doivent être administrées très lentement par voie intramusculaire



Testostérone et dérivés	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		14 semaines d'intervalle recommandé pour le traitement d'entretien. Cette dose de charge permettra d'atteindre plus rapidement les concentrations sériques de testostérone suffisantes.	

### **Effets secondaires fréquents**

Les principaux effets indésirables sont :

- Les réactions cutanées qui se manifestent par des réactions au site d'application (irritation, sécheresse cutanée), par une rétention d'eau, des œdèmes, un érythème, une urticaire, de l'acné, et l'alopécie.
- Les affections des organes de reproduction qui sont généralement rencontrées chez les patients traités pour hypogonadisme, il est fréquent d'observer une gynécomastie (qui peut persister), une modification de la libido, une augmentation de la fréquence des érections. Des doses élevées de testostérone induisent fréquemment une interruption ou une diminution réversible de la spermatogenèse, se traduisant par une diminution de la taille des testicules.
- Les affections du rein et des voies urinaires : obstruction urinaire, troubles prostatiques (hyperplasie bénigne de la prostate).
- Les affections hématologiques et lymphatiques : polyglobulie, hyperlipidémie
- Les affections neuropsychiatriques: vertiges, paresthésie, amnésie, hyperesthésie, troubles de l'humeur (agressivité, nervosité, dépression).
- Les affections vasculaires : hypertension artérielle.
- Les affections gastro-intestinales : diarrhée.
- Les affections respiratoires : apnée du sommeil.
- Les affections diverses : prise de poids, céphalées, crampes musculaires.

### **Contre-indications**

Il s'agit :

- du cancer de la prostate supposé ou confirmé,
- du cancer du sein masculin suspecté ou confirmé,
- de l'adénome prostatique suspecté ou confirmé,
- du cancer prostatique suspecté ou confirmé,
- de la présence ou antécédent de tumeur hépatique,
- de l'hypersensibilité connue à l'un des constituants,
- de l'insuffisance cardiaque (pour ANDROTARDYL),
- de l'insuffisance rénale (pour ANDROTARDYL),
- des états d'agressivité (pour ANDROTARDYL).

## Interactions médicamenteuses

### **Anticoagulants oraux :**

La testostérone et ses dérivés peuvent majorer l'activité des anticoagulants oraux. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent un suivi attentif, tout particulièrement au début et à l'arrêt du traitement par les androgènes. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR est recommandé. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral est possible pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.

### **Autres :**

L'administration concomitante de testostérone et d'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone) ou de corticoïdes peut majorer le risque de survenue d'œdèmes. Par conséquent, ces médicaments doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les patients présentant une pathologie cardiaque ou hépatique ou des facteurs de risques d'œdèmes.

## Précautions d'emploi

- Les androgènes sont à utiliser avec prudence en cas d'antécédents cardio-vasculaires, d'hypertension artérielle, d'hyperlipidémies ou de troubles métaboliques et d'obésité.
- Une surveillance est recommandée, tous les 6 mois à 12 mois de la prostate (toucher rectal, PSA), des seins, de la testostérone plasmatique (ou la dihydrotestostérone plasmatique en cas d'utilisation du gel d'androstanolone), du bilan lipidique et de l'hémogramme.

[Source : eVIDAL 2013]

### *Dérivés du cortisol : hydrocortisone, désoxycortone SYNCORTYL*

**Liste I et remboursés à 65% par la Sécurité Sociale.**

## Propriétés pharmacologiques

- L'hydrocortisone a une action glucocorticoïde prédominante, avec une faible action minéralocorticoïde (100 fois plus faible que celle des minéralocorticoïdes).
- La désoxycortone a un effet minéralocorticoïde (réabsorption du sodium et excrétion du potassium par action au niveau des cellules du tubule rénal distal) comparable à celle de l'aldostérone, soit 100 fois plus puissant que celui de l'hydrocortisone.

## Présentation, posologie et mode d'administration

Dérivés du cortisol	Présentation	Posologie	Mode d'administration
Hydrocortisone	Comprimés sécables à 10 mg	Traitement d'entretien dans l'insuffisance chronique ou	Voie orale

Dérivés du cortisol	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		l'hyperplasie des surrénales : 20 à 40 mg/jour à répartir matin, midi et à 16 h.	
	Flacon à 100 mg, ou 500 mg.	100 à 200 mg/jour.	Voie intraveineuse, intramusculaire possible.
Désoxycortone SYNCORTYL	Ampoule à 10 mg	½ à 1 ampoule de 10 mg, 1 ou 2 fois par jour lors d'une décompensation aiguë d'insuffisance surrénalienne avec fuite sodée.	Ce traitement s'administre par voie intramusculaire en complément des corticostéroïdes et de la réhydratation.

### **Principaux effets indésirables**

#### **De l'hydrocortisone**

Les manifestations principalement rencontrées sont :

- En cas de sous-dosage, l'asthénie, l'hypotension orthostatique et l'hyperkaliémie.
- Les désordres hydroélectriques : l'alcalose l'hypokaliémique, la rétention hydrosodée avec hypertension.
- Les troubles endocriniens et métaboliques : la prise de poids, le gonflement du visage, ou la diminution de la tolérance au glucose.
- Les troubles cutanés : atrophie cutanée, retard de cicatrisation, ecchymoses, et acné.
- Les troubles neuropsychiques : surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.
- Les troubles musculo-squelettiques : quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- Des cas rares de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez les patients traités avec des corticoïdes par voie parentérale.

#### **De la désoxycortone**

Il y a un risque de survenue d'une rétention hydrosodée avec hypertension artérielle et de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire) en raison de la présence d'huile d'arachide.

### **Contre-indications**

- Les contre-indications habituelles de la corticothérapie générale ne s'appliquent pas aux doses substitutives recommandées.
- L'hypertension artérielle (pour la désoxycortone) est la principale contre-indication.

## Interactions médicamenteuses

### **Associations déconseillées**

- Les médicaments hypokaliémisants car l'hypokaliémie favorise l'apparition des troubles du rythme cardiaque, notamment les torsades de pointes, et augmente la toxicité de certains médicaments (par exemple la digoxine). Il s'agit des diurétiques hypokaliémisants, des laxatifs stimulants, les glucocorticoïdes, de l'amphotéricine B (voie IV).
- Les médicaments qui entraînent les torsades de pointe tels que le sultopride, amiodarone, sotalol, les dérivés quinidiques, astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine.
- Les vaccins vivants atténués (avec l'hydrocortisone) qui augmentent le risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

### Précaution d'emploi

Aux doses substitutives recommandées, les précautions d'emploi et les mises en garde des corticoïdes ne sont pas justifiées (risques infectieux...). Cependant pour la désoxycortone, une surveillance du malade est nécessaire pour dépister une rétention anormale d'eau (hypertension, œdèmes) et une hypokaliémie. L'apport salé alimentaire sera alors ajusté.

[Source : eVIDAL 2013]

***Les antithyroïdiens de synthèse : carbimazole NEO-MERCAZOLE, benzylthiouracile BASDENE.***

**Liste I et remboursés à 65 % par la Sécurité Sociale.**

### Action pharmacologique

Les antithyroïdiens de synthèse freinent la synthèse des hormones thyroïdiennes en inhibant l'incorporation de l'iode oxydé sur la thyroglobuline (organification de l'iode). Ils provoquent une hypersécrétion de la TSH.

La demi-vie est de 4 à 6 heures, le délai d'action de 8 à 10 jours. Une hypothyroïdie biologique est obtenue après environ 6 semaines si la dose est correcte. Pour une posologie insuffisante, les signes d'hyperthyroïdie réapparaissent ou s'aggravent. Pour une posologie excessive, une hypothyroïdie s'installe, caractérisée par l'élévation de la TSH et une augmentation du volume du goitre.

### Présentation, posologie et mode d'administration

<b>Les antithyroïdiens de synthèse</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie</b>	<b>Mode d'administration</b>
Carbimazole Néo-Mercazole	Comprimés sécables à 5 mg ou 20 mg	Le traitement d'attaque débutera pendant 1 à 2 mois	L'administration se fait en une prise unique ou en 3 prises

Les antithyroïdiens de synthèse	Présentation	Posologie	Mode d'administration
		<p>en surveillant cliniquement le patient : 20 à 60 mg/jour. Puis, la posologie sera abaissée progressivement pendant 3 à 4 mois pour atteindre une dose d'entretien de 5 à 20 mg/jour qui sera poursuivie pendant 12 à 18 mois.</p>	<p>régulièrement espacées dans la journée, administrées de préférence au moment des repas.</p>
Benzylthiouracile BASDENE	Comprimés à 25 mg	<p>Le traitement sera initié par une dose d'attaque de 150 à 200 mg/ jour, pendant 1 à 2 mois environ en surveillant cliniquement le patient. Ensuite, les doses seront diminuées progressivement pour atteindre en 3 à 4 mois, une dose d'entretien de 100 mg/ jour qui sera poursuivie en général pendant 18 mois.</p>	<p>L'administration se fait en 3 prises régulièrement espacées dans la journée, administrées de préférence au moment des repas.</p>

### **Principaux effets indésirables**

- Toute augmentation du volume du goitre doit, en premier lieu, faire évoquer une hypothyroïdie par surdosage.
- Les réactions les plus fréquentes apparaissent généralement au cours des 8 premières semaines de traitement. Il s'agit de nausées, céphalées, arthralgies, troubles gastriques, éruptions cutanées et prurit. Ces réactions sont généralement limitées et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.
- Les affections hématologiques et du système lymphatique peuvent apparaître: une leucopénie pouvant être annoncée par de la fièvre, une angine, une infection, voire une

agranulocytose ou une aplasie médullaire de survenue habituellement brutale conduit à un arrêt du traitement et la réalisation d'une numération formule sanguine en urgence.

- Les affections hépatobiliaires peuvent se manifester par des anomalies de la fonction hépatique, une hépatite cholestatique, une jaunisse cholestatique. Dans ces cas, le traitement doit être stoppé.
- Les affections musculo-squelettiques et systémiques telles que des cas isolés de myopathies peuvent également être rencontrées. En cas de myalgie, la mesure du taux de créatinine phosphokinase(CPK) doit être réalisée.

### **Contre-indications**

Il s'agit :

- des antécédents d'allergie ou d'agranulocytose aux différents aux différents produits,
- des affections hématologiques graves préexistantes,
- du cancer thyroïdien TSH-dépendant,
- de l'insuffisance hépatique (pour le carbimazole).

### **Interactions médicamenteuses**

Il ya potentialisation de l'action des antithyroïdiens de synthèse en cas d'association avec les sulfamides hypoglycémisants, les hydantoïnes, l'iode et les iodures.

### **Précautions d'emploi**

- Il faut faire un bilan préalable pour confirmer l'hyperthyroïdie (élévation de la T4 libre et/ou de la T3 libre avec diminution de la TSH), une numération formule sanguine, un bilan hépatique, et un dosage de CPK.(Créatine phosphokinase).
- Sous traitement, il faut prévoir une surveillance régulière du bilan thyroïdien (après cinq semaines de traitement, puis tous les trois mois).
- Il est recommandé d'effectuer une surveillance de l'hémogramme avant le début du traitement et de façon hebdomadaire, car il existe un risque d'agranulocytose pendant les six premières semaines de traitement.

[Source : eVIDAL 2013, DOROSZ 2010]

### ***Spermogramme anormal sans facteur causal associé***

***Les oligo-astheno-térazoospermies (OAT)*** modérés avec un rapport testostérone/cœstradiol bas pourraient être sensibles à un traitement par ***les inhibiteurs de l'aromatase (testolactone, anastrozole)***. Tandis que les OAT idiopathiques relèvent essentiellement d'une technique d'AMP, choisie à partir des résultats du test de migration-survie et de l'importance de la térazoospermie [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].

***Devant une azoospermie***, il est recommandé un examen répété à au moins deux semaines d'intervalle, de deux culots de centrifugation de sperme « frais ». L'étiologie (obstructive ou

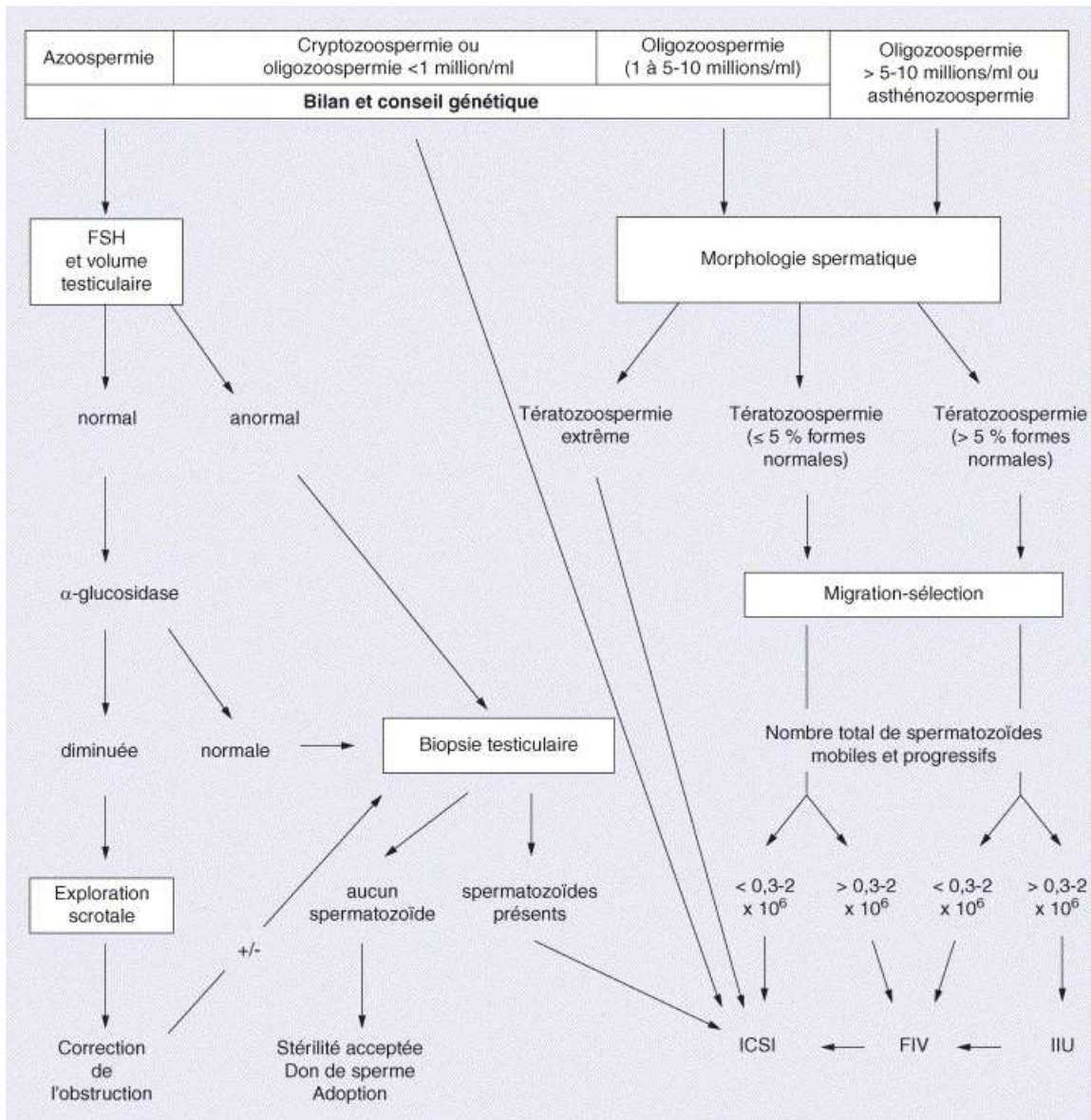
sécrétoire) de l'azoospermie nécessaire au choix du traitement, est révélée par le volume testiculaire, les valeurs de la FSH, les marqueurs séminaux (alpha-glucosidase, fructose) et parfois la biopsie testiculaire [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].

Un taux de FSH normal et des testicules de volume normal (>15 ml) orientent vers une obstruction. La diminution de l'alpha-glucosidase signifie habituellement qu'il ya obstruction de l'épididyme. Cette obstruction peut être acquise (infection, vasectomie, chirurgie), ou congénitale (absence congénitale des canaux déférents). L'absence de fructose dans le sperme signe une anomalie des vésicules séminales [Comeau D. L'investigation chez le couple infertile. 2002].

La correction de l'obstruction est fonction de l'étiologie. **La vaso-vasotomie** est indiquée après une vasectomie ou une blessure iatrogène chirurgicale, si la fertilité était normale avant l'intervention, ou si les testicules sont normaux. Les taux de reperméabilisation peuvent atteindre 97%, mais la réussite est inversement proportionnelle à la durée de l'obstruction. En effet, lorsque le délai entre deux interventions est inférieur à trois ans, le pourcentage de grossesse est de 76%, il est de 53% entre trois à huit ans, de 44% entre neuf à quatorze ans, et de moins de 30% après quinze ans [Comeau D, 2002]. En cas d'absence congénitale des canaux déférents, **les spermatozoïdes sont prélevés chirurgicalement au niveau de l'épididyme et/ou du testicule puis une ICSI** est effectuée [Brugnon Baume Florence, thèse 2009].

Des taux élevés de FSH et des testicules de petite taille avec des épидидymes non dilatés font évoquer une atteinte de la spermatogenèse donc une azoospermie sécrétoire. Il est conseillé d'établir un caryotype. L'atteinte de la spermatogenèse peut être idiopathique, mais les anomalies chromosomiques de type Klinefelter (47 XXY, ou 47XXY/46XY) ou les microdélétions AZF a, b, c peuvent être retrouvées [Comeau D, 2002].

La biopsie testiculaire peut confirmer les anomalies de la spermatogenèse mais elle sert surtout à évaluer la présence ou non de spermatozoïdes. La présence de spermatozoïdes conduit à leur extraction dans 36% à 72% des cas en vue d'une **ICSI** car un taux élevé de FSH n'exclut pas la présence de quelques spermatozoïdes dans le testicule. Par contre si aucun spermatozoïde n'est retrouvé, **la stérilité est acceptée et le recours à un don de sperme ou à l'adoption** est envisagé avec le couple [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge. 2007].



**Figure 15 : Prise en charge schématique des azoospermies et des oligo-asthénotératozoospermies idiopathiques [Schlosser J, et al. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. 2007].**



### **IV.3 Les techniques d'assistance médicale à la procréation**

Le choix de la technique est fonction de la gravité des altérations des paramètres spermatiques [Marcelli F, et al. 2009].

En cas d'altérations modérées, l'insémination intra-utérine avec les spermatozoïdes du conjoint (IIUc) peut être réalisée. Cette technique nécessite au préalable d'obtenir un ou deux follicules dominants par stimulation ovarienne douce du partenaire féminin, il s'en suit un dépôt au fond de l'utérus, le jour de l'ovulation, d'une préparation contenant les spermatozoïdes mobiles et capacités du conjoint. Après le recueil, les spermatozoïdes sont sélectionnés au laboratoire de biologie de la reproduction. L'insémination artificielle est un acte indolore mais qui requiert un certain doigté. Son taux de succès par cycle est aux alentours de 10 à 20% [Marcelli F, et al. 2009].

Si l'atteinte des paramètres spermatiques est sévère (OAT, azoospermie), ou en cas d'échec des IIUc, la FIV classique, voire l'ICSI peuvent être pratiquées. Les spermatozoïdes sont obtenus soit directement à partir d'un éjaculat, soit à partir d'une extraction chirurgicale (d'origine testiculaire ou épидидymaire en fonction de la cause de l'azoospermie). Cette procédure est plus contraignante car elle impose une hyperstimulation ovarienne contrôlée (traitements injectables quotidiens), une surveillance échographique et hormonale très régulière et enfin une ponction ovocytaire échoguidée par voie transvaginale. L'objectif est de récupérer un maximum d'ovocytes pour pratiquer les techniques de fécondation in vitro au laboratoire de biologie de la reproduction [Marcelli F, et al. 2009]. Les chances de succès après une FIV sont de l'ordre de 27% par embryon transféré dans les indications d'infertilité masculine isolée avec utilisation du sperme du conjoint ; tandis que pour une ICSI, le taux de grossesse clinique est d'environ 25% par transfert dans les indications masculines avec le sperme du conjoint [Schlosser J, et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge. 2007].

#### **IV.3.1 Insémination intra-utérine (IIU)**

L'insémination artificielle a pour objectif de faciliter la rencontre des gamètes dans le tractus génital féminin. Il existe plusieurs techniques d'insémination artificielle dont la plus courante est l'insémination intra-utérine. Cette dernière n'est réalisable que si la perméabilité tubaire est vérifiée et si le sperme est normal et de bonne qualité (volume entre 2 à 6 ml, pH entre 7,2 et 7,8, numération 80 à 100 millions, mobilité supérieure ou égale à 50%, formes typiques supérieure ou égale à 50%). Les indications masculines englobent donc les infertilités masculines d'origine balistiques, les troubles éjaculatoires (qui rendent difficile le dépôt naturel du sperme au fond du vagin), les oligozoospermies isolées, et certaines infertilités immunologiques et les stérilités inexplicables où les spermatozoïdes ne sont pas assez mobiles et vigoureux pour atteindre la cavité utérine [Guérin Cécile, thèse de décembre 2010, Schlosser J et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge, 2007].

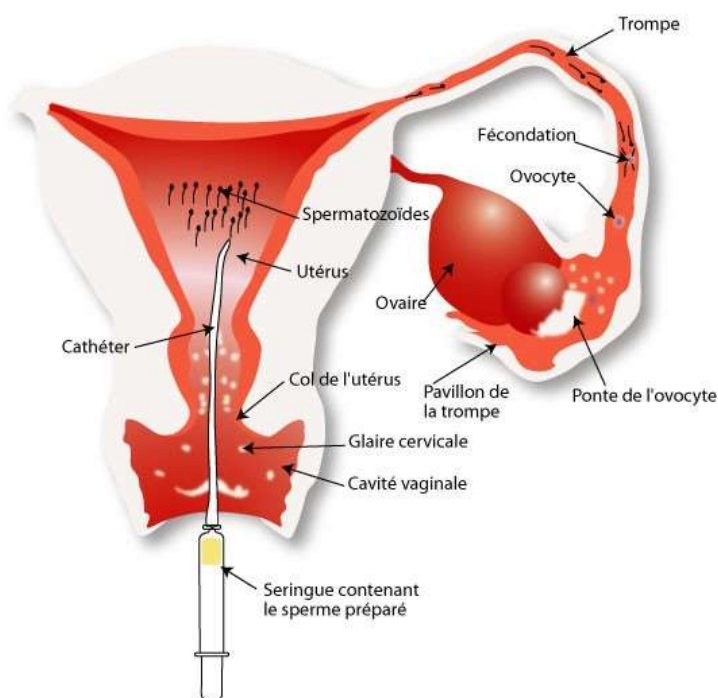
Avant une insémination intra-utérine, le protocole de stimulation ovarienne utilise le citrate de clomifène, ou des gonadotrophines seules ou associées au citrate de clomifène. Cette stimulation permet d'obtenir un à trois follicules matures au maximum. Trente six heures après le déclenchement de l'ovulation par l'injection d'hCG, le sperme est introduit dans la cavité utérine [La Revue Pharma, mensuel n°88, janvier 2012].

### IUI avec sperme du conjoint

Le recueil du sperme du conjoint peut se faire soit par masturbation après une toilette soignée de l'appareil génital (trois jours d'abstinence sexuelle sont recommandés pour préserver la qualité et la quantité de sperme) soit chirurgicalement (ponction testiculaire percutanée, prélèvement épидидymaire, ponction déférentielle) en cas d'azoospermie ou d'anéjaculation.

Le sperme récupéré est lavé et traité dans le laboratoire de biologie afin de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles. Le milieu stérile (volume de 0,2 à 0,3 ml) obtenu contenant environ 500 000 à un million de spermatozoïdes est introduit dans la cavité utérine grâce à un fin cathéter souple qui franchit le col utérin (figure 16). Cette manipulation est rarement douloureuse et se fait sans aucune anesthésie.

[Guérin Cécile, thèse de décembre 2010 ; Marcelli F et al. Prise en charge de l'infertilité masculine, 2009 ; Rongièrès-Bertrand C et al. Les différentes techniques en procréation médicalement assistée, 1996 ; Schlosser J et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge, 2007]



**Figure 16 : Technique d'insémination intra-utérine**  
[notrefirstbebe.canalblog.com](http://notrefirstbebe.canalblog.com)

### IV.3.2 Fécondation In Vitro (FIV) classique

La FIV consiste à recueillir des gamètes mâles et femelles, les faire se rencontrer à l'extérieur du tractus féminin. Ensuite, les embryons issus de cette fécondation sont transférés dans l'utérus de la femme. Les spermatozoïdes sont recueillis par masturbation ou par extraction chirurgicale. Ils sont préparés et lavés au laboratoire. Les ovocytes quant à eux, sont obtenus après une stimulation ovarienne par les gonadotrophines, une induction de l'ovulation par l'hCG et une ponction folliculaire.

Le recours à la FIV concerne les hommes ayant un sperme de mauvaise qualité où les spermatozoïdes ont des difficultés à parcourir le long chemin qui les mène normalement vers l'ovocyte. Les infertilités masculines immunologiques ou inexplicables peuvent bénéficier avec succès de la FIV.

[Guérin Cécile, thèse de décembre 2010 ; Marcelli F et al. Prise en charge de l'infertilité masculine, 2009 ; Rongières-Bertrand C et al. Les différentes techniques en procréation médicalement assistée, 1996 ; Schlosser J et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge, 2007]

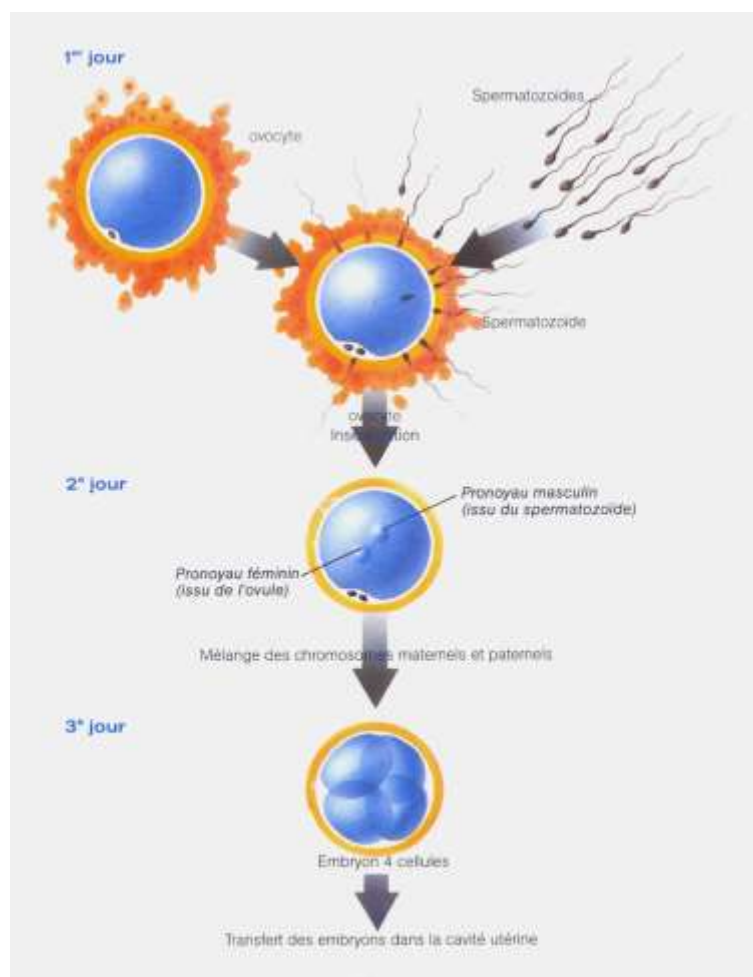


Figure 17 : Les étapes de la **Fécondation in vitro**

[amp-chu-besancon.univ-fcomte.fr](http://amp-chu-besancon.univ-fcomte.fr)

### IV.3.3 Micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)

L'ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) est une technique de laboratoire permettant une FIV dans les cas d'infécondités masculines sévères où la quantité ou la mobilité des spermatozoïdes ne permet pas de réaliser une FIV « classique ». Il s'agit des azoospermies avec prélèvement chirurgical (ponction épидидymaire ou biopsie testiculaire), des oligo- et/ou asthéo- et/ou tératozoospermie majeure après échec inexplicée d'une FIV « classique », et des auto-immunisations anti-spermatozoïdes sévères.

L'ICSI facilite l'interaction ovocyte-spermatozoïde en supprimant les obstacles mécaniques que constituent la zone pellucide et la membrane ovocytaire. Le spermatozoïde sélectionné et micro-injecté doit être vivant et de morphologie normale. 88 % des ICSI utilisent les spermatozoïdes éjaculés. L'ICSI peut être également réalisé avec du sperme frais (2,4%) ou du sperme congelé (6,8%) prélevé chirurgicalement au niveau déférentiel, épидидymaire en cas d'obstruction distale des voies excrétrices ou de dysfonctionnement éjaculatoire, voire testiculaire en cas d'azoospermie sécrétoire ou obstructive avec un blocage très proximal.

La technique d'ICSI consiste à maintenir l'ovocyte sous faible dépression au bout d'une micropipette, et à l'aide d'une autre micropipette d'un diamètre d'environ 5 micromètres, le spermatozoïde immobilisé est introduit entier en intracytoplasmique dans l'ovocyte (figure 18). Après la fécondation, les embryons obtenus sont mis en culture, puis ils sont transférés dans le même délai et les mêmes modalités qu'en FIV « classique ».

[Guérin Cécile, thèse de décembre 2010 ; Marcelli F et al. Prise en charge de l'infertilité masculine, 2009 ; Rongières-Bertrand C et al. Les différentes techniques en procréation médicalement assistée, 1996 ; Schlosser J et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge, 2007].

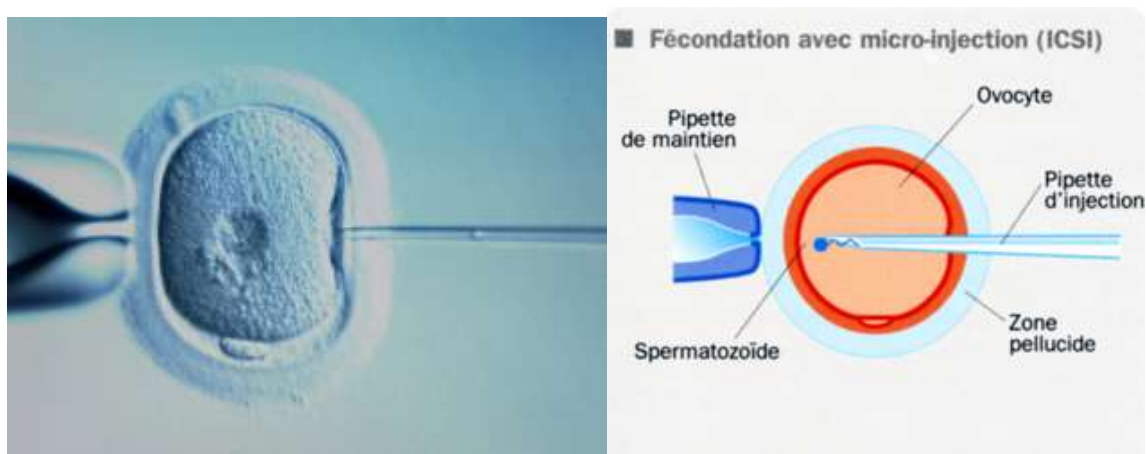


Figure 18 : ICSI

[chr-orleans.fr](http://chr-orleans.fr) et [famili.fr](http://famili.fr)

## **IV.3.4 Autres**

### Le recours aux spermatozoïdes de donneurs

Le don de sperme est indiqué après échec des techniques d'AMP intraconjugales, chez les patients présentant une azoospermie totale chez qui il a été impossible d'extraire chirurgicalement les spermatozoïdes, ou possédant des spermatozoïdes de mobilité nulle. Il peut être également proposé aux hommes souffrant de maladies autosomiques dominantes, familiales, récessives ou graves avec un ou plusieurs enfants atteints. Le don est anonyme et gratuit. Les volontaires doivent être jeunes avec un ou plusieurs enfants en bonne santé, sans antécédents génétiques particuliers. Les spermatozoïdes issus de ces donneurs sont conservés dans les centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS). Ils seront utilisés pour réaliser soit des IUI, soit des FIV « classiques ». Ce sont les résultats du bilan féminin qui orienteront le choix d'une de ces deux techniques.

### Le recours au sperme congelé

L'utilisation du sperme congelé du conjoint est réservée au patient ayant effectué une cryopréservation de leur sperme avant un traitement antimitotique ou avant une vasectomie. Les paillettes de sperme sont décongelées à l'air libre ou dans une étuve à 37°C. Les spermatozoïdes sont choisis après lavage au gradient de Percoll. Les techniques d'AMP se déroulent de la même manière qu'avec le sperme frais.

### La cryoconservation des embryons

La stimulation ovarienne peut être responsable d'un recueil important d'ovocytes et par conséquent d'un nombre important d'embryons. La cryoconservation permet la congélation des embryons surnuméraires qui n'ont pas été transférés lors d'une FIV conventionnelle ou lors d'une ICSI. Le risque de grossesse multiple est limité, tandis que la chance d'obtenir une grossesse ultérieure est augmentée.

Les embryons sont conservés dans l'azote liquide à - 196 °C, et conditionnés par un ou deux voire trois par paillette afin de mieux maîtriser le nombre d'embryon transférés ultérieurement, et d'identifier le couple auquel ils appartiennent. En général, les embryons sont congelés à un stade précoce à J2 ou à J3 après la ponction, et toujours après un transfert réussi. Ils doivent être résistants et de bonne qualité (moins de 30% de fragmentation, développement embryonnaire normal) pour supporter le processus de congélation-décongélation qui endommage 10 à 40% des embryons. Après une décongélation réussie, les embryons sont replacés dans l'utérus comme dans une FIV classique.

Les embryons congelés sont conservés pendant cinq ans, et une fois par an le couple est consulté pour savoir s'il souhaite ou non prolonger la congélation des embryons une année supplémentaire. Le couple peut refuser de congeler les embryons obtenus, dans ce cas il doit le notifier par écrit.

## Le conseil génétique

L'ICSI court-circuite les barrières de sélection naturelle et rend possible la transmission à la descendance d'éventuelles maladies handicapantes et de facteurs génétiques d'infertilité. Le risque est accru en cas d'anomalies des chromosomes sexuels comme dans le syndrome de Klinefelter.

Une enquête génétique au préalable est indispensable à partir de l'affection du patient. Cette enquête comprend l'établissement d'un caryotype et d'un arbre généalogique. Elle oriente, en fonction des situations, vers un diagnostic prénatal (amniocentèse, biopsies de trophoblastes), un diagnostic préimplantatoire (anomalies du caryotype) ou au renoncement à l'ICSI avec le sperme du conjoint. Le recours au sperme d'un donneur est recommandé lorsque l'étude du caryotype met en évidence des microdélétions du chromosome Y, du gène causal de la pathologie, ou une mutation du gène CFTR chez l'homme. Dans ce dernier cas, l'étude du gène CFTR de la conjointe par biologie moléculaire est importante pour prévenir le risque de mucoviscidose pour la descendance.

[Guérin Cécile, thèse de décembre 2010 ; Marcelli F et al. Prise en charge de l'infertilité masculine, 2009 ; Rongières-Bertrand C et al. Les différentes techniques en procréation médicalement assistée, 1996 ; Schlosser J et al. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge, 2007].

## **CONCLUSION**

Les troubles de la fertilité masculine comportent des causes diverses et complexes. Les causes évoquées peuvent être congénitales (cryptorchidie, absence bilatérale de canaux déférents...), anatomiques (varicocèle, torsion testiculaire, chirurgie,...), génétiques (microdélétions du chromosome Y...) endocriniennes (hyperprolactinémie, hypogonadisme...), infectieuses (orchite, épididymite, prostatite...) immunologiques (anticorps anti-spermatozoïdes) ou idiopathiques. Les toxiques de l'environnement tels que le tabac, les produits chimiques ou les médicaments tiennent également une place non négligeable dans la survenue de l'infertilité masculine. Les effets possibles sur la fertilité sont les dysfonctions érectiles, éjaculatoires ou sexuelles (baisse de la libido), l'atteinte de la spermatogenèse (altération de la qualité ou de la quantité du sperme), l'obstruction des voies séminales, et l'atrophie testiculaire. L'infertilité masculine est multifactorielle, donc elle va bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire où le pharmacien aura un rôle important dans l'accompagnement du patient dans sa difficile marche vers la paternité. En effet, il existe des médicaments adaptés contre les manifestations de la stérilité masculine. Leur délivrance va nécessiter des conseils précis qui pourront être fournis par le pharmacien. Ce dernier sera à l'écoute des besoins du patient, ce qui aidera à l'observance et l'efficacité du traitement.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Amar E. Place de la prostaglandine E1 intra urétrale dans le traitement de l'impuissance érectile. *Andrologie* 1999 ; 9 (1) : 60-67.
- Audenet F, Rouprêt M. Les torsions du cordon spermatique : aspects du diagnostic clinique et principes thérapeutiques. *Progrès en Urologie* 2010 ; 20 : 810-814.
- Barthélémy C. Indications de la recherche des anticorps anti-spermatozoïdes. *Andrologie* 2003 ; 13 (1) : 70-80.
- Berthaut I, Ravel C, Frapsauce C, Elloumi H, Levy L, de Larouziere V, Mandelbaum J. Cancer et procréation chez l'homme. *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2008 ; 10 (4) : 255-264.
- Brettes Jean-Philippe, Mathelin Carole. Effet dual des androgènes sur la glande mammaire. *Bulletin du Cancer* 2008 ; 95(5) : 495-502.
- Brugnon née Baume Florence. Apoptose du spermatozoïde et infertilité masculine. Thèse présentée à l'université d'Auvergne pour l'obtention du grade de docteur d'université spécialité : Biologie de la Reproduction soutenue le 23 janvier 2009.
- Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Oliéric M-F, Claeys C, Devaux A, Copin H, Merviel P. Epidémiologie du couple infertile. Formation médicale continue. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2009 ; 38 : Hors-série 1- F3-F7.
- Buvat J, Bou-Jaoude G. Hyperprolactinémie et fonction sexuelle chez l'homme. *Andrologie* 2005 ; 15 (n° 4) : 366-373.
- Cicolella A. Effets des éthers de glycol sur la production. 37<sup>ème</sup> journée thématique de la SFEF. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2006 ; 34 : 955-963.
- Comeau D. La prévention de l'infertilité masculine. Formation continue. *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37(11) : 75-81.
- Comeau D. L'investigation chez le couple infertile. Formation continue. *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37(11) : 46-51.
- Commenges-Ducos M. Prise en compte clinique des différents toxiques dans les infertilités. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2006 ; 34 : 985-989.
- Costa C, Grivel T, Giuliano F, Pinton P, Amar E, Lemaire A. La dysfonction érectile : un Symptôme sentinelle ? *Progrès en Urologie* 2005 ; 15 : 203-207.
- Dechanet C, Belaisch-Allart J, Hedon B. Eléments de pronostic de la prise en charge du couple infécond. La prise en charge du couple infertile. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010 ; 39 : S9-S26.

Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Reyftmann L, Hedon B, Dechaud H. Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique. *Journal de Gynécologie et Biologie de la Reproduction* 2009 ; 38 : Hors-série 1 - F9-F18.

Dupas C, Christin-Maitre S. Quels sont les facteurs qui modifient la fertilité en 2008 ? *Annales d'Endocrinologie* 2008 ; 69 : S57-S61.

Ferté-Delbende C, S. Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D; La prise en charge du couple infertile, L'évaluation de la réserve ovarienne. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, S27–S33.

Huyghe E, Izard V, Rigot J-M, Pariente J-L, Tostain J, les membres du Comité d'andrologie de l'association française d'urologie (CCAFU). Evaluation de l'homme infertile : recommandation AFU (Association Française d'Urologie) 2007. *Progrès en Urologie* 2008 ; 18 : 95-101.

Huxley A, Kaplan JC - urofrance.org.

Le Goff S, Lédée N, Bader G. Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2008 ; 36 : 543-550.

Lecomte P, Gervaise N. Troubles de la fertilité d'origine endocrinienne. *Endocrinologie-Nutrition* 2001 ; Encyclopédie Médico-chirurgicale 10-030-A-10.

Lejeune H. Panorama de l'Infertilité Masculine. *Andrologie* 1999 ; 9, n°1, 9-27

Llabador- de Royer Marie-Astrid. L'absence bilatérale des canaux déférents : revue de la littérature d'une population de 108 patients au CHRU de Lille. Thèse en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue publiquement le 10 octobre 2011.

Marcelli F, Robin G, Rigot J-M. Prise en charge de l'infertilité masculine. *Progrès en Urologie* 2009 ; 19 : 260-264.

Merrot T. Prise en charge des testicules non descendus. *Progrès en Urologie* 2009 ; 19 :265-268.

Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F. Hyperthermie scrotale et infécondité masculine. *Progrès en Urologie* 1992 ; 2 : 31-36.

Nevoux P, Robin G, Gonheim T, Boitrelle F, Rigot J-M, Marcelli F. Varicocèle et infertilité : mythe ou réalité ? *Progrès en Urologie – FMC* 2009 ; 19 (n° 4) : F126- F130.

Prévaire J.-G, Lecourt G, Stoquart G, Soler J.M, Plante P. Ejaculation rétrograde et anéjaculation. *Springer* 2007. *Pelv. Perineol* 2007; 2: 350-355.

Rebillard X, Villers A et al. Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* 2002 ; 12, Supp. 2 : 31-67.



Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V, Dewailly D, Rigot J-M. Cryptorchidie: de la physiopathologie à l'infertilité. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2010 ; 38 : 588-599.

Rongières-Bertrand C, Olivennes F, Fernandez H, Fanchin R, Righini C, Sarranti L, Hazout A, Glissant M, Frydman R. Les différentes techniques en procréation médicalement assistée. *Journal de pédiatrie et de Puériculture* 1996 ; 9(8) :451-458.

Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *Annales d'Urologie* 2007 ; 41 : 127-133.

Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge. *Annales d'Urologie* 2007 ; 41 : 6-11.

Sepaniak S, Forges T, Monnier-Barbarino P. Tabac et fertilité chez la femme et l'homme. 37<sup>ème</sup> journée thématique de la SFEF. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2006 ; 34 :945-949.

Tajjour M, Weidner W. Infections génito-urinaires et infécondité masculine : conséquences, diagnostic et traitement. *Andrologie* 2006 ; 16 (n°2) : 109-124.

Tostain J, Rossi D, Martin P.M. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Progrès en Urologie*, 2004, 14, 5, 639-660

Wagner L et Tostain J. Varicocèle et infertilité masculine : Recommandations Comité Andrologie - AFU 2006. *Progrès en Urologie* 2007 ; 17(1) : 12-17.

Wallerand H, Bernadini S, Chabannes E, Bittard H. Infertilité masculine de cause génétique et biologie moléculaire. *Progrès en Urologie* 2003, 13 : 560-563.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2012/2013

**Nom** : BEHONH AMAYENE

**Prénom** : Patience Carine

**Titre de la thèse** : Troubles de la fertilité masculine et rôle du pharmacien d'officine.

**Mots-clés** : anatomophysiologie de la reproduction masculine, facteurs étiologiques de l'infertilité masculine, traitements de l'infertilité masculine, rôle du pharmacien d'officine.

---

**Résumé** : La description de l'anatomie et de la physiologie de l'appareil reproducteur masculin a permis de comprendre les facteurs étiologiques de l'infertilité masculine. Ces facteurs peuvent altérer la différenciation sexuelle, les fonctions testiculaires comprenant la spermatogenèse et la sécrétion des hormones androgènes, ou conduire à une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les causes identifiées sont variées. Il peut s'agir des troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels, des causes endocriniennes (hypogonadisme hypogonadotrope, effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire), des causes testiculaires (torsion du cordon spermatique, varicocèle, cryptorchidie, épидидymite et orchite, syndrome de Klinefelter, microdélétions AZF a, b, c du chromosome Y, cancer et sa thérapie), des causes obstructives séminales (absence bilatérale des canaux déférents, prostatite, lésions post-chirurgicales) et des altérations fonctionnelles des spermatozoïdes (les dyskinesies ciliaires primitives, le syndrome de Young, les anticorps anti-spermatozoïdes). D'autre part, il existe des facteurs externes qui peuvent altérer la fertilité masculine : l'âge, l'obésité, le tabac, l'alcool, les médicaments, et les produits chimiques. La prise en charge de l'infertilité masculine débute par une évaluation clinicobiologique de la fertilité qui pourra mettre en évidence des anomalies. Ces dernières peuvent être traitées par des médicaments, par la chirurgie, ou pour les plus sévères par les techniques d'assistance médicale à la procréation (Insémination Intra-utérine IUI, Fécondation in Vitro FIV, ou la micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde ICSI).

---

**Membres du jury** :

**Président** : Monsieur le Professeur BROUSSEAU Thierry, PU-PH, laboratoire de biochimie.

**Assesseur(s)** : Monsieur le Professeur DINE Thierry, PU-PH, laboratoire de pharmacie clinique.

**Membre(s) extérieur(s)** : Madame le Docteur VICOIGNE née CARLIER Anne, Pharmacienne adjointe, Pharmacie PICOT à Wattrelos.

