

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

**Soutenue publiquement le 20 octobre 2021
Par Madame Angèle Boursier**

**EFFET DE LA MORPHOLOGIE SPERMATIQUE SUR LES RESULTATS DE LA
FECONDATION IN VITRO CONVENTIONNELLE**

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Thierry Brousseau, PU-PH**
Faculté de Pharmacie, Université Lille

Directeur de thèse : **Madame le Docteur Anne-Laure Barbotin, MCU-PH**
Faculté de Médecine, Université Lille

Assesseur(s) : **Monsieur le Docteur Geoffroy Robin, MCU-PH**
Faculté de Médecine, Université Lille

Monsieur le Docteur Nicolas Gatimel, MCU-PH
Faculté de Médecine, Université Toulouse III



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL

Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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.

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Thierry Brousseau,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Institut de Biochimie – Centre de Biologie Pathologie

Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse à la thématique pourtant éloignée de votre pratique et je vous en remercie. Je vous remercie également de la disponibilité, du soutien et de la bienveillance dont vous faites preuve envers l'ensemble des internes de biologie médicale de Lille.

Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Anne-Laure Barbotin,

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Institut de Biologie de la Reproduction – Centre de Biologie Pathologie

Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Je tenais en premier lieu à te remercier d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse et d'avoir toujours su m'accorder le temps et l'aide nécessaires à son élaboration.

Mais surtout, je souhaitais te remercier pour tout le reste : pour ta disponibilité et ton accessibilité au quotidien, pour ta pédagogie et ton amour sincère de l'enseignement, pour ta motivation et ton dynamisme, et enfin pour la gentillesse et la bienveillance dont tu as toujours fait preuve à mon égard. Merci également de me solliciter quotidiennement pour les projets passionnants dans lesquels tu es impliquée. Je suis sereine et heureuse à l'idée de poursuivre mon cursus universitaire sous ton encadrement.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect les plus sincères.

Aux membres du jury,

Monsieur le Docteur Geoffroy Robin,

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Service de Gynécologie Endocrinienne et Médecine de la Reproduction

Service d'Andrologie

Service de Gynécologie Médicale – Orthogénie – Médecine du couple

Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise, tant clinique que biologique, sera hautement appréciée pour la relecture de celui-ci.

Je vous suis également reconnaissante d'avoir accepté ma candidature à la FST de Médecine et Biologie de la Reproduction – Andrologie, dont les enseignements enrichissants ont grandement contribué à ma formation théorique dans ces trois domaines. Merci également pour les enseignements que vous dispensez personnellement, toujours passionnants et d'une grande clarté.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect les plus sincères.

Monsieur le Docteur Nicolas Gatimel,

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Groupe d'Activité de Médecine de la Reproduction

Centre Hospitalier et Universitaire de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté si rapidement de juger ce travail. Vos travaux et publications sur la morphologie spermatique ont été d'une grande aide à l'élaboration de cette thèse. J'attends avec impatience vos commentaires sur ce travail.

Je tenais également à vous remercier pour la qualité des enseignements que vous nous avez dispensés dans le cadre du DES de Biologie Médicale – Biologie de la Reproduction.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect les plus sincères.

Je tenais également à présenter mes remerciements à,

L'ensemble du personnel de l'Institut de Biologie de la Reproduction du CHU de Lille,

Aux techniciens du service de Biologie de la Reproduction – Spermiologie,

Mme Sophie DELOMBAERDE, Mme Gwenaëlle DECELLE, Mme Amélie BACOUET, Mme Laëtitia ETUIN, Mme Julie LEROY, Mme Aurélie DUBOIS, Mr Fernando GOMBERT.

Merci de me partager quotidiennement votre expérience et vos compétences en biologie de la reproduction. Merci d'être toujours disponibles et bienveillants lorsque je vous sollicite pour des requêtes ou questions plus ou moins saugrenues ! Merci d'être si compétents dans le métier que vous exercez. Et puis, merci pour votre humour, votre gentillesse, pour la richesse des discussions en salle de pause. C'est un réel plaisir de travailler avec vous.

Parce qu'elles ont été un peu plus impliquées dans ma formation, merci tout particulièrement à Mme Laëtitia ETUIN d'avoir pris le temps de me former dans des conditions de travail parfois éprouvantes, alors même que sa propre formation n'était pas terminée. Merci de la rigueur immense dont tu fais preuve dans ton travail, cela a été un réel exemple pour moi. Et merci à Mme Sophie DELOMBAERDE qui a guidé mes premiers pas en technique à Jeanne de Flandre, toujours avec beaucoup de sagesse, de précision et de bienveillance. Je te suis très reconnaissante de m'avoir partagé (un peu) de ton expérience immense.

A Mme Maryline VANDAELE, merci pour ta bonne humeur et ton humour au quotidien, avec nous comme avec les patients. Merci également pour toutes les douceurs que tu nous rapportes, pour la patience dont tu as fait preuve pour m'apprendre à préparer les boîtes et pour ton super pouvoir qui permet de retrouver n'importe quel dossier égaré.

Aux assistantes médico-administratives du service de Biologie de la Reproduction – Spermiologie

Mme Marie-Pierre BOURIEZ, Mme Déborah CHRETIEN, Mme Hélène FLEURBAYX

Merci de votre aide au quotidien, de votre gentillesse et de votre disponibilité malgré les sollicitations permanentes auxquelles vous faites face.

A la cadre de l'institut, Mme Carole THIEBAUT, merci de l'humanisme avec lequel tu exerces ton métier. Merci de nous faire partager quotidiennement ta bonne humeur et ton humour !

Aux agents d'entretien, Mme Rose DUHAMEL et Mme Catherine FLAMENT, merci de votre gentillesse, c'est toujours un plaisir d'échanger avec vous !

Aux techniciens du CECOS,

Mme Catherine SYNAVE, Mme Marie-Laure CRETON, Mme Adeline FERET, Mr Laurent SIMOULIN.

Merci de m'avoir fait partager la rigueur et l'intelligence avec laquelle vous effectuez votre travail. Je vous remercie également de vos idées et remarques toujours plus que pertinentes qu'elles concernent l'azote, les stratégies de congélation mais aussi les problèmes de la vie de tous les jours. Vous m'avez beaucoup appris et toujours avec une grande bienveillance. Merci de créer au CECOS cette ambiance unique, amicale et solidaire qui fait qu'on s'y sent comme à la maison.

A l'assistante médico-administrative du CECOS, Mme Nathalie MAJEWSKI

Merci de ta disponibilité et de ta gentillesse au quotidien, merci pour ces dossiers toujours préparés avec beaucoup d'attention. Je te remercie sincèrement de m'avoir motivée pour les dernières étapes de ce travail.

A la psychologue du CECOS, Mme Marine GODARD

Merci de m'avoir accueillie lors de tes consultations avec les couples. J'en garde un souvenir ému et j'ai beaucoup apprécié d'appréhender le versant psychologique de notre métier avec toi. Merci de ton humour, de ta bonne humeur et de l'énergie dont tu fais preuve au quotidien.

Aux biologistes de l'Institut de Biologie de la Reproduction

Merci à toutes d'avoir forgé et enrichi mes compétences et connaissances en biologie de la reproduction. Je vous dois beaucoup.

Au Dr Aude DUBOIS, merci pour tes conseils toujours avisés et pragmatiques sur les questions de biologie de la reproduction. Merci aussi pour ton humour, ta gentillesse et d'avoir su me libérer de certaines tâches au moment où j'en ai eu le plus besoin.

Au Dr Marie CARDEY-LEFORT, merci d'avoir encadré avec bienveillance mes longs balbutiements en BDR et au CECOS. Merci de toujours être disponible pour répondre à mes questions et merci de me faire partager ton point de vue pertinent sur les questions de médecine et de biologie de la reproduction. Merci aussi et surtout pour ton humanisme, ta bienveillance et ton humour.

Au Dr Laura KELLER, merci d'avoir toujours pris le temps de répondre au nombre intarissable de questions que je te pose. Les réponses que tu m'as apportées ont toujours été d'une grande aide et d'une grande clarté et j'espère que tu es prête à répondre à toutes celles qui me viendront sûrement à l'esprit pendant les prochaines années. Merci de toujours faire partager avec passion ton expertise sur la préservation de fertilité féminine et d'avoir accepté d'encadrer ma formation technique. Merci également de ta gentillesse et de ta bienveillance au quotidien.

Au Dr Anne-Laure BARBOTIN, je réitère sincèrement les remerciements dont je t'ai fait part au début de cette thèse.

Au Dr Brigitte LEROY-MARTIN, merci de toujours me faire partager vos conseils avisés et d'une grande intelligence lorsque je n'ai pas l'expérience nécessaire pour voir les problèmes sous le bon angle. Merci de toujours anticiper les problèmes avant qu'ils ne surviennent. Merci de votre bienveillance et de votre humanisme, tant vis-à-vis de l'équipe que des patients.

Au Dr Bérengère DUCROCQ, merci de m'avoir tant appris, sur le plan médical comme sur le plan humain. Merci de faire vivre le CECOS avec entrain, d'avoir une telle ouverture d'esprit au sujet des questions d'éthique et de psychologie humaine et de savoir faire le lien nécessaire entre celles-ci et notre pratique. Et puis d'un point de vue personnel, merci de ta bonne humeur, de ton dynamisme, de ta bienveillance et de ta capacité à toujours écouter et solliciter l'avis des gens autour de toi.

Au Dr Valérie LEFEBVRE-KHALIL, merci de la façon dont tu diriges cet institut, en prenant soin que chacun soit écouté et valorisé. Merci de toujours te montrer disponible et d'excellent conseil malgré les responsabilités et multiples sollicitations auxquelles tu fais face. Merci d'essayer chaque jour d'amener cet institut un peu plus loin. Et surtout, merci de m'avoir accueillie avec bienveillance dans l'Institut, cela a grandement contribué à ce qu'aujourd'hui je m'y sente à ma place.

Enfin, à tous ceux partis, absents, présents par intermittence ou tout juste arrivés dans l'Institut, Mme Karine BOILEAU-DESPREZ, Mme Aïcha KANATE, Mme Juliette PREZ, Mr Benoît ROSIN, Mr Florian NOBILLIAUX et Mme Sophie TETU.

L'équipe médicale des services d'andrologie et d'aide médicale à la procréation du CHU de Lille,

Merci pour tous ces échanges toujours plus qu'instructifs. Merci de m'avoir toujours accueillie à bras ouverts, en consultations ou en réunions de synthèse, en staffs de décisions cliniques. Merci d'être de tels experts dans vos domaines. Merci aux sages-femmes de toujours travailler dans la bonne humeur et dans le souci de bien faire. Merci surtout de toujours réceptionner mes mails particulièrement agaçants avec bienveillance.

L'équipe médicale et biologique du service d'AMP de Calais,

J'ai passé un excellent stage à votre côté et je vous en remercie. Plus particulièrement, merci, Au Dr Philippe ANDLAUER, pour m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre service.

Au Dr Florian DOSSOU-GBETE, pour avoir pris tant de temps à me former. Pour avoir su générer en moi une passion et une appétence pour notre discipline. Merci également pour toutes ces discussions enrichissantes aux thématiques variées.

A Véronique, Elodie et Aurélie, pour leur grande patience et bienveillance lors de ma formation technique à Calais.

Tous mes co-internes, compagnons de gardes, de soirées ou de stage. J'ai passé un un bel internat à vos côtés.

Mes amis proches,

A Qandil, merci pour tes conseils méthodologie et motivation lors du concours de l'internat, cela m'a beaucoup aidée à passer cette étape cruciale de notre cursus.

A Eric et Marianne, merci de m'avoir baby-sittée et surtout nourrie lors de cette année de préparation du concours de l'internat, cela a beaucoup compté pour moi. Merci pour toutes ces fois où on a franchement bien ri. Marianne, merci de ton sens de l'organisation fabuleux, de ton caractère bien trempé et de ta sensibilité immense bien dissimulée.

A Léo, merci pour ces débats toujours tant animés qu'irritants qui savent si bien me pousser dans mes retranchements. Merci de nous prêter Zlatanou de temps en temps et surtout merci d'être aussi atypique et de si bien l'assumer.

A Alexandre, loulou, tu es sans nul doute ma plus belle amitié lilloise. Merci pour toutes ces fois où tu m'as fait partager ton humour, ta simplicité, ton authenticité mais aussi et surtout ton intelligence. T'avoir secondée dans l'association m'a beaucoup appris et je pense sincèrement que tu possèdes de réelles qualités de meneur d'hommes (en bonne grammar nazie que je suis, ça m'embêtait de dire leader, mais l'idée est là).

A Laure, merci de ta façon d'être, si sensible et juste. Merci de me faire partager la richesse de tes connaissances littéraires, politiques, culturelles (et merci de partager mes idéaux de fémi-nazie). Je pense sincèrement avoir besoin d'une personne comme toi dans mon entourage, pour ne pas oublier qu'il existe plein de choses aussi passionnantes que la science dans la vie. Merci aussi pour tous ces fous rires, ces soirées, ces discussions à refaire le monde avec Mathilde. Ton amitié compte beaucoup pour moi.

A Kélian, merci de m'avoir tréballée pendant toutes ces années, j'ai de beaux souvenirs musicaux et amicaux de ces trajets dans Limoges. Merci de m'avoir fait partager ton intelligence, ta culture pendant toutes ces années, merci d'avoir su me réveiller pour aller en examens et merci pour ces parties de Mortel Kombat post-partiels assez libératrices ! Ton amitié m'est très précieuse.

A François, petit prodige. Merci de ta légèreté, de ton insouciance au quotidien et de ta bonne humeur en toutes situations ! Merci de savoir donner en toute humilité des aperçus de ton intelligence et de tes grandes capacités scientifiques. Je suis si heureuse que tu aies croisé la route de Jordan.

A Alice, que dire lapinou ! J'ai de merveilleux souvenirs de notre trio infernal de PACES. Je suis fière d'être ton amie, j'admire tellement ton intelligence pratique, ton sang-froid et ton pragmatisme. Ce sont des qualités qui m'ont souvent fait défaut et que tu as su apporter dans ma vie. Merci également pour ta gentillesse, ta patience et ton dévouement pour les personnes que tu aimes (coucou les urgences Chénieux pendant toute la nuit pour un terrible infarctus). Merci de ta bonne humeur souvent contagieuse et de ces petites chansons guillerettes qui ont accompagné nos années d'étude.

A Jordan, chat, merci d'avoir été là toutes ces années. Je suis si admirative de ton intelligence, de ton ouverture au monde, de ta conscience accrue de tant de problématiques sociales, politiques, écologiques, humaines. Merci de me faire partager ta sensibilité littéraire et cinématographique. Tes analyses à ce sujet sont toujours justes. Merci surtout d'être aussi élégant et beau, dans ta façon de penser et d'exister. Enfin, merci de ton humour acerbe, qui me fait toujours tant rire.

Ma famille,

A mon grand-père, pour m'avoir dès le plus jeune âge, initiée aux plaisirs sains de la vie. Pour m'avoir soutenue à distance pendant mes études. Je regrette que tu ne sois plus là pour voir l'aboutissement concret de celles-ci.

A ma grand-mère, pour t'être tant occupée de moi pendant mon enfance. Pour avoir été le premier exemple de femme savante dans mon entourage. Et merci de m'avoir initiée au petit plaisir coupable des mots-croisés bien que j'aie peur de ne jamais arriver à ton niveau.

A mon père, pour avoir su me relever et m'épauler au moment critique de mon « décrochage » scolaire. Je suis certaine que sans cela, je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci d'avoir enduré les moments parfois éprouvants de mon parcours universitaire et de m'avoir toujours soutenue dans celui-ci. Merci également de m'avoir inculqué des valeurs sociales, politiques, professionnelles et écologiques dont je suis aujourd'hui fière.

A ma mère, pour ta légèreté, ton humour et ta joie de vivre. Merci d'avoir su alimenter ma sensibilité littéraire et artistique dès le plus jeune âge et merci de m'avoir fait partager ton amour de la langue anglaise. Merci aussi et surtout d'avoir enduré tous les états par lesquels j'ai pu passer dans les moments difficiles.

A Sean et Marie-Laure, qui font qu'aujourd'hui, je sais que mes parents seront toujours bien accompagnés.

A Mathilde, grandir (et maintenant vieillir) à tes côtés a été le plus beau privilège de ma vie. Je ne prendrai pas ici la peine d'expliquer pourquoi, cela serait beaucoup trop long. D'après mes calculs savants, nous en sommes arrivées à 21 ans et 3 mois d'amitié et d'amour. C'est beau, et je souhaite que le compteur ne cesse jamais de tourner. Pour toujours mon Dudu.

A Augustin, merci pour ta contribution immense à ce travail de thèse. Merci d'être le rouage qui fait qu'aujourd'hui, la machine fonctionne correctement.

Table des matières

I. INTRODUCTION	31
A. Généralités	31
1. La spermatogenèse.....	31
2. Transit et maturation épидидymaire des spermatozoïdes	42
3. Le spermatozoïde.....	42
4. Bilan d'infertilité masculine de première intention	48
5. La tératozoospermie	63
6. Impact de la morphologie spermatique sur les chances de succès en FIVc	70
7. Variabilité d'évaluation de la morphologie spermatique.....	71
B. Objectifs.....	72
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	73
A. Population étudiée	73
B. Extraction des données.....	73
C. Réalisation du spermogramme	73
D. Bilan féminin d'infertilité.....	73
E. Hyperstimulation ovarienne contrôlée et ponction ovocytaire	74
F. Recueil et préparation de sperme en vue de la FIVc	74
G. Fécondation In Vitro	74
H. Evaluation de la fécondation	75
I. Culture embryonnaire et stratégie de transfert	75
J. Transfert et grossesse	76
K. Paramètres étudiés.....	76
L. Analyses statistiques.....	77
III. RÉSULTATS.....	79
A. Caractéristiques de la population	79
B. Délai entre la réalisation du spermogramme et jour de la tentative	80
C. Détail des anomalies du spermocytogramme	80
D. Caractéristiques de la tentative	82

E.	Association entre morphologie spermatique et paucifécondations.....	83
1.	Caractéristiques générales et caractéristiques de la tentative.....	83
2.	Analyses univariées.....	84
3.	Analyses multivariées.....	85
F.	Association entre morphologie spermatique et échec total de fécondation.....	86
1.	Caractéristiques générales et caractéristiques de la tentative.....	86
2.	Analyses univariées.....	87
3.	Analyses multivariées.....	87
G.	Association entre morphologie spermatique et taux de grossesse par transfert	88
1.	Caractéristiques générales	89
2.	Caractéristiques de la tentative.....	90
3.	Analyses univariées.....	90
4.	Analyses multivariées.....	91
H.	Association entre morphologie spermatique et taux de naissance par transfert.....	92
1.	Caractéristiques générales	92
2.	Caractéristiques de la tentative.....	93
3.	Analyses univariées.....	93
4.	Analyses multivariées.....	94
I.	Association entre morphologie spermatique et taux de grossesses cumulées.....	95
1.	Caractéristiques de la population	96
2.	Caractéristiques de la tentative.....	97
3.	Analyses univariées.....	98
4.	Analyses multivariées.....	99
IV.	<i>DISCUSSION</i>.....	100
V.	<i>CONCLUSION</i>.....	108
VI.	<i>RÉFÉRENCES</i>	109

Liste des abréviations

ABP = Androgen Binding Protein

AMP = Assistance Médicale à la Procréation

AURKC = Aurora Kinase C

ATP = Adénosine Triphosphate

BLEFCO = Biologistes des Laboratoires d'Etude de la Fécondation et de la Conservation de l'Oeuf

CASA = Computer-Assisted Sperm Analysis

CPC = Chromosomal Passenger Complex

CQI = Contrôle de Qualité Interne

CV = Coefficient de Variation

DPY19L2 = DPY-19-like 2

EEQ = Evaluation Externe de la Qualité

ENC = Embryon Non Classable

FISH = Hybridation in situ en fluorescence

FIV = Fécondation In Vitro

FIVc = Fécondation In Vitro conventionnelle

FIV-ICSI = Fécondation in Vitro avec Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

FSH = Hormone Folliculo-Stimulante

GDNF = Glial cell-Derived Neurotrophic Factor

GnRH = Gonadotropin-Releasing Hormone (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)

GP = Globule Polaire

hCG = Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine

IAM = Index d'Anomalies Multiples

IC = Intervalle de Confiance

IUI = Insémination Intra Utérine

IMC = Indice de Masse Corporelle

IMSI = Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection

LH = Luteinizing hormone (hormone lutéinisante)

M1 = Métaphase I

MAI = Multiple Anomalies Index

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

OR = odds ratio

PI = Pièce Intermédiaire

PICK-1 = Protein Interacting with C Kinase – 1

PLC ζ = PhosphoLipase C zeta

PN = Pronuclei

PP = Pièce Principale

ROS = Espèces Réactives de l'Oxygène

SDI = Sperm Deformity Index

SPATA-16 = Spermatogenesis-Associated Protein 16

TGF = Transforming Growth Factor

TF = Taux de Fécondation

TGF = Transforming Growth Factor

TZI = Teratozoospermia Index

VG = Vésicule Germinale

WES = Whole Exome Sequencing

L'infertilité - définie comme une maladie de l'appareil reproducteur conduisant à l'incapacité d'obtenir une grossesse clinique après un an de rapports sexuels réguliers et non protégés (1–3) - concerne environ 15 % des couples en essai de procréation (3,4).

Elle peut être expliquée par la présence de facteurs d'infertilité masculine (dans 20 à 30 % des cas), de facteurs d'infertilité féminine (dans 50% des cas) ou par l'association des deux (dans 30 à 40 % des cas) (3,5,6). Lorsque aucun facteur explicatif ne peut être mis en évidence, l'infertilité est dite inexpliquée ou idiopathique (15 à 20 % des cas) (6–8).

Pour les couples infertiles, une prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être proposée. Trois grands types de techniques sont à distinguer : l'insémination intra-utérine (IIU), la fécondation in vitro conventionnelle (FIVc) et la fécondation in vitro avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (FIV-ICSI) (9).

Au début de la prise en charge, un bilan étiologique d'infertilité exhaustif est conduit chez les deux membres du couple et le type de technique qui leur sera proposé par la suite dépendra des résultats de ce dernier.

Le spermogramme représente l'examen de première intention d'évaluation de la fertilité masculine et permet notamment d'apprécier la numération, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes.

I. INTRODUCTION

A. Généralités

1. La spermatogenèse

La spermatogenèse est un processus complexe permettant la production continue de spermatozoïdes chez l'homme adulte. Elle s'initie lors de la puberté, lorsqu'au niveau testiculaire, les cordons sexuels se perméabilisent et s'allongent en tubes séminifères (Schéma 1). L'épithélium germinale contenu dans ces derniers est composé de deux types cellulaires : des cellules de la lignée germinale et des cellules somatiques dites cellules de Sertoli (10). Les cellules de Leydig sont quant à elles situées en dehors des tubes séminifères au niveau du compartiment interstitiel (**Erreur ! Source du r envoi introuvable.**). La maturation des cellules germinales primitives (ou spermatogonies) se fait de façon centripète au sein du tube séminifère et aboutit à une libération des spermatozoïdes matures au niveau de sa lumière. Ce processus dure 74 jours chez l'homme et résulte d'une coopération fine entre cellules germinales, cellules de Leydig et cellules de Sertoli (11).

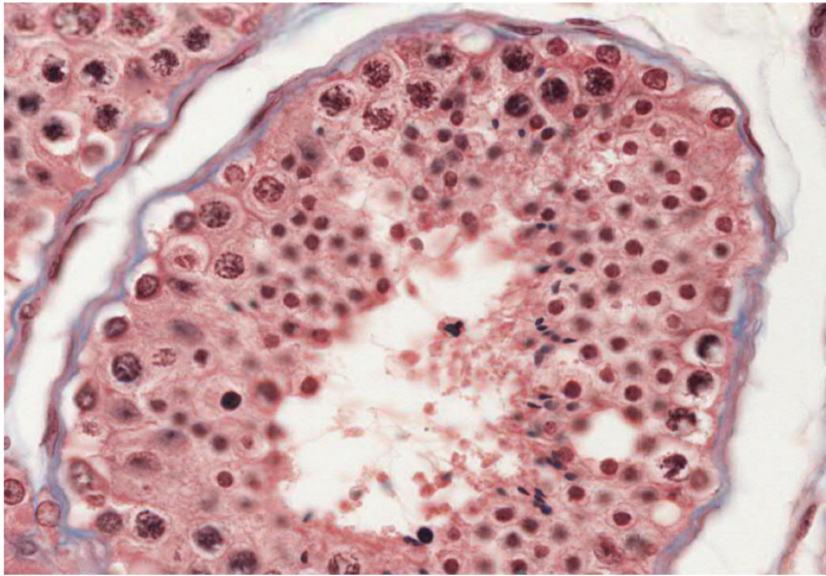


Schéma 1 : Coupe transversale histologique d'un tube séminifère –
Avec l'autorisation du laboratoire de Biologie de la Reproduction – CHU de Lille

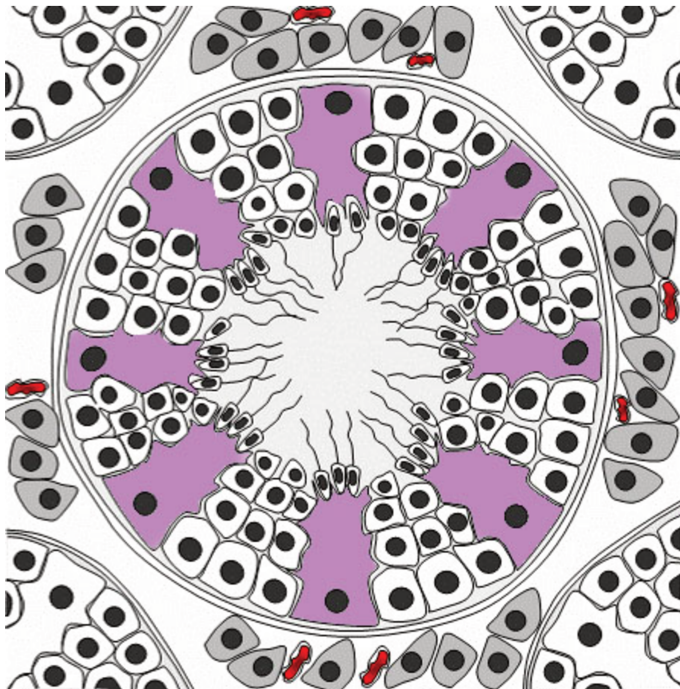


Schéma 2 : Structure de l'épithélium séminifère. D'après Banque de Schémas- Académie de Dijon

Sur le schéma, les cellules de Sertoli sont représentées en rose. Les cellules germinales de différents stades de maturation sont représentées en noir et blanc et les cellules de Leydig, situées à l'extérieur du tube séminifère sont représentées en gris foncé

a) Les cellules germinales

La spermatogénèse peut être décomposée en quatre grandes phases : **(i)** phase de prolifération cellulaire de cellules souches germinales diploïdes ou spermatogonies permettant l'obtention de cellules germinales diploïdes appelées spermatocytes de premier ordre (spermatocytes I), **(ii)** phase méiotique des spermatocytes I résultant en la production de cellules germinales haploïdes appelées spermatides **(iii)** phase de spermiogénèse lors de laquelle les spermatides subiront des processus de différenciation morphologique et **(iv)** phase de spermiation permettant la libération de spermatozoïdes morphologiquement matures dans la lumière du tube séminifère (12,13).

(1) Prolifération cellulaire

Trois types de spermatogonies sont à distinguer :

- Spermatogonies Ad ou « dark » à chromatine dense et sombre
- Spermatogonies Ap ou « pale » à chromatine claire
- Spermatogonies B à chromatine irrégulière

Les spermatogonies sont situées à la périphérie du tube séminifère, au niveau du compartiment basal et sont des cellules germinales diploïdes.

Les spermatogonies de type Ad constituent le pool de réserve de cellules germinales. Elles subissent une division cellulaire hémiplastique : chaque spermatogonie Ad produit une spermatogonie Ad ainsi qu'une spermatogonie Ap. Cela permet un renouvellement constant des cellules souches germinales ainsi que l'initiation du processus de spermatogénèse.

Les spermatogonies de type Ap se divisent de façon hétéroplastique en deux spermatogonies de type B. Des ponts cytoplasmiques se mettent en place entre les cellules filles et persisteront tout au long de la spermatogénèse (Schéma 3). Cela permettra une division et maturation synchrone des cellules germinales issues d'un même clone. Les spermatogonies B se différencient ensuite en spermatocytes de premier ordre (spermatocytes I) qui seront alors prêts à entrer en première phase de division méiotique (Schéma 3).

Cette première phase de prolifération cellulaire dure 27 jours.

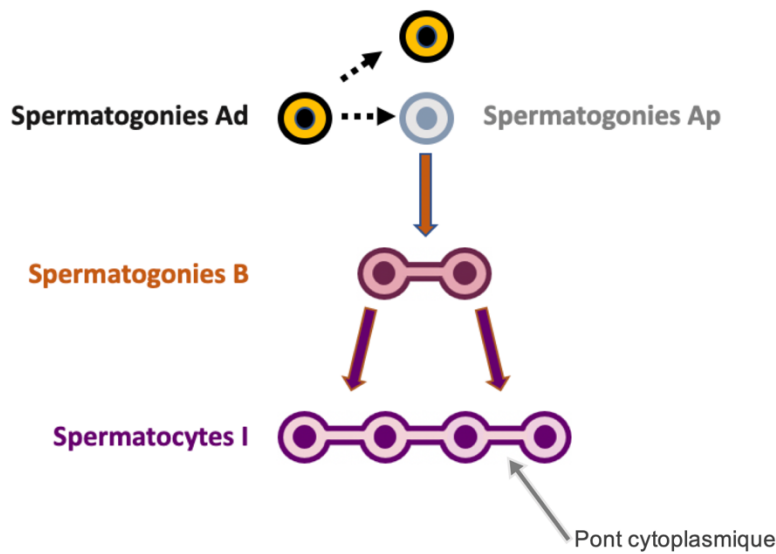


Schéma 3 : Prolifération des spermatogonies

(2) Phase méiotique

Les spermatocytes I traversent au moment de leur entrée en méiose la barrière hémato-testiculaire pour pénétrer dans le compartiment ad-luminal du tube séminifère.

Ils subissent la première division méiotique dite méiose réductionnelle et produisent ainsi deux spermatocytes de second ordre (spermatocytes de type II) qui sont des cellules haploïdes. Cette première étape de la méiose dure 23 jours.

Le stade de spermatocyte II est très fugace et l'entrée en deuxième division méiotique ou méiose équationnelle se fait rapidement (quelques heures). A l'issue de cette deuxième division méiotique, chaque spermatocyte de type II produit deux spermatides (Schéma 4)

Le rendement théorique de la spermatogenèse est de 16 spermatides par spermatogonie entrant en division. En pratique, celui-ci n'est pas respecté car une part non négligeable des cellules germinales subissent des processus d'apoptose et ce tout particulièrement lors de l'étape de méiose réductionnelle (14).

Un cycle de spermatogenèse débute tous les 16 jours au niveau de l'épithélium séminifère, ainsi, quatre à cinq générations de cellules germinales différentes se développent de façon concomitante en un point donné du tube séminifère.

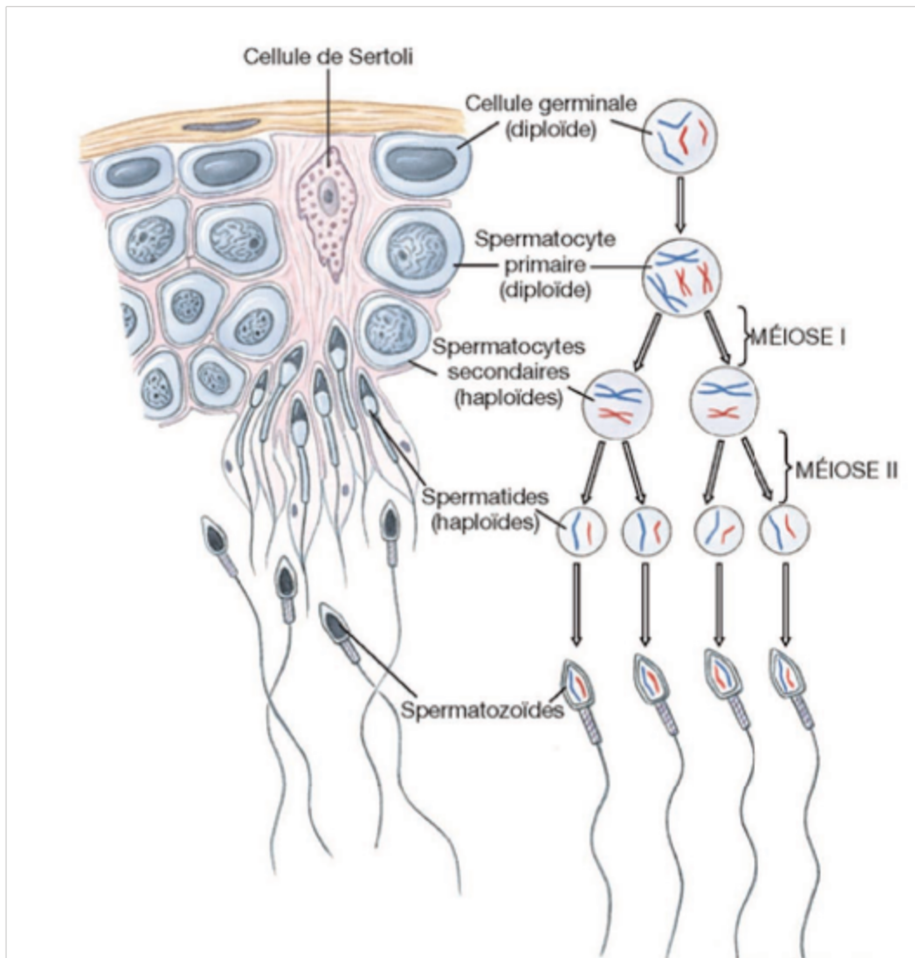


Schéma 4 : Phase méiotique. D'après De Boeck université, 2007.

(3) Spermiogenèse

A l'issue de la phase méiotique, les spermatides rondes vont entrer dans un processus continu de différenciation cellulaire et progressivement se transformer en spermatozoïde de morphologie aboutie. Ce phénomène de spermiogenèse dure 23 jours et comporte 8 étapes chez l'homme.

Quatre étapes concomitantes peuvent être distinguées :

- La formation de l'acrosome

L'acrosome est issu de la fusion de vésicules golgiennes : une vésicule acrosomale se forme et s'étire progressivement sur la partie antérieure du noyau du spermatozoïde (Schéma 5). A l'issue de sa formation, l'acrosome recouvre les deux tiers antérieurs du noyau et possède deux membranes : la membrane acrosomique externe, en contact direct avec la membrane cytoplasmique du spermatozoïde et la membrane acrosomique interne adjacente à la membrane nucléaire spermatique (Schéma 6).

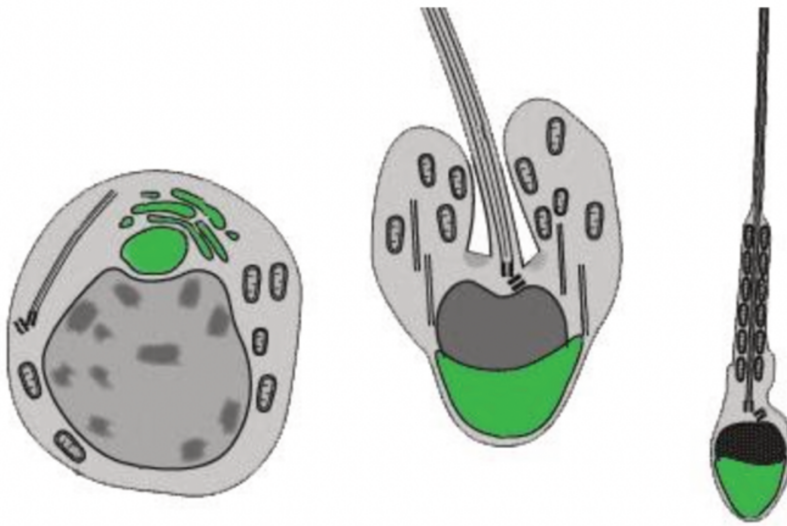


Schéma 5 : Mise en place de l'acrosome à partir de l'appareil de Golgi (en vert).
 D'après Embryologie humaine (www.embryology.ch)

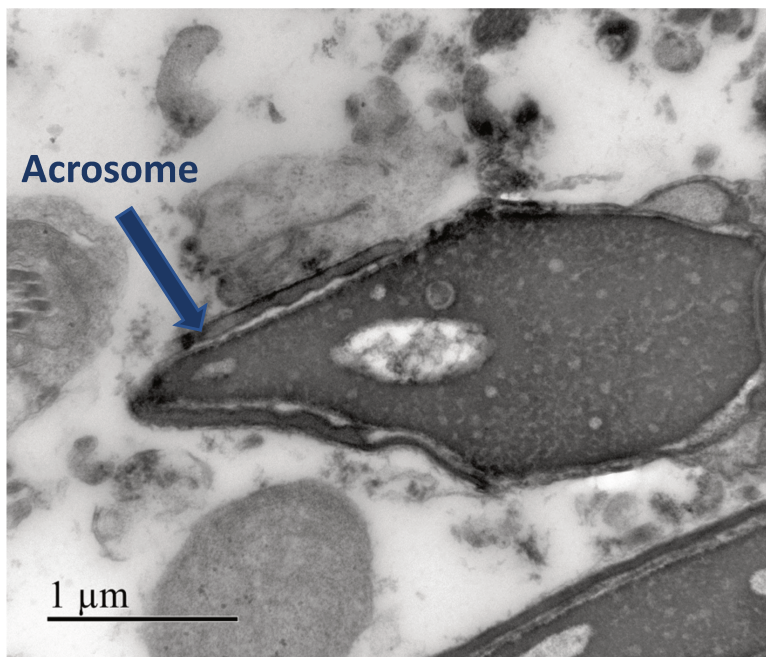
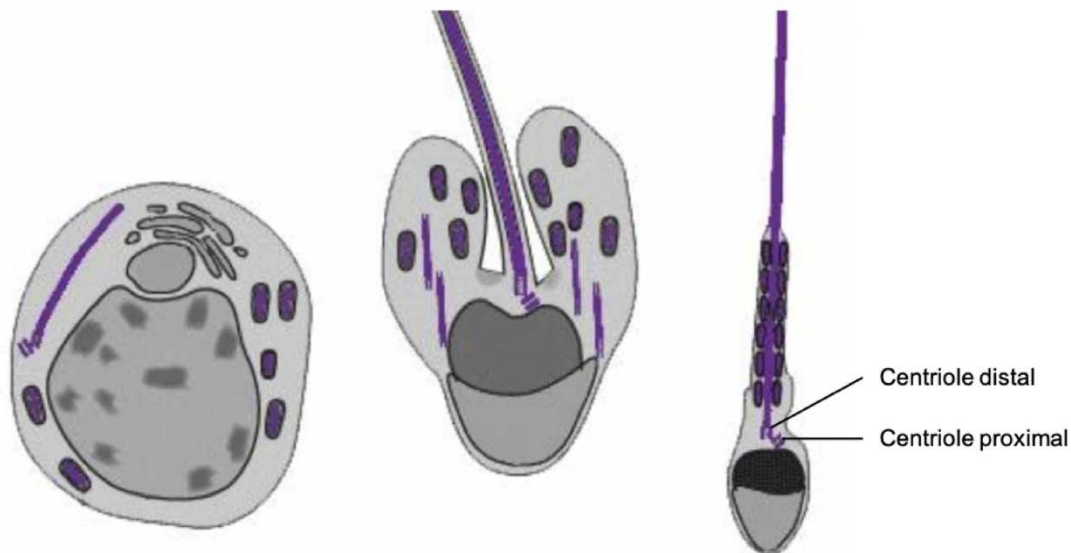


Schéma 6 : Visualisation de l'acrosome en microscopie électronique à transmission.
 Avec l'autorisation du laboratoire de spermologie – CHU de Lille

- La mise en place du flagelle

Les deux centrioles migrent au pôle postérieur du noyau. Le centriole proximal, le plus proche du noyau se situe au niveau de la plaque basale dans la fossette d'implantation. Le centriole distal se place de façon perpendiculaire au centriole proximal et est à l'origine de la formation de l'axonème. Les mitochondries présentes dans le cytoplasme de la spermatide migrent et s'organisent en manchon à disposition hélicoïdale autour de la future pièce intermédiaire du flagelle (Schéma 7).



*Schéma 7 : Mise en place du flagelle et organisation de la gaine mitochondriale (en violet)
D'après Embryologie humaine (www.embryology.ch)*

- La réorganisation et la maturation du noyau

La chromatine nucléaire va progressivement se compacter et se condenser et ce de façon contemporaine à l'élongation du noyau (Schéma 8). Au niveau moléculaire, un changement des protéines stabilisant l'ADN s'opère. Les histones sont partiellement remplacées par des nucléoprotéines de transition puis par des protamines. Ces dernières sont riches en ponts disulfures et permettent ainsi la compaction de la chromatine, particulièrement visible en microscopie électronique.

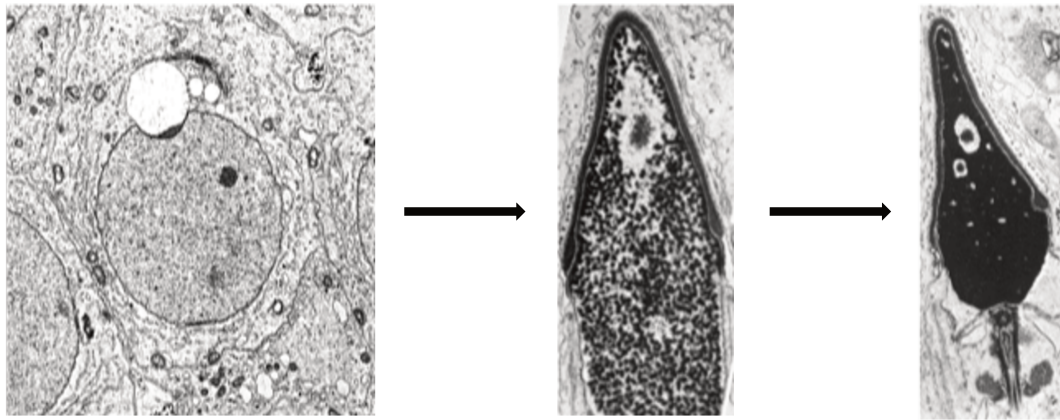


Schéma 8 : Compaction et élongation progressive du noyau du spermatozoïde observable en microscopie électronique à transmission. De gauche à droite : spermatide ronde, spermatide en allongement, spermatozoïde

- La réorganisation du cytoplasme

Le cytoplasme migre progressivement dans le sens antéro-postérieur : il glisse le long du flagelle en cours de formation. De façon concomitante à sa migration, celui-ci verra sa surface se réduire progressivement (Schéma 9).

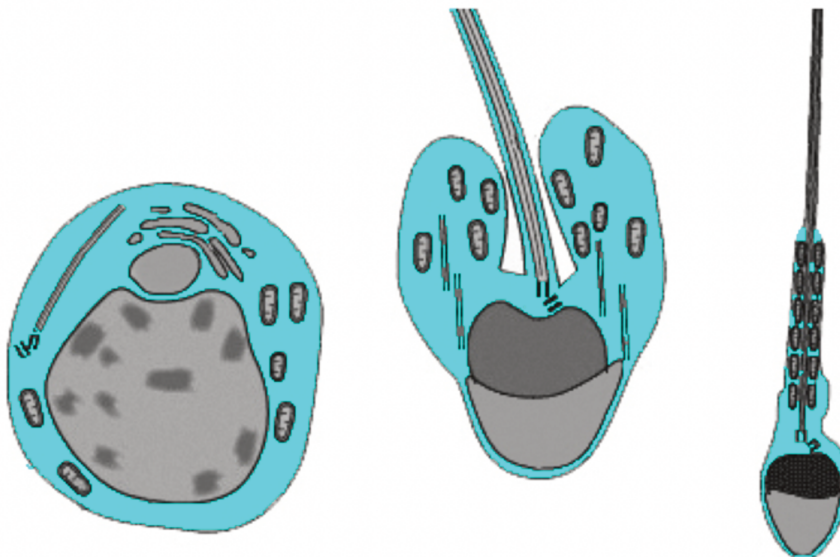


Schéma 9 : Migration et réduction du cytoplasme (en bleu). D'après Embryologie humaine (www.embryology.ch)

(4) Spermiation

Il s'agit de l'ultime étape de la gamétogenèse intra-testiculaire. L'excès de cytoplasme ainsi que ses différents organites sont phagocytés par les cellules de Sertoli sous forme de corps résiduels. Un reste cytoplasmique physiologique appelé gouttelette cytoplasmique persiste au niveau de la pièce intermédiaire. Ce phénomène permet la libération des spermatozoïdes au niveau de la lumière des tubes séminifères et ceux-ci pourront gagner le rete testis et les cônes efférents pour ensuite rejoindre le canal épидidymaire (Schéma 10).

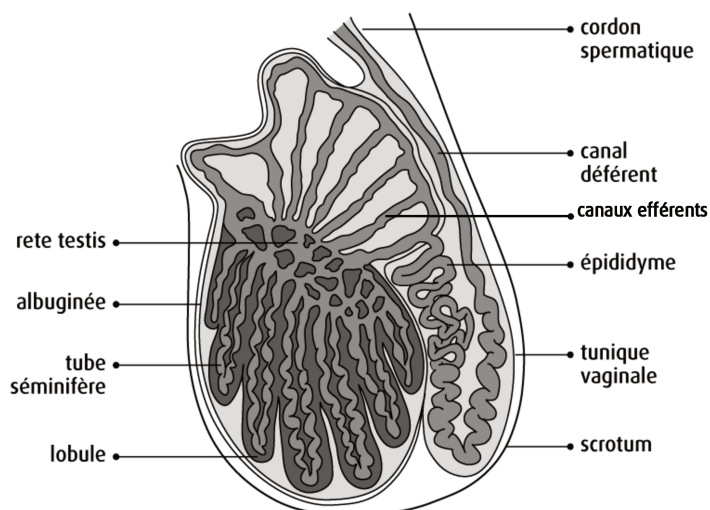


Schéma 10: Représentation du testicule et de l'épididyme
D'après Société Canadienne du Cancer – www.cancer.ca

b) Les cellules de Sertoli

Elles s'étendent sur toute la hauteur du tube séminifère et permettent le maintien de l'architecture de l'épithélium germinal. Elles sont en contact étroit avec les cellules germinales, notamment via le biais d'expansions cytoplasmiques complexes permettant à une seule cellule d'englober de 30 à 50 cellules germinales de différents stades de maturation. Elles permettent ainsi la progression des cellules germinales en maturation vers la lumière des tubes séminifères (10) (Schéma 11).

Les cellules de Sertoli assurent plusieurs fonctions indispensables au bon déroulement de la spermatogenèse (10,15–17).

Elles assurent en premier lieu un soutien nutritif nécessaire à la maturation et à la survie des cellules germinales en sécrétant des facteurs de croissance tels que le Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) et les Transforming Growth Factor α et β (TGF- α , TGF- β) (10,15–17).

Elles permettent également le transfert vers les cellules germinales de divers nutriments et substrats (nucléosides, lactate, pyruvate, glucose, vitamine A, fer, transferrine, etc...) (18–23)

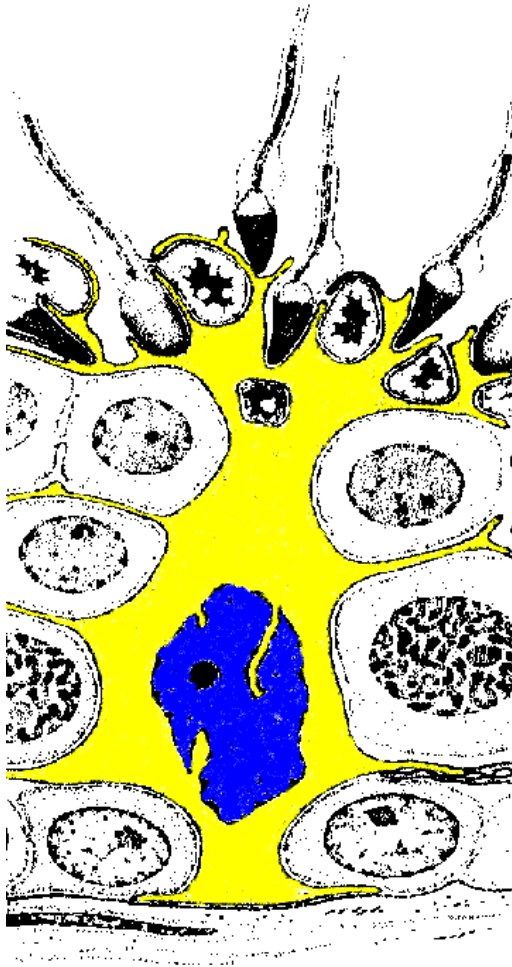


Schéma 11 : Cellule de Sertoli occupant toute la hauteur de l'épithélium séminifère et entourant des cellules germinales de différents stades de maturation.

Elles sont reliées entre elles par des jonctions serrées qui contribuent à la formation de la barrière hémato-testiculaire. Celle-ci délimite deux compartiments au sein de l'épithélium germinal : le compartiment basal et le compartiment ad-luminal. Sa principale fonction est d'isoler les cellules germinales haploïdes des circulations sanguine et lymphatique, empêchant ainsi leur reconnaissance par le système immunitaire en tant qu'antigènes étrangers et prévenant donc la production d'anticorps dirigés contre elles (24,25). Les spermatogonies et les spermatocytes au stade pré-leptotène sont situés dans le compartiment basal et les spermatocytes entrant en méiose doivent ensuite traverser la barrière hémato-testiculaire vers le compartiment ad-luminal. Ce passage est permis par la formation de complexes de jonction entre les expansions cytoplasmiques des cellules de Sertoli et les spermatocytes pré-leptotènes (26,27). La barrière hémato-testiculaire régule également le passage de certaines macromolécules du compartiment basal au compartiment ad-luminal et permet ainsi un contrôle fin de la composition du liquide intercellulaire dans ce dernier (22).

Les cellules de Sertoli assurent la production du fluide testiculaire. Celui-ci permet le transport de tous les composés solubles nécessaires à la spermatogenèse de la partie basale du tube séminifère jusqu'à sa portion ad-luminale. Il permet ensuite la libération des spermatozoïdes et leur acheminement via le rete testis jusqu'à la tête épидидymaire (28–30).

Le contrôle hormonal de la spermatogenèse, exercé par l'action conjointe de la testostérone et de la FSH, s'opère via les cellules de Sertoli. A contrario des cellules germinales, ces dernières possèdent des récepteurs spécifiques de ces deux hormones et elles servent donc d'intermédiaire permettant la stimulation efficace de la spermatogenèse (17,21,29,31).

La cellule de Sertoli, sous l'influence de la sécrétion hypophysaire de FSH, assurera la production testiculaire de l'inhibine B et de l'Androgen Binding Protein (ABP). L'inhibine B permet le rétrocontrôle négatif de la sécrétion antéhypophysaire de FSH et inhibe l'entrée en mitose des spermatogonies (32–34). L'ABP est la protéine de transport des androgènes et permet le maintien de concentrations suffisantes en testostérone au niveau des tubes séminifères et de l'épididyme créant ainsi l'environnement hormonal nécessaire à la différenciation et à la maturation des cellules germinales (35–37).

Enfin, la cellule de Sertoli présente une activité de phagocytose permettant d'une part l'élimination des cellules germinales apoptotiques et d'autre part l'élimination du reste cytoplasmique des spermatides en différenciation permettant ainsi la libération des spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères (38–41).

c) Les cellules de Leydig

Les cellules de Leydig occupent l'espace interstitiel testiculaire et sont regroupées en amas autour des tubes séminifères (Schéma 2). Elles assurent, sous l'influence de la LH, la biosynthèse et la sécrétion des androgènes testiculaires dont le plus important est la testostérone.

Cette dernière possède une action endocrine par son passage dans la circulation sanguine ainsi qu'une action paracrine par diffusion à travers la lame basale. Elle possède des récepteurs spécifiques dans les noyaux des cellules de Sertoli et leur activation induira une stimulation de la spermatogenèse au niveau des tubes séminifères (42–45).

2. Transit et maturation épидидymaire des spermatozoïdes

Après leur émission dans la lumière des tubes séminifères, les spermatozoïdes sont acheminés passivement, portés par le fluide testiculaire sécrété par les cellules de Sertoli. Ils progressent via le rete testis puis par les cônes efférents jusqu'à la tête épидидymaire. La pression du fluide épидидymaire ainsi que le péristaltisme des cellules musculaires lisses environnantes permettent leur progression tout le long du canal épидидymaire et ce jusqu'à la queue de l'épидидyme, lieu de leur stockage entre deux éjaculations. Ce transit au sein de l'épидидyme dure de 2 à 6 jours.

A leur sortie du tube séminifère, les spermatozoïdes ne sont pas encore fécondants : ils ne présentent pas de mobilité progressive, sont incapables d'initier la réaction acrosomique et ne possèdent pas les sites actifs de surface leur permettant de reconnaître et de fusionner avec la zone pellucide ovocytaire. C'est au cours de leur transit épидидymaire qu'ils acquerront toutes ces capacités indispensables à la fécondation de l'ovocyte ainsi qu'au développement normal de l'embryon. Cette maturation post-testiculaire est rendue possible grâce à de nombreuses interactions entre les spermatozoïdes et le micro-environnement épидидymaire (46,47).

3. Le spermatozoïde

Le spermatozoïde est une cellule hautement spécialisée mesurant environ 60 μm de long. Il se compose de trois parties distinctes : la tête, le col ou pièce connective et le flagelle (Schéma 12).

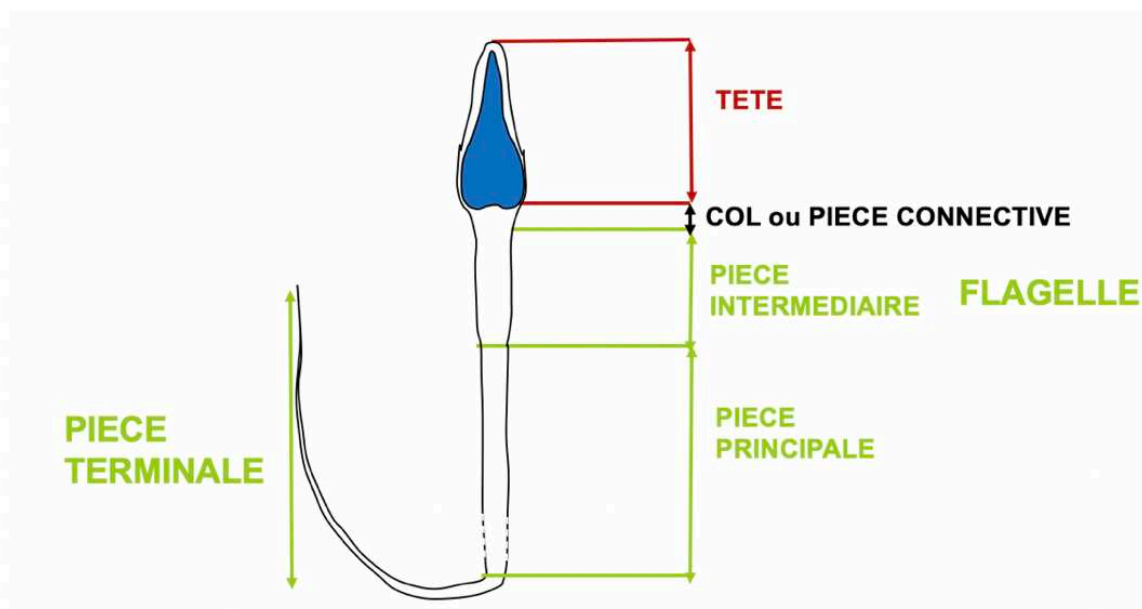


Schéma 12 : Structure générale du spermatozoïde.
D'après H. Pons-Rejraji – Structure et fonctions du spermatozoïde

a) La tête

La tête du spermatozoïde mesure de 4 à 5 μm de long et de 2 à 3 μm de large. Elle est de forme ovoïde et aplatie sur ses deux tiers antérieurs et arrondie sur son tiers postérieur.

Elle est composée de deux principales entités : le noyau et l'acrosome.

(1) Le noyau

Il contient 23 chromosomes à une chromatide (23,X ou 23,Y) et sa chromatine est très compactée grâce aux protamines qui sont à ce stade majoritairement associées à l'ADN (Schéma 13). Une à deux vacuoles correspondant à une zone où la chromatine est plus lâche peuvent néanmoins être observées. Cette hypercompaction de la chromatine empêche toute réplication de l'ADN et rend quasi-inexistante la transcription au sein du spermatozoïde. Le génome paternel est ainsi protégé, rendu inaccessible aux nucléases (48–50).

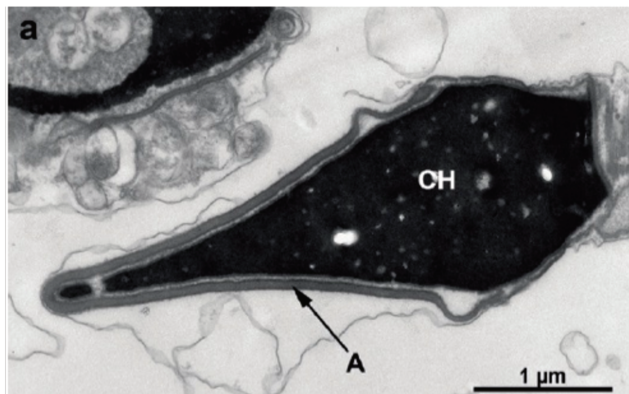


Schéma 13: Tête du spermatozoïde observée en microscopie électronique.
D'après Bragina and Bocharova, 2017. A: acrosome; Ch: chromatine

(2) L'acrosome

L'acrosome est une vésicule d'origine golgienne qui recouvre les deux tiers antérieurs du noyau du spermatozoïde. Il possède une membrane interne, au contact de la membrane nucléaire du spermatozoïde ainsi qu'une membrane externe, adjacente à la membrane plasmique spermatique (Schéma 13).

Lors de la réaction acrosomique, la membrane acrosomique externe se rompt, libérant ainsi le contenu enzymatique de l'acrosome et exposant les sites de la membrane acrosomique interne nécessaires à la poursuite de la fécondation.

Parmi les enzymes libérées, la hyaluronidase et l'acrosine jouent un rôle prépondérant : la hyaluronidase permettra la digestion de la matrice extra-cellulaire présente au niveau de la zone pellucide et du cumulus ovocytaire tandis que l'acrosine permettra la protéolyse de la zone pellucide (51,52).

b) Le col ou pièce connective

Le col du spermatozoïde mesure 2 μm et est composé du centriole proximal et de 9 colonnes segmentées en entonnoir recouvertes d'un capitulum (Schéma 14).

Le centriole proximal est une structure qui sera conservée après la fécondation et qui jouera un rôle important dans la première division cellulaire de l'embryon. Le capitulum, situé en regard de la plaque basale permet une bonne cohésion entre la tête et le col du spermatozoïde. Les colonnes segmentées se prolongent en fibres denses qui entourent l'axonème dans le flagelle et elles permettent donc une bonne cohésion entre col et flagelle. Le col constitue ainsi le point d'ancrage entre la tête et le flagelle du spermatozoïde (53).

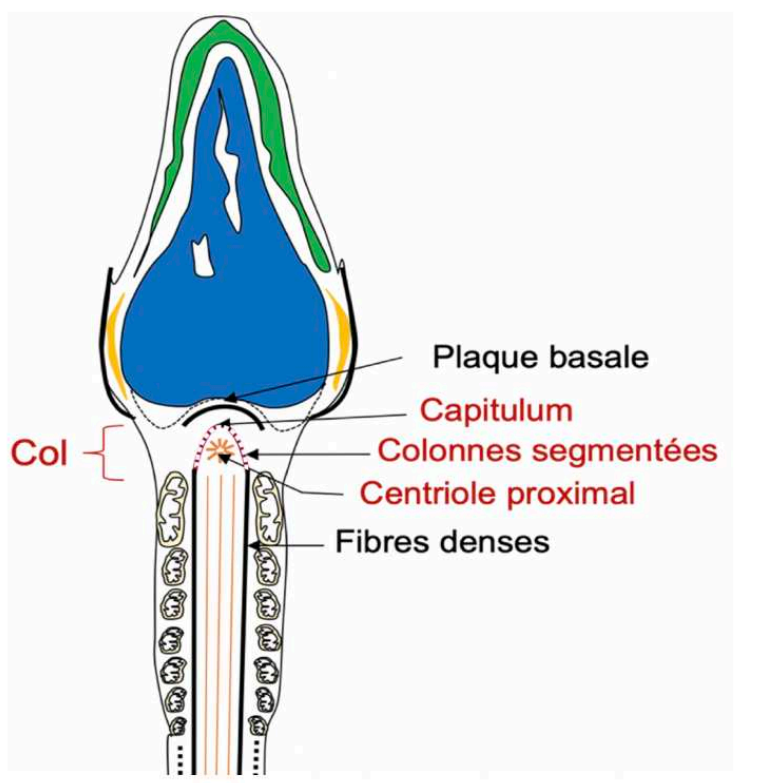


Schéma 14 : Représentation schématique de la pièce connective du spermatozoïde.
D'après H. Pons-Rejraji – Structure et fonctions du spermatozoïde

c) Le flagelle

Il mesure de 50 à 55 μm de longueur et est entièrement recouvert par la membrane plasmique. Il est composé de trois parties de diamètre décroissant : la pièce intermédiaire, la pièce principale et la pièce terminale. L'axonème, issu de l'élongation du centriole distal lors de la spermiogenèse, est présent tout le long du flagelle et se désorganise graduellement dans la pièce terminale.

(1) Structure de l'axonème

Il est composé de 9 doublets de microtubules périphériques et d'une paire de microtubules centraux. Les doublets périphériques présentent un microtubule A interne et un microtubule B externe tandis que le doublet central est composé de deux microtubules A. Les doublets périphériques sont reliés entre eux par des ponts de nexine (microtubule A \rightarrow microtubule B) et chaque microtubule A émet deux bras de dynéine (interne et externe) en direction du microtubule B du doublet voisin. Chaque bras de dynéine s'accroche et se décroche cycliquement du microtubule B en consommant de l'adénosine triphosphate (ATP) : c'est ce phénomène qui permet le mouvement oscillatoire du flagelle (54). Les deux microtubules A centraux sont reliés entre eux par deux ponts de nexine et sont entourés d'une gaine centrale, permettant ainsi une cohésion solide entre eux. Les microtubules A des doublets périphériques sont reliés à la gaine centrale par des ponts radiaires (53,55) (Schémas 15 et 16).

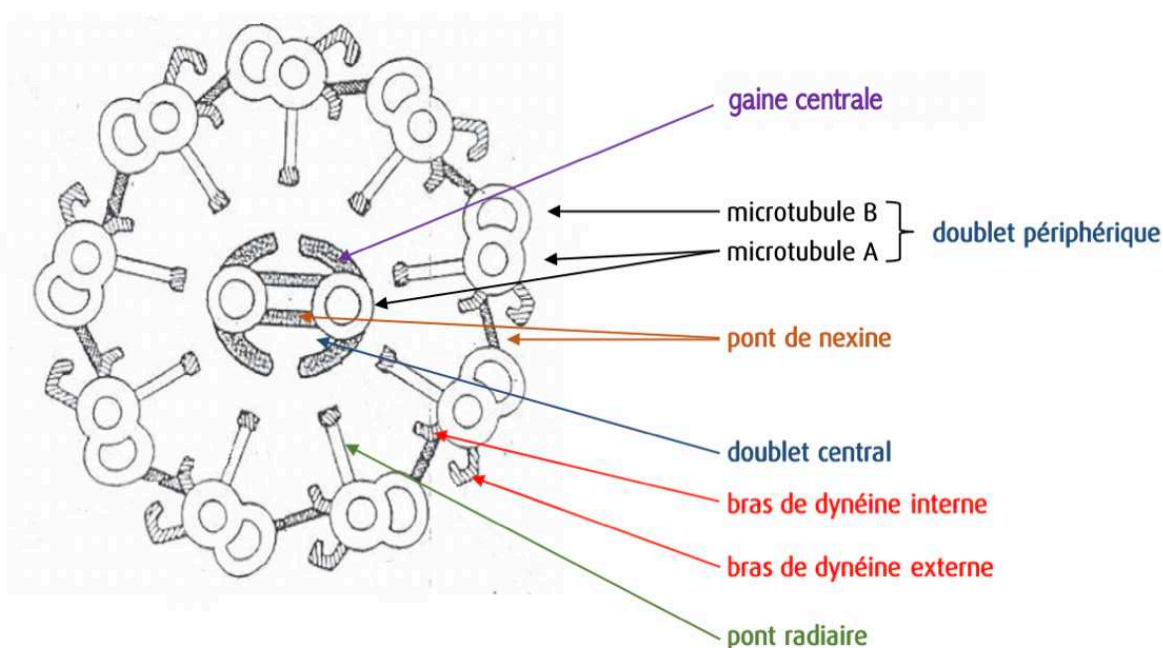


Schéma 15 : Organisation de l'axonème.
D'après H. Pons-Rejraji – Structure et fonctions du spermatozoïde

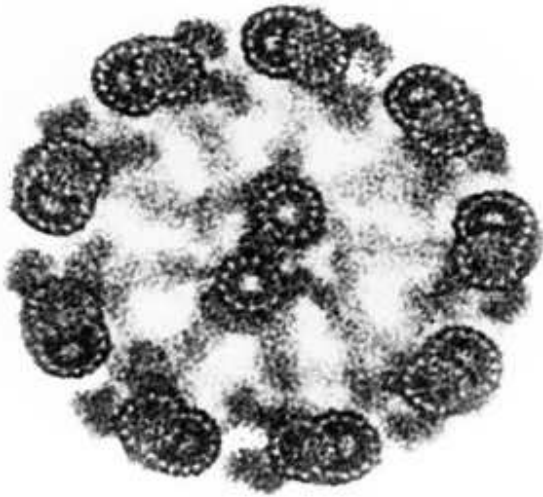


Schéma 16 : Axonème observé en microscopie électronique à transmission
D'après B.A. Afzellus

(2) La pièce intermédiaire

La pièce intermédiaire est composée d'un manchon mitochondrial et de 9 fibres denses entourant l'axonème. Les fibres denses sont issues du prolongement des colonnes segmentées et sont des densifications protéiques conférant une structure élastique à l'axonème, permettant ainsi sa protection contre les forces de cisaillement (56). Elles assurent la continuité entre la pièce connective et l'axonème et elles se prolongent jusqu'à la fin de la pièce principale. Les mitochondries sont organisées en hélice autour de l'axonème et permettent la synthèse d'ATP nécessaire au mouvement flagellaire (Schéma 17). Elles constituent également une réserve en calcium, médiateur essentiel de l'hyperactivation flagellaire, de la capacitation ainsi que de la réaction acrosomique (57). A l'extrémité de la pièce intermédiaire, l'annulus délimite la séparation entre pièce intermédiaire et pièce principale (53).

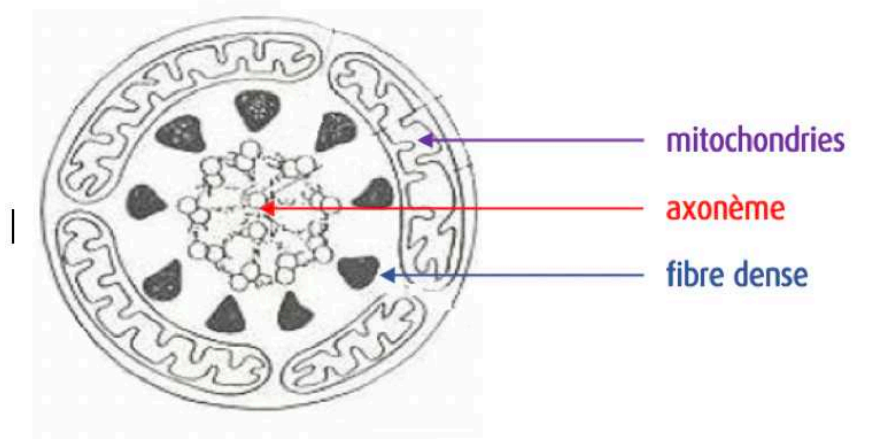


Schéma 17 : Pièce intermédiaire en coupe transversale
D'après H. Pons-Rejraji – Structure et fonctions du spermatozoïde

(3) La pièce principale

La pièce principale est composée d'une gaine fibreuse qui entoure les fibres denses et l'axonème. Cette gaine est constituée d'une succession de demi-anneaux transversaux reliés entre eux par deux colonnes longitudinales (Schéma 19) qui sont associées aux doublets de microtubules 3 et 8. Elles remplacent deux colonnes de fibres denses dont le nombre est donc réduit de 9 à 7 et sont stabilisées par des stries fibreuses circonférentielles qui entourent les fibres denses. Cette structure est maintenue jusqu'à l'extrémité de la pièce principale (Schéma 18).

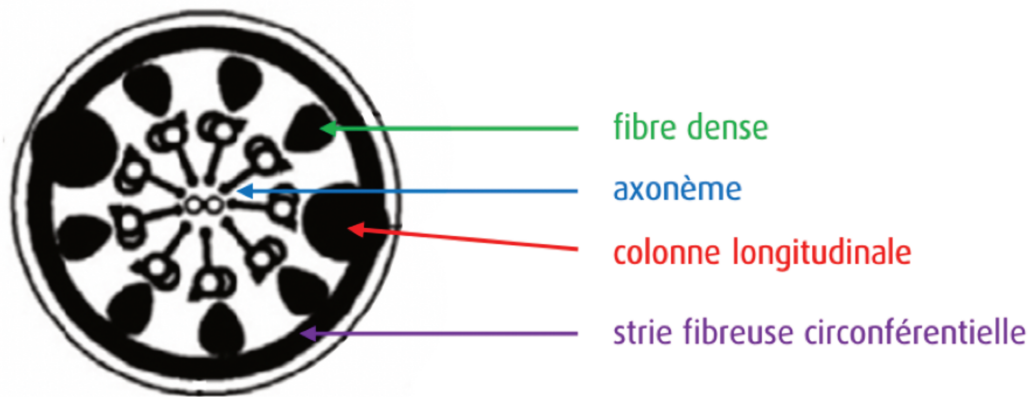


Schéma 18 : Pièce principale en coupe transversale
D'après Turner, 2006

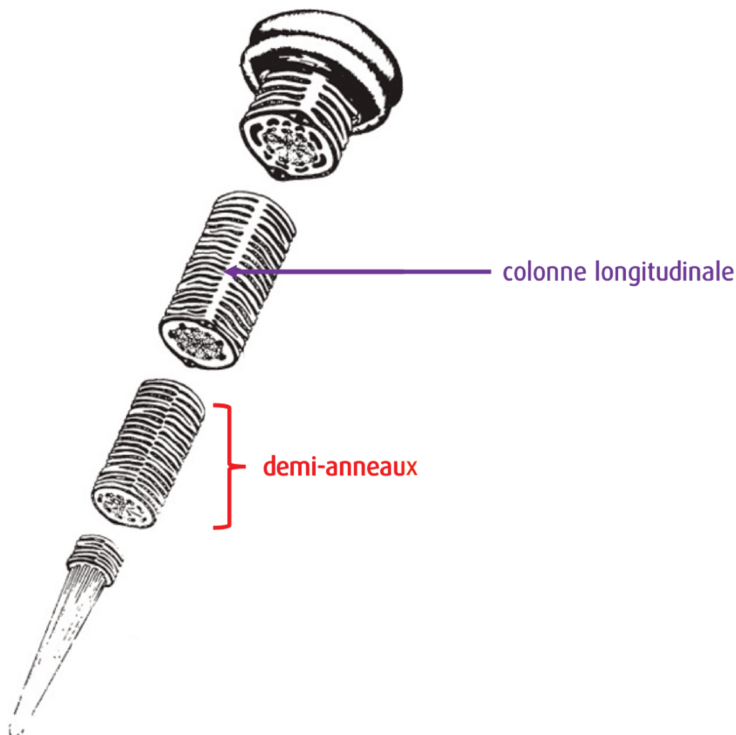


Schéma 19 : Structure de la pièce principale

(4) La pièce terminale

La pièce terminale est composée uniquement de l'axonème entouré de la membrane plasmique (Schéma 20).

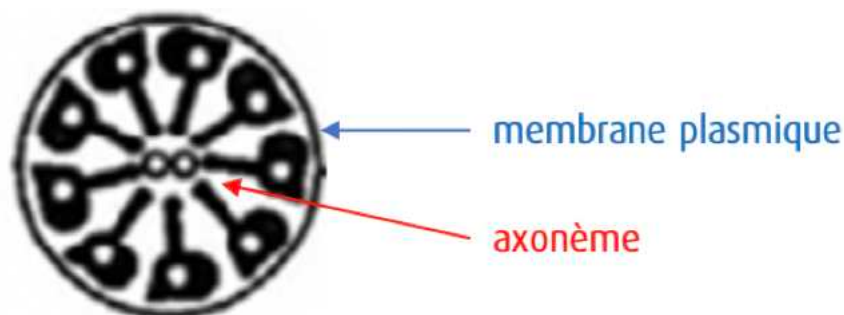


Schéma 20 : Pièce terminale en coupe transversale
D'après Turner, 2006

4. Bilan d'infertilité masculine de première intention

a) Interrogatoire clinique

Lors de la première consultation du couple, un interrogatoire masculin exhaustif est nécessaire ; il s'intéresse notamment aux points suivants (58–60) :

- Fertilité et sexualité : durée d'infertilité dans le couple actuel, conception(s) avec autre(s) conjointe(s), dysfonctions sexuelles, fréquence des rapports sexuels
- Antécédents médicaux et chirurgicaux généraux
- Facteurs environnementaux : risques professionnels, risques liés au style de vie (tabac, obésité, sédentarité, stress ...)
- Prise de médicaments ou de produits dopants (anabolisants)
- Antécédents génito-urinaires : cryptorchidie, antécédents de lithiase, de cures de hernie inguinale ou de varicocèle, hydrocèle, infections uro-génitales ...
- Fertilité dans la famille de l'homme

b) Le spermogramme

Il s'agit de l'examen biologique de première intention pour évaluer la fertilité masculine ; il est réalisé systématiquement lors d'un bilan d'infertilité de couple et ce même si un facteur d'infertilité féminin a déjà été mis en évidence. Il est indispensable au diagnostic afin d'évaluer la présence d'une composante masculine dans la fertilité du couple mais également à l'orientation de la prise en charge thérapeutique de l'homme et des modalités de prise en charge en AMP (58–60).

Ses modalités de réalisation sont détaillées dans le guide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), récemment été mis à jour (2021). Il constitue l'ouvrage de référence concernant l'analyse du sperme humain (61).

Il permet d'évaluer les paramètres suivants :

- Caractéristiques physico-chimiques du liquide séminal : volume de l'éjaculat, couleur, pH, liquéfaction, viscosité
- Analyse microscopique : recherche de la présence d'agrégats ou d'agglutinats, mobilité, vitalité et numération des spermatozoïdes, numération des cellules rondes et recherche de leucocytes
- Spermocytogramme : appréciation de la morphologie spermatique

(1) Distribution des valeurs des paramètres spermatiques chez une population d'hommes fertiles

De façon concomitante à la parution du nouveau guide de l'OMS 2021, Campbell et al. (62) ont étudié la distribution des paramètres spermatiques d'hommes dont la conjointe était tombée enceinte en moins d'un an de rapports non protégés et ce à raison d'un éjaculat par homme (Schéma 21). L'objectif de ce travail était d'actualiser et de compléter l'étude de la distribution des paramètres spermatiques d'hommes fertiles qui avait été réalisée selon la même méthodologie par Cooper et al. en 2010 (Schéma 22). Dans le guide de l'OMS 2021, il est bien spécifié que ces valeurs ne permettent pas à elles-seules d'établir des seuils de décision clinique. En revanche, l'étude de Campbell et al. a permis de confirmer la distribution des paramètres spermatiques qui avait été publiée en 2010 par l'équipe de Cooper. Les auteurs présentent les résultats sous formes de percentiles et définissent une valeur seuil au 5^{ème} percentile en spécifiant bien que cette valeur ne permet en aucun cas de différencier hommes fertiles et infertiles (61).

	N	Centiles									
		2.5 th	5 th	(95% CI)	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	97.5 th
Semen volume (ml)	3586	1.0	1.4	(1.3-1.5)	1.8	2.3	3.0	4.2	5.5	6.2	6.9
Sperm concentration (10 ⁶ per ml)	3587	11	16	(15-18)	22	36	66	110	166	208	254
Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate)	3584	29	39	(35-40)	58	108	210	363	561	701	865
Total motility (PR + NP, %)	3488	35	42	(40-43)	47	55	64	73	83	90	92
Progressive motility (PR, %)	3389	24	30	(29-31)	36	45	55	63	71	77	81
Non-progressive motility (NP, %)	3387	1	1	(1-1)	2	4	8	15	26	32	38
Immotile spermatozoa (IM, %)	2800	15	20	(19-20)	23	30	37	45	53	58	65
Vitality (%)	1337	45	54	(50-56)	60	69	78	88	95	97	98
Normal forms (%)	3335	3	4	(3.9-4.0)	5	8	14	23	32	39	45

Schéma 21 : Distribution des paramètres spermatiques d'une population d'hommes fertiles D'après Campbell et al. (2021)

Ces valeurs ont été définies grâce à l'analyse des paramètres spermatiques d'un nombre assez important d'échantillons (de 1337 à 3587 selon le paramètre étudié) et il est à noter que l'origine ethnique ou géographique n'a pas été prise en compte lors de leur élaboration. Dans la publication de Cooper et al. (63) ayant servi de référence à l'élaboration des normes du guide 2010 de l'OMS (64), seules les données de laboratoires situés en Australie, aux États-Unis, en Europe de l'Ouest et du Nord avaient été utilisées afin d'établir les normes basses des différents paramètres du spermogramme. Dans l'étude récente de Campbell et al. (62), des données provenant de laboratoires situés au Sud de l'Europe ainsi qu'en Asie et en Afrique ont été incorporées, rendant ainsi l'échantillonnage utilisé plus représentatif de la population mondiale.

	N	Centiles										
		2.5	(95% CI)	5	(95% CI)	10	25	50	75	90	95	97.5
Semen volume (ml)	1941	1.2	(1.0–1.3)	1.5	(1.4–1.7)	2	2.7	3.7	4.8	6	6.8	7.6
Sperm concentration (10 ⁶ /ml)	1859	9	(8–11)	15	(12–16)	22	41	73	116	169	213	259
Total number (10 ⁶ /Ejaculate)	1859	23	(18–29)	39	(33–46)	69	142	255	422	647	802	928
Total motility (PR + NP, %)*	1781	34	(33–37)	40	(38–42)	45	53	61	69	75	78	81
Progressive motility (PR, %)*	1780	28	(25–29)	32	(31–34)	39	47	55	62	69	72	75
Normal forms (%)	1851	3	(2.0–3.0)	4	(3.0–4.0)	5.5	9	15	24.5	36	44	48
Vitality (%)	428	53	(48–56)	58	(55–63)	64	72	79	84	88	91	92

Schéma 22 : Valeurs basses de référence du spermogramme définies selon la distribution des paramètres spermatiques d'une population d'hommes fertiles – d'après Cooper et al. (2010)

(2) Interprétation des résultats du spermogramme

Les valeurs des paramètres du spermogramme situées en dessous du 5^{ème} percentile – bien que considérées anormales – ne permettent en aucun cas de faire la distinction entre un homme fertile et infertile (62). En effet, la variabilité interindividuelle des paramètres spermatiques est majeure, y compris au sein du groupe des hommes fertiles. De plus, il existe un chevauchement important entre hommes fertiles et infertiles et ce pour tous les paramètres du spermogramme (62,63,65,66).

De plus, il existe une variabilité intra-individuelle des paramètres spermatiques. Cette dernière est multifactorielle et peut notamment être expliquée par la mécanique de l'éjaculation, l'état du patient au moment du recueil, la technique de recueil (67), par les conditions environnementales et saisonnières (68,69), les événements intercurrents (épisode fébrile, exposition à la chaleur, à des toxiques ou médicaments) mais également par les approximations liées à la technique et par la subjectivité de certaines analyses rendant le spermogramme peu reproductible (66,70).

Ainsi, toute anomalie du spermogramme doit être recontrôlée à distance d'un à trois mois du premier examen (58–60,71).

Bien qu'indispensable au bilan d'infertilité masculine, le spermogramme reste un test descriptif non fonctionnel et doit être interprété avec précaution. Il est malgré tout essentiel pour orienter la prise en charge thérapeutique de l'homme et du couple.

(3) Le spermocytogramme

Le spermocytogramme consiste à rechercher et à quantifier les atypies morphologiques que peuvent présenter les spermatozoïdes. Pour ce faire, un frottis de sperme est coloré puis observé en microscopie optique à l'objectif à immersion x100. Il est recommandé qu'un des deux oculaires utilisés possède un réticule gradué, permettant une évaluation précise des critères de taille des spermatozoïdes (61,72). La lecture du frottis doit se faire sur des champs jointifs avec un balayage en méandres de la lame. Plusieurs techniques de coloration existent et permettent une bonne différenciation visuelle des différents composants du spermatozoïde : la coloration de Papanicolaou (technique de référence recommandée par l'OMS (61)) , la coloration de Shorr ou la coloration Diff-Quick® (61,73). Deux méthodes de classification des anomalies morphologiques existent : la classification de Krüger qui est la méthode reconnue et recommandée par l'OMS et la classification de David, majoritairement utilisée en France.

(a) *La classification de Krüger*

Elle consiste en l'évaluation de la morphologie spermatique en se basant sur les critères stricts de Tygerberg (Afrique du Sud). Ces derniers ont été définis après l'observation de spermatozoïdes prélevés dans l'endocol à l'issue d'un test post-coïtal. Il a été remarqué que sur les frottis issus des prélèvements endocervicaux, la morphologie des spermatozoïdes était bien plus homogène que celle retrouvée sur les frottis des échantillons de sperme originaux. Il a donc été conclu que le mucus cervical constituait un filtre naturel retenant les spermatozoïdes présentant diverses anomalies de structure et que les spermatozoïdes retrouvés dans l'endocol à l'issue du test post-coïtal pouvaient être considérés comme étant de morphologie normale (Menkveld & Stander, *données non publiées*). Dans un second temps, F.Krüger a démontré dans plusieurs études la valeur pronostique de la morphologie spermatique évaluée par les critères stricts de Tygerberg sur les résultats de FIVc (74,75).

(i) *Le spermatozoïde normal*

Dans la classification de Krüger, le spermatozoïde normal est défini de la façon suivante (74,76–80) (Schéma 23):

- La tête du spermatozoïde : elle doit être lisse, de contour régulier et de forme ovale. La région acrosomique doit être bien définie et doit représenter de 40 à 70 % de la surface totale de la tête. L'acrosome ne doit pas contenir plus de deux petites vacuoles occupant au maximum 20 % de la surface de la tête et aucune grosse vacuole ne doit être présente. La région post-acrosomique (ou base) ne doit pas contenir de vacuoles. Le rapport longueur sur largeur de la tête doit être compris entre 1,5 et 2.
- La pièce intermédiaire : elle doit être fine, régulière et de même longueur que la tête. Son insertion doit se faire dans le même axe que celui de la tête. Un reste cytoplasmique peut être présent mais est considéré comme anormal si de volume supérieur à un tiers de celui de la tête.
- La pièce principale : elle doit être de calibre régulier sur toute sa longueur, de diamètre inférieur à celui de la pièce intermédiaire et mesurer environ 45 μm de long (environ 10 fois la longueur de la tête). Le flagelle peut être légèrement enroulé sur lui-même, tant qu'il n'y a pas d'angle marqué qui pourrait indiquer une rupture flagellaire.

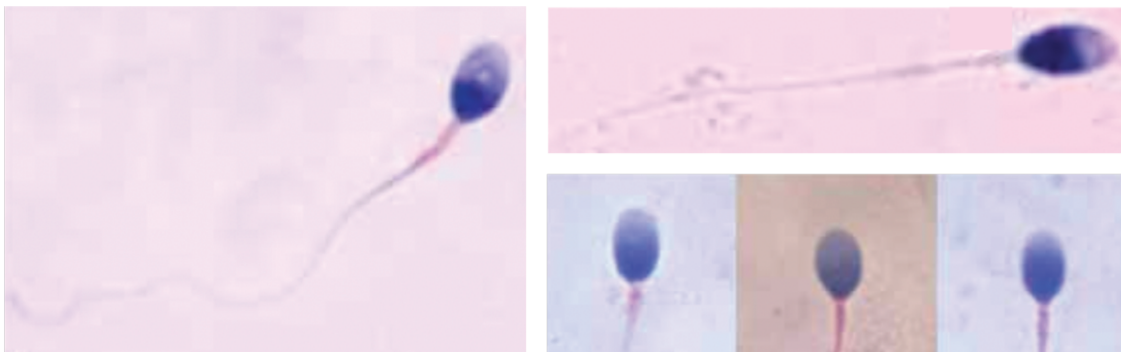


Schéma 23 : Spermatozoïdes de morphologie normale – D'après C Brazil – guide de l'OMS 2010

(ii) Classification des anomalies morphologiques

Les anomalies suivantes doivent être prises en compte pour distinguer un spermatozoïde de morphologie normale d'un spermatozoïde présentant une ou plusieurs atypies morphologiques (74,75,78,80) (Schéma 24) :

- Anomalies de la tête : trop grande ou trop petite, effilée, ronde, pyriforme, amorphe, vacuolisée, surface acrosomique inappropriée, têtes multiples
- Anomalies de la pièce intermédiaire (PI) ou du col : insertion asymétrique de la PI au niveau de la tête, PI irrégulière, épaisse ou trop fine, PI angulée
- Anomalies de la pièce principale (PP) : trop courte, multiples flagelles, angulée, enroulée, de calibre irrégulier
- Excès de cytoplasme résiduel : s'il représente plus d'un tiers du volume de la tête

A noter que dans la classification de Krüger, tout spermatozoïde présentant au moins une anomalie morphologique, même mineure, est considéré comme morphologiquement anormal. Tout spermatozoïde de forme subnormale ou « borderline » est ainsi considéré comme étant morphologiquement anormal.

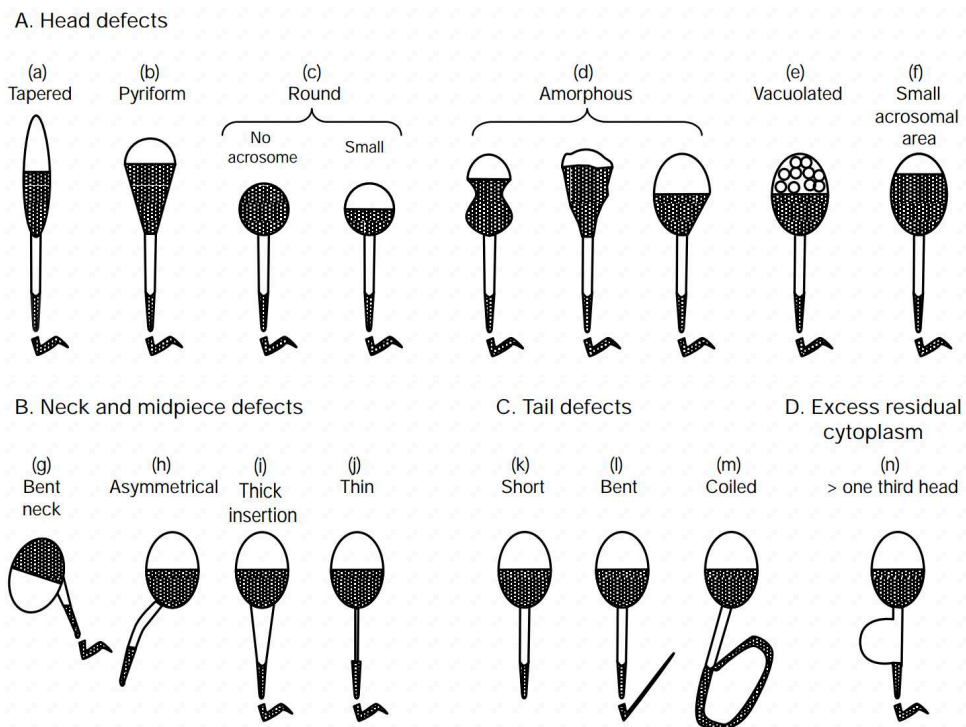


Schéma 24 : Anomalies morphologiques des spermatozoïdes d'après la classification de Krüger
D'après le guide de l'OMS 2021

D'après le guide de l'OMS 2021, il convient de catégoriser au moins 200 spermatozoïdes et de rendre le résultat sous la forme d'un pourcentage de spermatozoïdes de morphologie normale.

Il est possible de catégoriser les anomalies présentées par les spermatozoïdes de morphologie atypique :

- H (head): présence d'au moins une anomalie de la tête
- M (midpiece) : présence d'au moins une anomalie de la pièce intermédiaire
- P (principal piece) : présence d'au moins une anomalie de la pièce principale
- C (residual cytoplasm) : présence d'un reste cytoplasmique

Cette catégorisation permet le calcul du TZI (Teratozoospermia Index) correspondant au nombre moyen d'anomalies de classe par spermatozoïde anormal (79).

$$TZI = \frac{\text{Nombre (H)} + \text{Nombre (M)} + \text{Nombre (P)} + \text{Nombre (C)}}{\text{Nombre de spermatozoïdes atypiques}}$$

Il est également possible de détailler les types d'anomalies présentées par la tête du spermatozoïde et de calculer le Sperm Deformity Index (SDI). Le SDI correspond au nombre moyen d'anomalies par spermatozoïde (61,81). Son calcul intègre plusieurs catégories d'anomalies de la tête mais une seule pour chaque défaut de la PI et de la PP.

$$SDI = \frac{\text{Nombre anomalies de la tête} + \text{Nombre (M)} + \text{Nombre (P)} + \text{Nombre (C)}}{\text{Nombre de spermatozoïdes évalués}}$$

La présence et la proportion de cellules germinales immatures, de cellules non germinales ainsi que de défauts spermatiques spécifiques (têtes isolées, flagelles isolés, têtes dépourvues d'acrosomes) doivent être rapportées si leur présence excède 20 % des éléments observés (61).

Au fil des différentes éditions du guide de l'OMS, le seuil normal de formes typiques a diminué. Lors de l'introduction des critères stricts de Tygerberg dans le guide de l'OMS en 1999, une valeur seuil de 14 % de formes typiques est proposée (82). Après l'étude de la distribution des paramètres spermatiques d'une population d'hommes fertiles, Cooper et al. ont fixé pour la version 2010 du guide de l'OMS une valeur normale basse à 4% de formes typiques (63). Ce seuil de 4% est conservé dans la 6^{ème} édition du guide de l'OMS bien qu'il soit précisé dans cette version que cette valeur ne correspond pas réellement à une norme basse permettant à elle seule de prendre des décisions cliniques (61,62). Lorsque le pourcentage de formes typiques est inférieur à ce seuil, on parle de tératozoospermie.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact du pourcentage de formes typiques sur les taux de réussite en fécondation in vitro et trois groupes de pronostic ont ainsi pu être distingués (74,75,78) :

- Formes normales > 14 % : sperme normal avec taux de fécondation en FIV optimaux (plus de 80 % en moyenne)
- Formes normales de 4 à 14 % : groupe de bon pronostic avec taux de fécondation en FIV satisfaisants (plus de 60 % en moyenne)
- Formes normales < 4 % : groupe de mauvais pronostic avec taux de fécondation en FIV faibles (moins de 10 % en moyenne)

Concernant le TZI, aucune valeur seuil ne fait actuellement consensus. Dans le guide de l'OMS de 1999, une valeur de TZI supérieure à 1,6 est considérée comme anormale (82). Par la suite, Menkveld et al. (79) proposent un seuil à 2,09 permettant d'identifier les hommes potentiellement infertiles. Dans le guide de l'OMS 2021, aucune norme haute n'est établie.

(b) *La classification de David modifiée*

La méthode de David a été initialement proposée en 1972 lors d'un colloque portant sur la fertilité masculine et a ensuite été publiée en 1975 (83). Comme pour la classification de Krüger, la morphologie normale du spermatozoïde est définie en se basant sur l'observation de spermatozoïdes retrouvés dans le mucus cervical à l'issue d'un test post-coïtal.

A la différence de la classification de Krüger, chaque anomalie portée par le spermatozoïde peut être recensée individuellement grâce à un système de comptage à entrées multiples (manuel ou à l'aide d'un compteur type Spermascore®). De plus, une déviation minime de la morphologie standard est ici considérée comme physiologique ; ainsi les formes dites subnormales ou « borderlines » sont catégorisées en spermatozoïdes de morphologie normale.

Une dizaine d'années plus tard, la notion d'Index d'Anomalies Multiples (IAM) est introduite par l'équipe de Jouannet (84). Il correspond au nombre moyen d'anomalies portées par chaque spermatozoïde atypique et son calcul est permis par le système de comptage à entrées multiples.

Sur le compte-rendu du spermocytogramme, figurent : le pourcentage de formes typiques, la valeur calculée de l'IAM et le détail de chaque anomalie portée par les spermatozoïdes de morphologie atypique.

Enfin, une version standardisée de la classification est publiée en 2000 par Auger et Eustache et constitue à l'heure actuelle le référentiel d'évaluation de la morphologie spermatique selon la classification de David (72).

(i) *Le spermatozoïde de morphologie normale*

Dans la classification de David modifiée, le spermatozoïde de morphologie normale présente (Schéma 25) (72,83,84):

- Une tête de contour très régulier et ovalaire avec un grand axe mesurant $5\mu\text{m}$ et un petit axe de $3\mu\text{m}$. Ces mesures peuvent varier légèrement sans que la tête ne soit considérée comme anormale ; on parle alors de tête subnormale (Schéma 26).
- Un acrosome qui couvre de 40 à 70 % de la surface de la tête, de contour régulier et homogène
- Une pièce intermédiaire qui est peu visible en microscopie optique mesurant de 1,5 à 2 fois la taille de la tête et d'un diamètre de $0,6$ à $0,8\mu\text{m}$. Son axe doit être dans le prolongement du grand axe de la tête, elle doit être de contour régulier et de texture homogène. Un reste cytoplasmique de taille minimale peut être présent.
- Une pièce principale mesurant environ $45\mu\text{m}$ de long et de $0,4$ à $0,5\mu\text{m}$ de diamètre. Elle doit être développée avec un contour régulier et un aspect homogène.

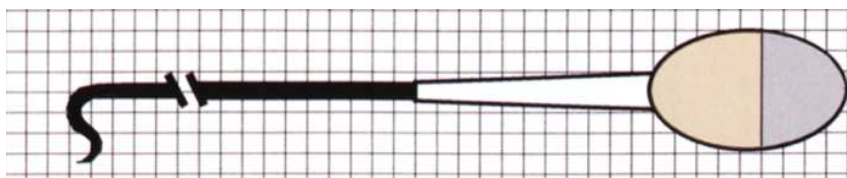


Schéma 25 : Spermatozoïde de morphologie normale.
D'après Auger & Eustache (2000)

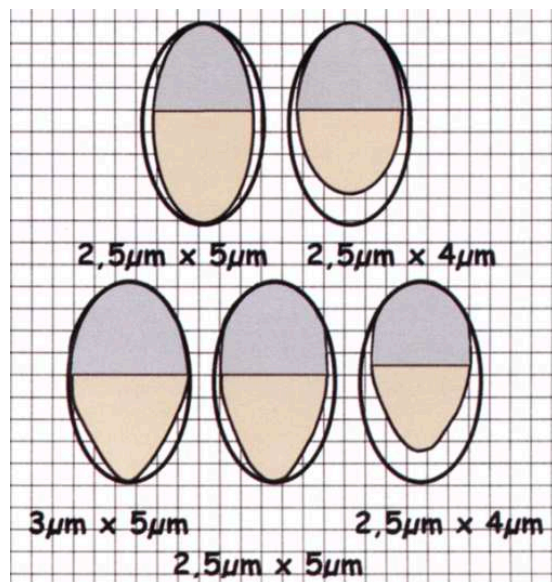


Schéma 26 : Têtes spermatozoïdes de tailles subnormales
D'après Auger & Eustache (2000)

(ii) Classification des anomalies morphologiques

Dans la classification de David modifiée, quinze anomalies morphologiques sont recensées :

- Anomalies de la tête
 - o Anomalies de tailles de la tête (Schéma 27) : ces anomalies sont associées à un défaut de morphogénèse de la tête ou du noyau. Pour les spermatozoïdes concernés, des anomalies du matériel nucléaire sont fréquemment retrouvées lors de l'évaluation en microscopie électronique (72)
 - Spermatozoïdes macrocéphales : le grand axe et le petit axe de la tête sont de tailles augmentées (plus de 5 µm de long et plus de 3 µm de large) ; ces spermatozoïdes sont le plus souvent polyploïdes
 - Spermatozoïdes microcéphales : le grand axe et le petit axe de la tête sont de tailles diminuées (moins de 4 µm de long et moins de 2.5 µm de large). Ils présentent souvent des anomalies associées de l'acrosome (85).
 - Spermatozoïdes à tête allongée : le grand axe de la tête est de longueur augmentée (plus de 5 µm) et le petit axe est de taille normale. Le noyau est anormalement allongé et un défaut de compaction de la chromatine, des aneuploïdies et un défaut d'insertion du flagelle y sont fréquemment associés (86).
 - Spermatozoïdes à tête amincie : le grand axe de la tête est de longueur normale et le petit axe est de taille diminuée (moins de 2.5 µm).

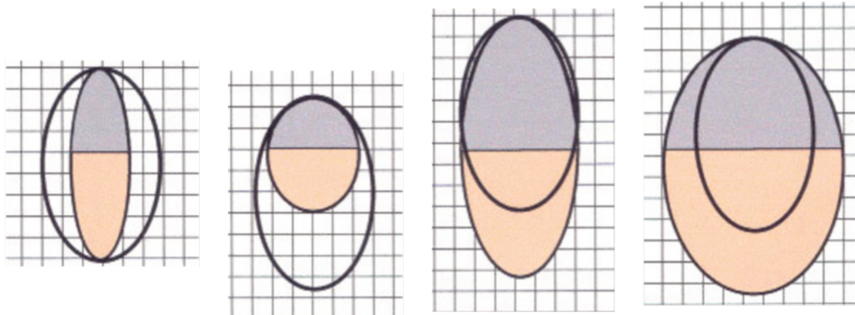


Schéma 27 : Anomalies de tailles de la tête. D'après Auger et Eustache (2000)
De gauche à droite : tête amincie, microcéphale, tête allongée, macrocéphale

- Têtes multiples (Schéma 28) : il y a plus d'une tête par spermatozoïde. Ces têtes peuvent être accolées et occuper la même surface qu'une tête unique ou bien être clairement dissociées. En microscopie électronique, il apparaît que ces têtes multiples seraient causées par une persistance des ponts cytoplasmiques entre cellules d'une même vague spermatogénétique.

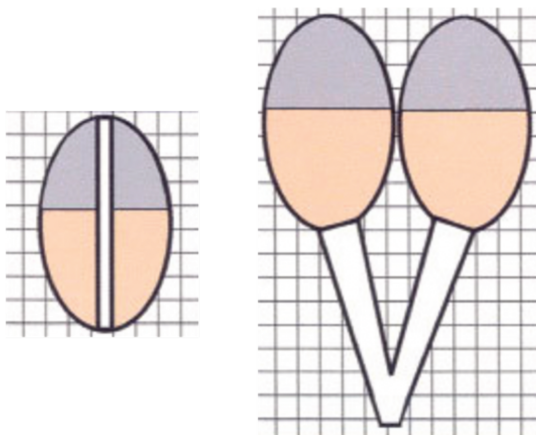


Schéma 28 : Têtes multiples. D'après Auger et Eustache (2000)

- Anomalies de l'acrosome (Schéma 29) : ces dernières peuvent affecter la qualité de l'interaction gamétique (72)
 - L'acrosome présente une anomalie de taille : sa surface occupe moins de 40 % ou plus de 70% de la taille de la tête
 - L'acrosome présente une anomalie de contour : il est retrouvé des encoches au niveau de la membrane externe de l'acrosome ou la limite entre la base et l'acrosome n'est pas rectiligne et/ou non perpendiculaire
 - L'acrosome est de texture inhomogène : présence de vacuoles irrégulières
 - L'acrosome est absent

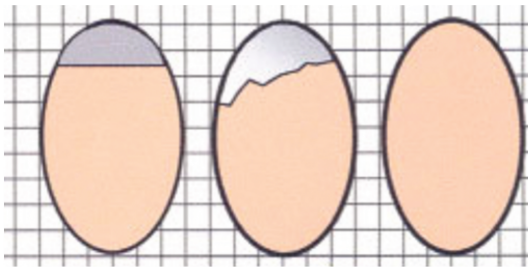


Schéma 29 : Anomalies de l'acrosome. D'après Auger et Eustache (2000)
De gauche à droite : acrosome de surface insuffisante, acrosome irrégulier et inhomogène, acrosome absent

- Anomalies de la base ou région post-acrosomique (Schéma 30)
 - La base présente des anomalies de texture : ce phénomène est rarement observé en raison de la forte compaction du noyau le faisant apparaître de coloration uniforme (72).
 - La base présente des anomalies de contour : base rétrécie de chaque côté, base rétrécie unilatéralement, strictions bilatérales, aspect de « tête carrée », présence d'une collerette équatoriale, extrémité de la base de forme carrée.

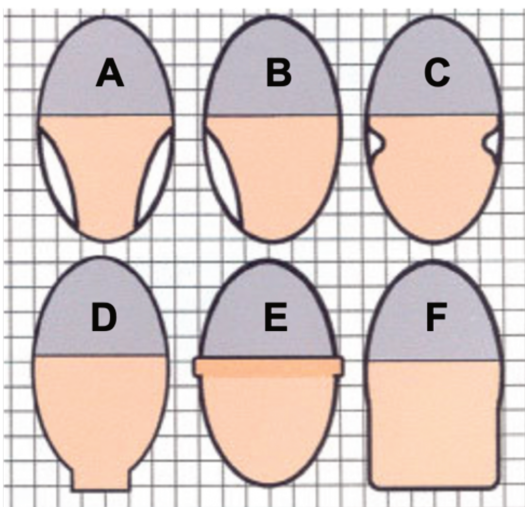


Schéma 30 : Anomalies de la base. D'après Auger & Eustache (2000)
A : rétrécissement bilatéral ; B : rétrécissement unilatéral ; C : strictions bilatérales ;
D. extrémité de la base de forme carrée ; E : collerette équatoriale ; F : base de forme carrée

- Anomalies de la pièce intermédiaire
 - Reste cytoplasmique (Schéma 31) : il est considéré anormal si sa surface occupe plus d'un tiers de celle de la tête. Le plus souvent, il est situé à la jonction entre la tête et la pièce intermédiaire mais il peut également entourer la tête voire le spermatozoïde entier. Sa présence peut être le signe d'un dysfonctionnement des cellules de Sertoli lors du processus de spermiation ou bien d'une immaturité du spermatozoïde signant une émission prématurée de celui-ci dans la lumière du tube séminifère (72). La présence d'un reste cytoplasmique peut être associée à une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (87).
 - Pièce intermédiaire grêle (Schéma 32) : le diamètre de la pièce intermédiaire est inférieur ou égal à celui de la pièce principale dans sa partie initiale. Cela peut refléter une mauvaise constitution de la gaine mitochondriale.
 - Angulations du flagelle (Schéma 33) : l'axe de la pièce intermédiaire et l'axe de la tête ou de la pièce principale forment un angle net ou le flagelle n'est pas implanté dans l'axe de la tête.

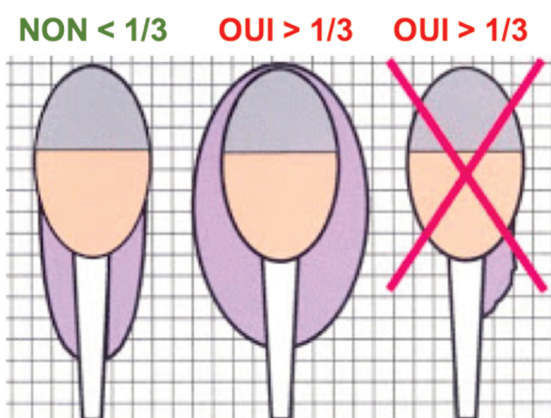


Schéma 31 : Évaluation du reste cytoplasmique.
D'après Auger & Eustache (2000)

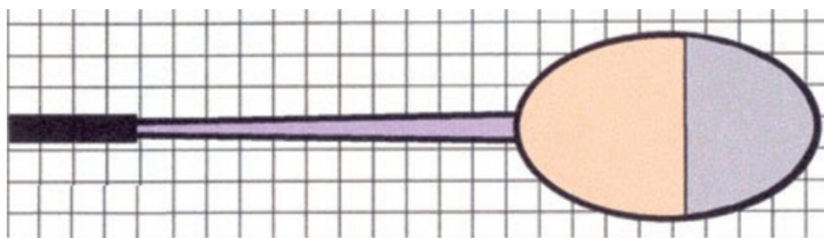


Schéma 32 : Pièce intermédiaire grêle.
D'après Auger & Eustache (2000)

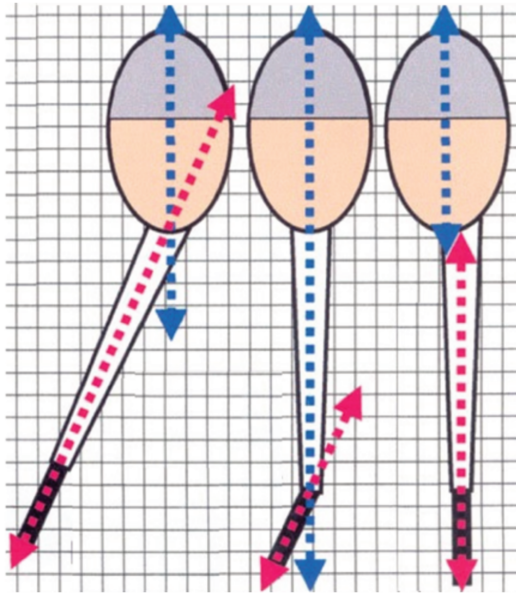


Schéma 33 : Angulation et désaxement de la pièce intermédiaire.
D'après Auger & Eustache (2000)

- Anomalies du flagelle (Schéma 34)

- Flagelle absent : présence d'une tête de spermatozoïde isolée. Ce défaut peut s'expliquer par un défaut de la pièce connective.
- Flagelle court : le flagelle est significativement écourté et mesure moins de 5 fois la longueur de la tête. Cette anomalie est le plus souvent associée à une prolifération des éléments de la gaine fibreuse résultant en un flagelle non fonctionnel
- Flagelle irrégulier : le diamètre du flagelle est inconstant, présentant des élargissements et des rétrécissements.
- Flagelle enroulé : le flagelle est enroulé sur lui-même ou autour de la tête
- Flagelles multiples : il y a plus d'un flagelle par spermatozoïde avec une pièce intermédiaire qui est commune ou multiple

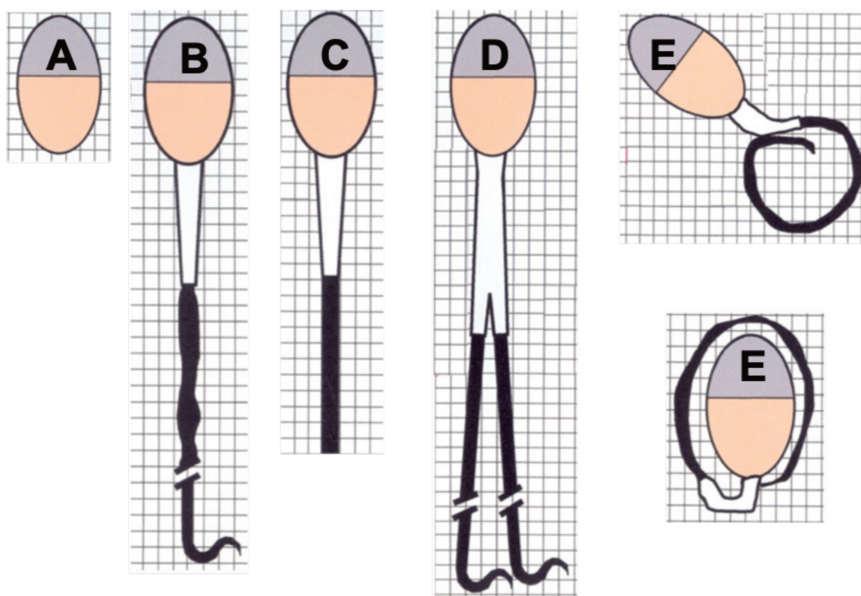


Schéma 34 : Anomalies flagellaires. A : flagelle absent ; B : flagelle irrégulier ; C : flagelle court ; D : flagelles multiples ; E : flagelles enroulés (sur lui-même et autour de la tête). D'après Auger & Eustache (2000)

Le recensement de chaque anomalie portée par les spermatozoïdes permet le calcul de l'IAM, qui est le rapport du nombre total d'anomalies dénombrées au nombre de spermatozoïdes de morphologie atypique.

(iii) *Normes appliquées*

En appliquant la même méthodologie que l'équipe de TG. Cooper., Auger et al. étudient en 2016 la distribution du pourcentage de formes typiques, de l'IAM et de la fréquence de chaque anomalie morphologique dans une population de 926 hommes fertiles. Pour cette étude, les auteurs ont uniquement analysé les données issues de frottis dont au moins 100 spermatozoïdes avaient pu être classés. En se basant sur la valeur du 5^{ème} percentile, la norme basse du pourcentage de formes typiques est fixée à 23 %. Lorsque le pourcentage de formes typiques est inférieur à ce seuil, on parle de tératozoospermie. La norme haute de l'IAM est fixée à 1,92 (88).

c) Bilan andrologique

Lorsqu'un facteur d'infertilité masculine est confirmé par la réalisation de deux spermogrammes distants d'au moins un à trois mois, il est recommandé que le patient soit reçu en consultation d'andrologie afin d'orienter plus spécifiquement sa prise en charge diagnostique et thérapeutique. Un interrogatoire exhaustif, un examen physique général et scrotal seront conduits ; une échographie scrotale peut être également recommandée ainsi que la réalisation d'un bilan hormonal de base comportant une détermination de la testostérone sérique et de la FSH. Selon les signes cliniques et biologiques, des examens complémentaires peuvent être prescrits : échographie endorectale, bilan hormonal élargi, réalisation d'un caryotype, évaluation des microdélétions du chromosome Y et éventuellement recherche d'une mutation du gène CFTR (58–60).

5. La tératozoospermie

La tératozoospermie est définie par un pourcentage de formes typiques inférieur à 23 % lorsque la morphologie spermatique est évaluée selon la classification de David modifiée.

Deux grands types de tératozoospermie sont à distinguer : la tératozoospermie monomorphe, dans laquelle une seule anomalie morphologique prédomine largement et la tératozoospermie polymorphe pour laquelle la fréquence de toutes les anomalies morphologiques est augmentée de façon non spécifique. Leur conséquence sur la fertilité diffère : la présence d'une anomalie monomorphe peut être synonyme d'impossibilité à concevoir naturellement et avoir un retentissement sur les chances de succès en AMP limitées. L'impact potentiel d'une tératozoospermie polymorphe sur les chances de succès d'une conception *in vivo* ou *in vitro* reste encore discuté.

a) Tératozoospermie monomorphe

La tératozoospermie est dite monomorphe lorsqu'une anomalie ou catégorie d'anomalies est retrouvée de façon majoritaire voire ubiquitaire lors de l'examen de la morphologie spermatique. Grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire et de séquençage génétique, diverses mutations causales ont pu être mises en évidence chez des patients présentant un phénotype morphologique similaire et ainsi orienter vers une étiologie génétique de ces anomalies monomorphes (89–91) . Les phénotypes présentés ci-dessous sont très rares mais doivent être diagnostiqués rapidement car leur présence signe le plus souvent l'impossibilité d'une conception naturelle et impose ainsi le recours à des techniques d'AMP (principalement d'ICSI) voire au don de spermatozoïdes pour certains d'entre eux.

(1) La globozoospermie

La globozoospermie est une forme de tératozoospermie très rare (moins de 0,1 % des hommes infertiles) mais elle est associée à des taux de réussite faibles en technique de FIV-ICSI. Elle se caractérise par la présence de spermatozoïdes à tête ronde et dépourvus d'acrosome, ne pouvant donc ni féconder l'ovocyte par défaut d'adhésion et de pénétration de la zone pellucide ovocytaire ni induire son activation (Schéma 35).

La diminution des chances de succès en ICSI est liée à l'absence ou à la présence insuffisante de la phospholipase C zeta (PLC ζ) normalement contenue dans l'acrosome. Cette phospholipase est spécifique du testicule et est impliquée dans l'activation ovocytaire en permettant une décharge calcique lors de la fécondation.

La globozoospermie peut se présenter sous deux formes : la globozoospermie dite « totale » qui désigne les patients présentant un phénotype homogène avec près de 100 % de spermatozoïdes à tête ronde et la globozoospermie « partielle », caractérisée par une mosaïque de spermatozoïdes normaux et de spermatozoïdes à tête ronde. En pratique, on parle de globozoospermie lorsqu'au minimum 20 à 50 % de spermatozoïdes à tête ronde sont observés au spermocytogramme (92–94).

Les mécanismes responsables de la production de spermatozoïdes globozoospermiques ne sont pas clairement élucidés ; il est évoqué un défaut de fusion et d'attachement des vésicules golgiennes à la membrane nucléaire spermatique ou une dégénérescence précoce de ces dernières. Cette tératozoospermie sévère est fréquemment associée à une diminution de la mobilité spermatique et une oligozoospermie peut également être retrouvée de façon non systématique (95,96).

Chez plus de 70 % des patients présentant une globozoospermie sévère, il a été mis en évidence une altération du gène DPY-19-like 2 (DPY19L2), principalement sous la forme d'une délétion homozygote (89,95–97). DPY19L2 code pour une protéine située au niveau de la membrane nucléaire et acrosomique interne et semble ainsi essentielle à la fixation de l'acrosome au noyau lors de la spermiogenèse. Moins fréquemment, des altérations des gènes Spermatogenesis-Associated Protein 16 (SPATA-16) et Protein Interacting with C Kinase – 1 (PICK-1) peuvent être retrouvées (89,98).

Chez ces patients, les taux de fécondation obtenus en ICSI sont relativement faibles et leur prise en charge peut être améliorée par le recours à des techniques d'IMSI, permettant de repérer à très fort grossissement la présence éventuelle de spermatozoïdes porteurs d'un reliquat acrosomique (99–101). Bien que non autorisées en France, les techniques d'aide à l'activation ovocytaire avec adjonction d'un ionophore calcique au milieu de culture embryonnaire ont également démontré leur effet bénéfique sur les taux de fécondation obtenus en ICSI (96,102).

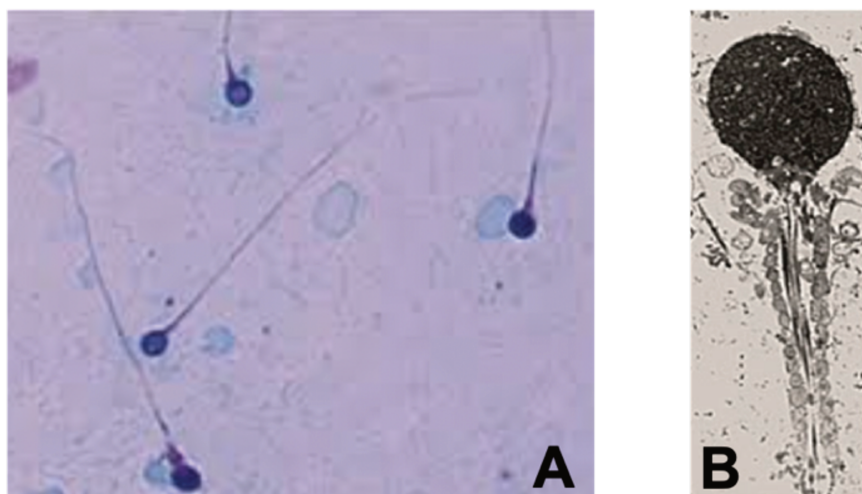


Schéma 35 : Spermatozoïdes globozoospermiques observés
A : en microscopie optique et B : en microscopie électronique

(2) La macrocéphalie

Il s'agit d'une anomalie morphologique rare (moins de 1 % des hommes infertiles) se manifestant par la présence d'une grande proportion de spermatozoïdes macrocéphales et s'associant le plus souvent à d'autres anomalies morphologiques telles qu'un acrosome altéré, une pièce intermédiaire anormale et des flagelles multiples (Schéma 36). Le plus souvent, la macrocéphalie est associée à une oligozoospermie sévère (89) ainsi qu'à une asthénozoospermie et habituellement, les spermatozoïdes concernés présentent des taux très élevés d'aneuploïdies et de polyploïdies, s'expliquant par une mauvaise disjonction chromosomique lors de la méiose spermatique (103,104).

En effet, chez ces patients porteurs d'une grande proportion de spermatozoïdes macrocéphales (plus de 70 %), il est très fréquemment retrouvé une mutation homozygote du gène de l'Aurora Kinase C (AURKC) (89,90,105). Cette dernière est une protéine fortement exprimée au niveau testiculaire, au sein des spermatocytes en division. Elle fait partie du Chromosomal Passenger Complex (CPC) des cellules méiotiques en division dont le rôle principal est de bloquer la division méiotique s'il existe une mauvaise ségrégation chromosomique lors de la métaphase. Ainsi, si l'AURKC est absente ou non fonctionnelle, la division méiotique aboutit malgré une mauvaise ségrégation chromosomique, résultant en la production de cellules germinales aneuploïdes ou polyploïdes (89).

Chez les patients pour lesquels il est mis en évidence une mutation homozygote du gène de l'AURKC, il est contre-indiqué de recourir à une AMP intraconjugale car l'ensemble des spermatozoïdes produits seront aneuploïdes, rendant ainsi impossible tout développement embryonnaire normal (89,106).

Pour les patients ne présentant pas de mutation AURKC et ayant un pourcentage plus faible de spermatozoïdes macrocéphales, le recours à l'ICSI peut être discuté (105). Le cas échéant, une analyse du taux d'aneuploïdies spermatiques par technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH) peut être proposée et permet d'évaluer la faisabilité et les chances de succès de l'ICSI (89).



Schéma 36 : Spermatozoïde macrocéphale avec anomalies morphologiques associées.
D'après Guichaoua et al. (2009)

(3) Spermatozoïdes acéphales ou en « tête d'épingle »

Le syndrome des spermatozoïdes acéphales se caractérise par la présence majoritaire dans l'éjaculat de flagelles dépourvus de tête ainsi que par celle, plus rare, de têtes isolées. Il peut persister une gouttelette cytoplasmique à l'extrémité des flagelles qui peut être confondue avec une tête spermatique de taille très diminuée (Schéma 37). Il est également possible que les spermatozoïdes paraissent indemnes de l'anomalie mais qu'un détachement de la tête et du flagelle survienne lors de leur micromanipulation. Une asthénozoospermie ainsi qu'une oligozoospermie peuvent être associées à ces anomalies morphologiques. Le mécanisme à l'origine de la production des spermatozoïdes acéphales impliquerait un défaut de formation de la pièce connective lors de la spermiogenèse avec défaut d'attachement de la tête au flagelle. Les têtes spermatiques isolées seraient phagocytées de façon prématurée par les cellules de Sertoli, expliquant qu'elles soient retrouvées en faible proportion dans l'éjaculat. (89,105,107) . Grâce à l'emploi de techniques de Whole Exome Sequencing (WES) chez les patients porteurs de ce phénotype, il a pu être mis en évidence plusieurs mutations causales. Ces dernières intéressent principalement le gène de la protéine SUN5, retrouvée au niveau de la jonction tête-flagelle des spermatozoïdes et spermatides en élongation. Des altérations des gènes codant pour les protéines PMFBP1, TSGA10, DNAH6 et CEP112 ont également été mises en évidence. Toutes ces protéines sont impliquées dans l'établissement de la jonction tête-flagelle du spermatozoïde et il est donc légitime de penser ces gènes pourraient être impliqués dans la physiopathologie de ce syndrome ; de plus amples études sont néanmoins nécessaires à la bonne compréhension des mécanismes génétiques et physiopathologiques impliqués dans ce dernier (89,105,108,109).

La plupart des études rapportent un pronostic favorable en ICSI lorsque les quelques spermatozoïdes résiduels présentant une tête et un flagelle sont utilisés, en particulier chez les patients présentant une mutation SUN5 ou PMFBP1 (105,110).

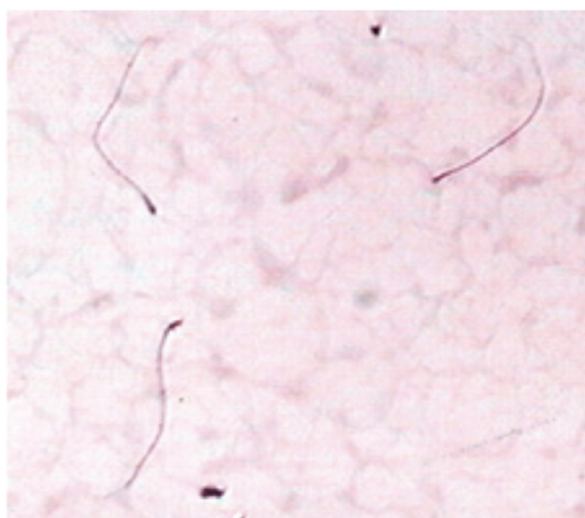


Schéma 37 : Spermatozoïdes acéphales avec présence d'une gouttelette cytoplasmique à l'extrémité flagellaire

(4) Anomalies morphologiques multiples des flagelles spermatiques (AMMF)

Le syndrome des anomalies morphologiques flagellaires multiples (AMMF), anciennement appelé dysplasie de la gaine fibreuse, se caractérise par l'association d'une asthénozoospermie sévère voire d'une akinétozoospermie à une tératozoospermie dite « flagellaire » (flagelles courts, irréguliers, angulés, enroulés ou absents) (Schéma 38). En microscopie électronique, il apparaît une désorganisation de l'ultrastructure axonémale et plusieurs altérations peuvent être observées : absence des bras de dynéine internes, absence de la paire de microtubules centraux (phénotype 9+0), épaissement de la gaine fibreuse, extension anormale des fibres denses, absence de la gaine mitochondriale (89,91,111,112).

L'AMMF est à distinguer de la dyskinésie flagellaire primitive, maladie autosomique récessive, dans laquelle l'ensemble des cellules ciliées de l'organisme sont dysfonctionnelles résultant en un syndrome associant inconstamment : infections respiratoires chroniques, *situs inversus*, troubles de l'audition et infertilité masculine par asthénozoospermie sévère. Durant ces dernières années, de nombreuses mutations causales de l'AMMF ont pu être identifiées, la première d'entre elles étant une mutation du gène DNAH1 codant pour une chaîne lourde des bras internes de dynéine (89,90,111).

Depuis, d'autres gènes candidats ont pu être identifiés tels que les gènes DNAH2, DNAH6 et DNAH17 codant également pour des chaînes lourdes des bras de dynéine. On peut également citer les gènes CFAP 43, 44 et 65 codant pour des protéines associées aux bras de dynéine internes et externes (91).

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de MMAF implique habituellement un recours à l'ICSI en raison de l'asthénozoospermie et les résultats rapportés par différentes équipes ne montrent pas d'impact délétère du MMAF sur les taux de grossesse obtenus (112–114).



Schéma 38 : Spermatozoïdes à flagelles courts et irréguliers

b) La tératozoospermie polymorphe

La tératozoospermie est dite polymorphe lorsque les anomalies retrouvées au spermocytogramme sont hétérogènes et non spécifiques d'une région spermatique en particulier. Son étiologie n'est pas clairement identifiable mais elle est plutôt la résultante d'une combinaison de facteurs environnementaux et de conditions pathologiques et génétiques. En considérant que chez l'homme fertile, une grande proportion des spermatozoïdes produits est de morphologie atypique, il existe vraisemblablement une part physiologique à la production de spermatozoïdes de morphologie anormale (115–117).

Il a néanmoins été rapporté un lien de causalité entre l'exposition à certains facteurs environnementaux délétères pour la spermatogenèse et l'existence d'une tératozoospermie polymorphe :

- Chaleur : une exposition à des sources endogènes (obésité androïde, épisodes fébriles, cryptorchidie) ou exogènes de chaleur (saunas, bains chauds, exposition professionnelle) a démontré un impact sur le pourcentage de formes typiques (118,119). Dans une étude visant à induire une cryptorchidie artificielle à visée contraceptive, il a été mis en évidence une augmentation des spermatozoïdes à tête allongée, amincie et irrégulière ainsi qu'une augmentation de la proportion de spermatozoïdes à flagelle enroulé (120).
- Varicocèle : il est rapporté dans plusieurs études une diminution du pourcentage de formes typiques chez les hommes atteints d'une varicocèle avec notamment une augmentation de la proportion des spermatozoïdes à tête allongée et amincie ainsi que des spermatozoïdes à flagelle enroulé. Ces anomalies sont réversibles après la prise en charge thérapeutique de la varicocèle et sont très probablement liées à la dysrégulation thermique testiculaire existant chez ces patients (121–123).
- Tabac : plusieurs auteurs ont décrit un impact délétère de la consommation tabagique sur la morphologie spermatique qui serait lié au stress oxydatif et à l'inflammation ainsi générés (118,124,125). Un effet synergique négatif du tabac chez les patients présentant une varicocèle a été décrit (126). D'autres études ne rapportent qu'un impact minime du tabagisme sur la morphologie spermatique (127,128).
- Cannabis : des études ont rapporté une altération de la morphologie spermatique chez les utilisateurs de cannabis sans toutefois préciser si une catégorie d'anomalies était plus représentée que les autres (118,127,129,130).
- Alcool : il a été décrit dans plusieurs études une diminution du pourcentage de formes typiques chez les hommes déclarant une consommation quotidienne et importante d'alcool (118,131–134)

- Infections urogénitales et bactériospermies : elles peuvent être associées à une diminution du pourcentage de formes typiques selon le germe considéré. Des effets délétères sur la morphologie spermatique ont été décrits lors de bactériospermies à *C.trachomatis* (135,136), *E.faecalis* (137,138) , *G.vaginalis* (139), *M. hominis* (140,141) et *U.urealyticum* (138). En cas de leucospermie, un effet néfaste des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages peut majorer cette altération de la morphologie spermatique avec notamment une augmentation de la proportion de spermatozoïdes à flagelle enroulé (142,143).
- Expositions chimiques : l'exposition à des solvants organiques tels que l'acétone (144), le trichloréthylène ou le perchloréthylène (145) a démontré un effet péjoratif sur la morphologie spermatique (146). De façon similaire, l'exposition aux pesticides que subissent les travailleurs agricoles en période d'épandage influe négativement sur le pourcentage de formes typiques (147). Une exposition aux biphényles polychlorés peut également diminuer significativement le pourcentage de spermatozoïdes de morphologie typique (148).

6. Impact de la morphologie spermatique sur les chances de succès en FIVc

L'impact de la morphologie des spermatozoïdes sur la fertilité spontanée ainsi que sur les résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation reste toujours vivement débattu. La grande majorité des études disponibles se basent sur une étude de la morphologie spermatique d'après la classification de Krüger et leurs résultats ne sont ainsi pas nécessairement transposables à ceux obtenus avec la classification de David modifiée.

La morphologie spermatique a longtemps été considérée comme le meilleur facteur prédictif des taux de fécondation obtenus en FIVc (74–76,149–159). De récentes études corroborent ces résultats (160–164) et rapportent également un risque majoré d'échec total de fécondation en cas de tératozoospermie (160–162).

Certains auteurs soulignent néanmoins que la présence d'une tératozoospermie, même sévère, ne permet pas de prédire un échec de fécondation ou une paucifécondation car certains couples pour lesquels l'homme présente une tératozoospermie majeure obtiennent des taux de fécondation tout à fait satisfaisants (76,150,153,154,160,165,166).

A l'inverse, plusieurs études récentes ne rapportent pas d'impact de la tératozoospermie sur les taux de fécondation obtenus en FIVc (167–172).

Les données de la littérature ne rapportent en générale aucune corrélation entre la morphologie spermatique et la qualité embryonnaire (173–175) ou avec les taux de grossesse (150,154,157,161,162,164,165,168,169,173,175–177).

Il est important de noter que les études précitées ne se sont pas intéressées aux taux de grossesse cumulés. En effet, bien que la présence d'une tératozoospermie ne semble pas influencer sur la qualité embryonnaire ou les taux de grossesse obtenus en FIVc, il est légitime de penser qu'une diminution des taux de fécondation puisse engendrer une diminution du nombre d'embryons exploitables et ainsi avoir une répercussion sur les taux de grossesse cumulés.

7. Variabilité d'évaluation de la morphologie spermatique

L'évaluation de la morphologie spermatique est sujette à une grande variabilité en raison du manque de standardisation des techniques de coloration employées, de l'existence de plusieurs systèmes de classification et de son caractère subjectif.

La coloration de Papanicolaou constitue la technique de référence pour la préparation des frottis sur lesquels la morphologie spermatique sera évaluée (61). En effet, cette coloration a été validée et évaluée dans le cadre de l'application des critères stricts et il s'agit de la technique permettant la meilleure différenciation visuelle des différentes régions du spermatozoïde (75,78,178,179). Son principal inconvénient réside dans son caractère chronophage puisqu'il faut compter en moyenne deux heures pour sa réalisation.

L'OMS présente ainsi deux autres techniques de coloration alternatives :

- La coloration de Shorr, permettant d'obtenir une bonne corrélation avec la coloration de Papanicolaou concernant le pourcentage de formes typiques. Néanmoins, une faible corrélation a parfois été rapportée concernant le nombre d'anomalies de la PI et de la PP ainsi que la valeur du TZI (61,180)
- Les colorations dites « rapides » (type DiffQuick®) présentent l'avantage d'être bien moins chronophages que la coloration de Papanicolaou (quelques dizaines de secondes). Bien que les pourcentages de formes typiques obtenus soient similaires (181,182), le fond des frottis colorés est plus foncé (183) pouvant diminuer la qualité de lecture. De plus, en raison de différences d'osmolarité des réactifs, les tailles des têtes spermatiques sont plus importantes que celles observées avec la coloration de Papanicolaou (182,184).

Dans le cadre de programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ), plusieurs auteurs rapportent des coefficients de variation (CV) très élevés (de 40 à plus de 80 %) entre les résultats rapportés par les différents centres (185–187). Ces résultats peuvent s'expliquer **(i)** par la multiplicité des techniques de coloration utilisées, **(ii)** par une différence dans l'application des critères d'évaluation de la morphologie, **(iii)** par un manque d'homogénéité dans la formation des opérateurs et **(iv)** par des différences dans leur degré d'expérience (185–189).

B. Objectifs

En dehors du contexte de tératozoospermie monomorphe (d'origine génétique supposée), il n'existe actuellement pas de consensus concernant la valeur pronostique de la morphologie spermatique et de ses indicateurs sur les chances de succès en AMP.

Plus spécifiquement, la morphologie des spermatozoïdes a longtemps été considérée comme le meilleur facteur prédictif des taux de fécondation obtenus en FIVc (75,76,151). Puis, parallèlement à la modification des critères et normes de son évaluation dans les éditions successives du guide de l'OMS, ces résultats ont été largement contredits et les données publiées dans la littérature sont aujourd'hui très discordantes (167,170).

Cette perte apparente du pouvoir prédictif de la morphologie spermatique sur les taux de fécondation et plus généralement sur les résultats de la FIVc peut s'expliquer par un manque de standardisation du spermocytogramme, tant par sa réalisation technique (frottis, coloration) que par son mode d'évaluation (différents systèmes de classification et normes, variabilité inter-opérateur et inter-centre) ainsi que par l'introduction de critères et de normes qui seraient moins adaptés à son évaluation.

En outre, l'examen de la morphologie spermatique est très chronophage et de facto peu rentable.

L'ensemble de ces facteurs conduisent aujourd'hui à questionner la valeur analytique, médico-économique et clinique du spermocytogramme.

La majorité des équipes ayant questionné le rôle de la morphologie spermatique sur les résultats de la FIVc se basent sur son évaluation d'après la classification de Krüger. Comme la plupart des laboratoires de spermologie français utilisent la classification de David modifiée (188) et qu'une faible corrélation entre les deux méthodes a été rapportée dans la littérature (166), il est difficile de transposer les conclusions de ces études internationales à notre pratique clinique.

Le premier objectif de ce travail était de déterminer si dans notre centre, la morphologie des spermatozoïdes évaluée par la classification de David modifiée était associée de façon indépendante et significative à la survenue d'une paucifécondation ou d'un échec total de fécondation en FIVc. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés à l'association entre différents indicateurs de la morphologie spermatique (pourcentage de formes typiques, IAM, nombre total d'anomalies par classe) et la survenue d'une paucifécondation ou d'un échec total de fécondation. Nous avons dans un second temps étudié l'association entre ces mêmes indicateurs avec les taux de grossesses et de naissances vivantes par transfert et les taux de grossesses cumulées.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Population étudiée

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique dans laquelle ont été inclus 888 cycles de FIVc réalisés entre le 06/01/2015 et le 30 /04/2019 au laboratoire de biologie de la reproduction du CHU de Lille (Institut de Biologie de la Reproduction – Hôpital Jeanne de Flandre – Lille). Pour chaque couple, seule la première tentative de FIVc était incluse. Les critères d'exclusion concernaient les tentatives réalisées avec don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes), spermatozoïdes autoconservés ou extraits chirurgicalement.

B. Extraction des données

Les données des tentatives ont été extraites depuis le logiciel spécialisé du centre d'AMP (JFiv®). Dans un second temps, les résultats des spermogrammes réalisés au sein du laboratoire de spermologie diagnostique (Institut de Biologie de la Reproduction – Hôpital Calmette – Lille) ont été extraits du même logiciel et recoupés avec les données de chaque tentative à l'aide du logiciel R (R Core Team 2017). Dans le cas où le patient avait réalisé plusieurs spermogrammes, les résultats retenus étaient ceux de l'examen réalisé à la date la plus proche de celle de la tentative (après ou avant celle-ci).

C. Réalisation du spermogramme

L'évaluation du volume, de la numération et de la mobilité spermatique ont été réalisées d'après les recommandations du guide de l'OMS 2010 (64). En vue de la réalisation du spermocytogramme, des frottis obtenus par étalement de 10 µL d'échantillon de sperme ont été colorés par la technique de Shorr telle que décrite dans le guide de l'OMS 2010 (64). Cent spermatozoïdes ont été analysés selon la classification de David modifiée à l'aide d'un compteur à entrées multiples (Spermascore®). L'IAM et le nombre total d'anomalies de chaque classe étaient ensuite calculés.

D. Bilan féminin d'infertilité

Chaque patiente avait préalablement bénéficié d'un bilan hormonal et d'une échographie pelvienne dans le service de gynécologie-endocrinienne du CHU de Lille. Le bilan hormonal était réalisé entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle et comprenait au minimum un dosage d'estradiol, de FSH, de LH et d'hormone antimüllérienne (AMH). L'évaluation de la perméabilité tubaire était réalisée le plus souvent par hystérosalpingographie.

E. Hyperstimulation ovarienne contrôlée et ponction ovocytaire

L'hyperstimulation ovarienne contrôlée était conduite par administration de gonadotrophines humaines purifiées ou recombinantes. Des agonistes ou antagonistes de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) étaient employés afin d'empêcher la production endogène d'hormone lutéinisante (LH). Chaque protocole de traitement avait été élaboré de façon adaptée aux caractéristiques de la patiente (âge, IMC, réserve ovarienne) par son médecin gynécologue référent. Des contrôles échographiques et biologiques (estradiol, LH, progestérone) étaient réalisés pendant la stimulation et lorsqu'au moins 3 follicules avaient atteint une taille suffisante (17-18 mm) avec une concordance des dosages hormonaux, le déclenchement de l'ovulation était réalisé par injection d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) recombinante ou par agoniste de la GnRH. La ponction ovocytaire échoguidée était réalisée 36 heures après le déclenchement.

F. Recueil et préparation de sperme en vue de la FIVc

Le jour de la ponction ovocytaire, l'échantillon de sperme était recueilli par masturbation au laboratoire, après un délai d'abstinence recommandé de 2 à 7 jours.

La préparation du sperme était réalisée 30 minutes à 1 heure après le recueil sous une hotte à flux laminaire. Les spermatozoïdes étaient sélectionnés par gradient de densité 3 couches (Puresperm 90/70/50®, Nidacon) et centrifugation. Dans un premier temps, 1,5 mL de sperme étaient déposés sur le gradient puis le prélèvement était centrifugé à 1400 tours/minute pendant 20 min. Le surnageant était ensuite éliminé puis un rinçage était effectué par ajout volume à volume de Ferticult® Hepes (Fertipro). Le prélèvement était à nouveau centrifugé à 1400 tours/minute pendant 10 min. Enfin, le culot obtenu après cette étape de rinçage était repris dans 1 mL de Ferticult® Hepes (Fertipro).

G. Fécondation In Vitro

L'insémination était réalisée le jour de la ponction (J0) entre 13h et 14h dans des boîtes de culture avec microgouttes de 40 µL de milieu Global® (Cooper Surgical) recouvertes d'huile minérale (Oil for Embryo Culture®, Fujifilm - Irvine Scientific). Les manipulations des gamètes se faisaient sous hotte à flux laminaire. Environ 5000 spermatozoïdes mobiles étaient déposés dans chaque goutte avec contrôle visuel sous loupe binoculaire. Les ovocytes étaient ensuite placés individuellement dans chaque goutte et la boîte de culture était remise à l'étuve.

H. Evaluation de la fécondation

Dix-huit à vingt heures après l'insémination (J1), les complexes cumulo-ovocytaires étaient décoronisés mécaniquement à l'aide d'un stripper. Les ovocytes décoronisés étaient ensuite déposés dans une seconde boîte de culture (Global® - Cooper Surgical) recouverte d'huile minérale (Oil for Embryo Culture®, Fujifilm - Irvine Scientific), rincés dans une goutte centrale puis répartis de façon individuelle dans chaque goutte. Puis, chaque ovocyte était observé au microscope inversé à platine chauffante (37°C) par un binôme d'opérateurs et une fécondation normale était notée lorsque 2 pronuclei étaient observés.

Plus en détail, pour chaque ovocyte, les résultats suivants pouvaient être notés :

- Présence de 2 pronuclei (2 PN) = zygote (Z) = ovocyte fécondé
- Présence d'un pronuclei (1PN)
- Présence de plus de 2 pronuclei (xPN)
- Présence de 2 globules polaires (2GP)
- Présence d'un globulaire polaire (1GP)
- Ovocyte immature de stade métaphase 1 (M1)
- Ovocyte immature de stade vésicule germinale (VG)
- Ovocyte lysé

I. Culture embryonnaire et stratégie de transfert

La qualité embryonnaire était évaluée au 2^{ème} ou 3^{ème} jour (J2 ou J3) de culture par un binôme d'opérateurs selon la classification consensus des biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation de l'œuf (BLEFCO) (190).

La stratégie du centre était de privilégier la culture courte et le transfert embryonnaire à un stade précoce (J2 ou J3). Les embryons surnuméraires non transférés étaient congelés au stade clivé s'ils étaient de qualité satisfaisante. Avant 2019, les embryons étaient conservés par technique de congélation lente puis par technique de vitrification au-delà de cette date.

Le choix des embryons à transférer était laissé à l'appréciation du biologiste ; les embryons issus d'un clivage précoce, de cinétique normale (4 ou 5 cellules à J2, 7 ou 8 cellules à J3) de grade 1 (moins de 10 % de fragmentation) étaient classiquement privilégiés.

Les mêmes embryons étaient à privilégier pour la congélation avec possibilité de discuter au cas par cas l'élargissement des critères de congélation aux embryons de grade 2 (10 à 50 % de fragmentation) ou ceux de grade 1 dont la cinétique de développement était accélérée ou retardée.

Une culture prolongée jusqu'au 5^{ème} ou 6^{ème} jour (J5 ou J6) était décidée pour les autres embryons. La qualité embryonnaire était alors réévaluée et si un blastocyste de qualité satisfaisante s'était formé il pouvait être transféré (à J5, si aucun transfert n'avait été réalisé à J2 ou J3) ou bien vitrifié (à J5 ou J6).

La qualité embryonnaire à J5 ou J6 était évaluée selon la classification de Gardner et Schoolcraft (191). Conformément aux pratiques du centre, les blastocystes du stade B3 à B6 et de bouton embryonnaire de grade A à C avec un trophoctoderme de grade A ou B étaient éligibles au transfert ou à la vitrification.

Les décisions définitives de transfert, de congélation et de mise en culture prolongée étaient prises par l'équipe clinico-biologique en fonction de la qualité embryonnaire et des éléments cliniques. Le choix du nombre d'embryons transférés se faisait au cas par cas en concertation avec le couple, le biologiste et le gynécologue.

J. Transfert et grossesse

Le transfert embryonnaire était réalisé sous contrôle échographique à l'aide d'un cathéter souple (Elliocath®, Ellios Bio Tek Paris) adapté à une seringue. Un soutien de phase lutéale par progestérone administrée par voie orale ou vaginale était systématiquement débuté dès le soir de la POV et maintenu jusqu'à 8 semaines d'aménorrhée en cas de grossesse.

Quinze jours après la date théorique de début de grossesse (soit le jour de la FIV), un dosage quantitatif plasmatique de bêta-hCG était réalisé et une grossesse débutante était définie par un taux de bêta-hCG supérieur à 100 UI/L. Lorsqu'une grossesse était avérée, une échographie précoce à 7-8 semaines d'aménorrhée permettait de conclure à l'évolutivité de cette dernière (présence d'une activité cardiaque embryonnaire) et de déterminer le nombre de sacs gestationnels.

K. Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés étaient les suivants :

- Caractéristiques épidémiologiques : âge féminin et masculin, Indice de Masse Corporelle (IMC) féminin et masculin, consommation tabagique féminine et masculine, durée d'infertilité du couple, type d'infertilité
- Indications de recours à la PMA chez la femme : présence ou non d'une altération tubaire, d'une endométriose, d'une dysovulation (dont syndrome des ovaires polykystiques)
- Caractéristiques du spermogramme : nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat, mobilité progressive, pourcentage de formes typiques, IAM, nombre total d'anomalies de la tête, nombre total d'anomalies de la pièce intermédiaire, nombre total d'anomalies de la pièce principale, détail de chaque sous-catégorie d'anomalies, délai entre la réalisation du dernier spermogramme et la tentative de FIVc
- Caractéristiques des tentatives : dose totale de FSH reçue, nombre d'ovocytes inséminés, mobilité des spermatozoïdes inséminés (après gradient)
- Résultats des tentatives : taux de fécondation, taux de grossesse par transfert, taux de naissances vivantes par transfert et taux de grossesses cumulées

Le taux de fécondation (TF) était calculé en rapportant le nombre d'ovocytes présentant 2PN au nombre d'ovocytes estimés fécondables à J1 soit :

$$TF = \frac{\text{Ovocytes à 2 PN (Z)}}{\text{Ovocytes inséminés} - \text{Ovocytes immatures à J1 (M1 + VG)} - \text{Ovocytes lysés}}$$

Un TF inférieur à 50 % était considéré comme une paucifécondation et un échec total de fécondation correspondait à un TF de 0 %.

Une grossesse clinique était définie par la présence d'un embryon avec activité cardiaque lors de l'échographie précoce à 7-8 SA.

Pour les grossesses cumulées, étaient comptabilisées toutes les grossesses évolutives étant survenues soit à la suite d'un transfert frais soit d'un transfert d'embryon(s) ayant été congelé(s) lors de la tentative étudiée.

L. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non normale. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons des variables qualitatives ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi2. Les comparaisons des variables quantitatives ont été réalisées à l'aide d'un test de Wilcoxon en cas de distribution non normale de la variable et par un test de Student lorsqu'une distribution normale était respectée.

Les recherches des facteurs associés aux paucifécondations, aux échecs totaux de fécondation, à la survenue d'une grossesse après transfert, à la survenue d'une naissance vivante après transfert et à la survenue d'une grossesse à l'issue du cycle de FIV ont été réalisées à l'aide d'un modèle de régression logistique univariée. L'hypothèse de log-linéarité a été testée pour les variables quantitatives. En cas d'hypothèse non vérifiée, les variables ont été découpées selon les quartiles.

Dans le but de construire un modèle multivarié à partir de facteurs de confusion prédéfinis et des facteurs significativement associés aux paucifécondations, aux échecs totaux de fécondation, à la survenue d'une grossesse après transfert, à la survenue d'une naissance vivante après transfert et à la survenue d'une grossesse à l'issue du cycle de FIV, la colinéarité entre les facteurs a été vérifiée à l'aide du facteur d'inflation de la variance (VIF). Une colinéarité ayant été retrouvée entre les facteurs candidats au modèle multivarié, deux modèles de régression logistique multivariée ont alors été construits pour chaque événement d'intérêt : un premier modèle à partir du pourcentage de formes typiques et de l'IAM, et un second modèle à partir du nombre total d'anomalies de la tête, du nombre d'anomalies de la PI et du nombre d'anomalies de la PP.

Concernant les paucifécondations, les échecs totaux de fécondation et les grossesses cumulées les modèles ont été ajustés selon : l'âge de la femme et de l'homme, l'IMC de la femme, le statut tabagique de la femme, la durée d'infertilité, l'existence ou non d'une infertilité tubaire, d'une endométriose, d'une dysovulation, du nombre total de spermatozoïdes par éjaculat et de la mobilité progressive lors du spermogramme, de la dose totale de FSH reçue, du nombre d'ovocytes inséminés et de la mobilité progressive des spermatozoïdes inséminés (après gradient).

Pour les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes par transfert, le nombre d'embryon(s) transféré(s) a été ajouté aux autres facteurs précités.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (R Core Team 2017).

III. RÉSULTATS

Nous avons inclus 888 premiers cycles de FIVc sur la période du 06/01/2015 au 30/04/2019. Pour 15 cycles, aucun ovocyte mature n'a été obtenu et les couples concernés ont donc été exclus de l'étude. Au total, 873 premiers cycles ont pu être étudiés.

A. Caractéristiques de la population

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Age femme ¹ Moyenne +/- DS		33.2 +/- 4.56
Age homme ² Moyenne +/- DS		35.4 +/- 6.0
IMC femme ³ Moyenne +/- DS		24.1 +/- 4.52
IMC homme ⁴ Moyenne +/- DS		25.7 +/- 4.1
Tabagisme femme ⁵	Oui	113/814 (13.9%)
	Non	701/814 (86.1%)
Tabagisme homme ⁶	Oui	259/602 (43.0%)
	Non	343/602 (57.0%)
Type d'infertilité ⁷	Primaire	743/846 (87.8%)
	Secondaire	103/846 (12.2%)
Durée d'infertilité ⁸ Moyenne +/- DS		4.15 +/- 2.7
Endométriose ⁹	Oui	249/873 (28.5%)
	Non	624/873 (71.5%)
Infertilité tubaire ¹⁰	Oui	198/873 (22.7%)
	Non	675/873 (77.3%)
Dysovulation ¹¹	Oui	116/873 (13.3%)
	Non	757/873 (86.7%)
Nombre de spermatozoïdes par éjaculat (spermogramme) ¹² , Médiane (IIQ)		195.0 (97.9; 346.6)
Mobilité progressive (spermogramme) ¹³ Moyenne +/- DS		50.1% +/- 12.7%

¹ Pas de données manquantes ; ² Pas de données manquantes ; ³ Données manquantes = 64

⁴ Données manquantes = 223 ; ⁵ Données manquantes = 59 ; ⁶ Données manquantes = 271

⁷ Données manquantes = 27 ; ⁸ Données manquantes = 11 ; ⁹ Pas de données manquantes

¹⁰ Pas de données manquantes ; ¹¹ Pas de données manquantes ; ¹² Données manquantes = 4 ;

¹³ Pas de données manquantes

B. Délai entre la réalisation du spermogramme et jour de la tentative

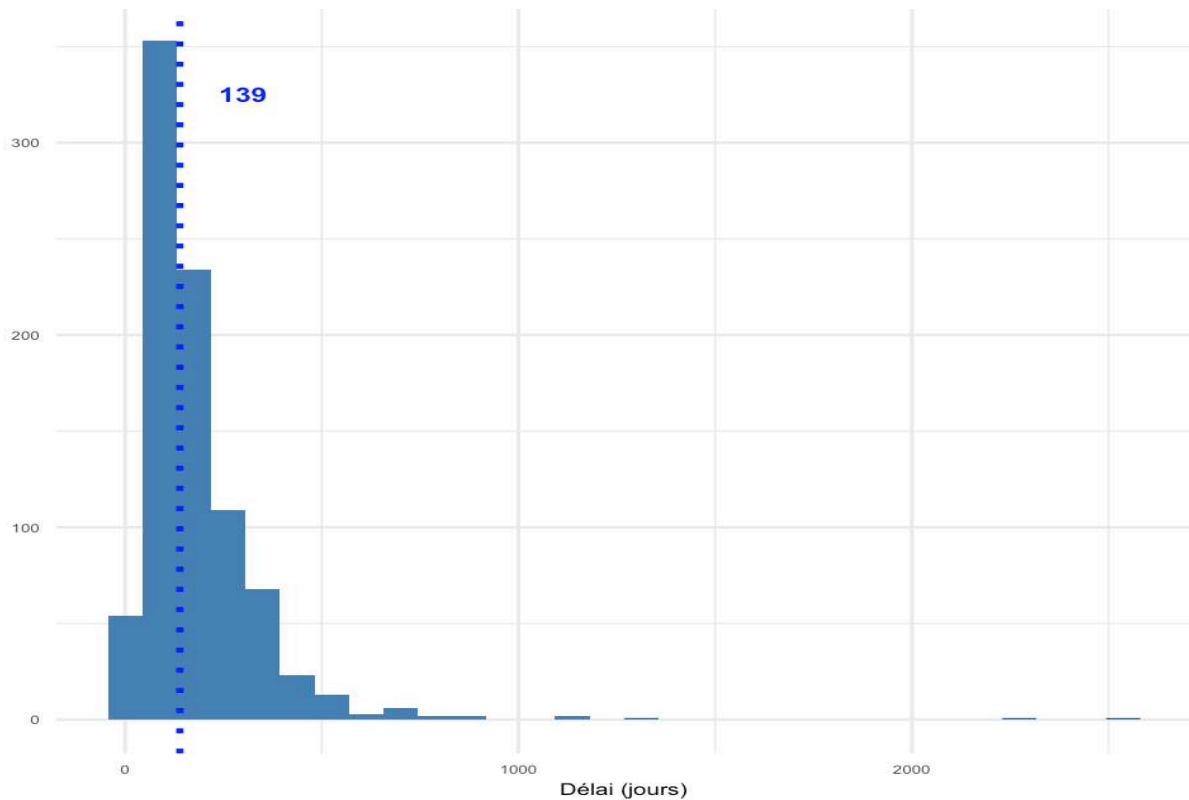


Schéma 39 : Délai en jours entre la réalisation du spermogramme et le jour de la tentative
La ligne pointillée correspond à la médiane.

C. Détail des anomalies du spermocytogramme

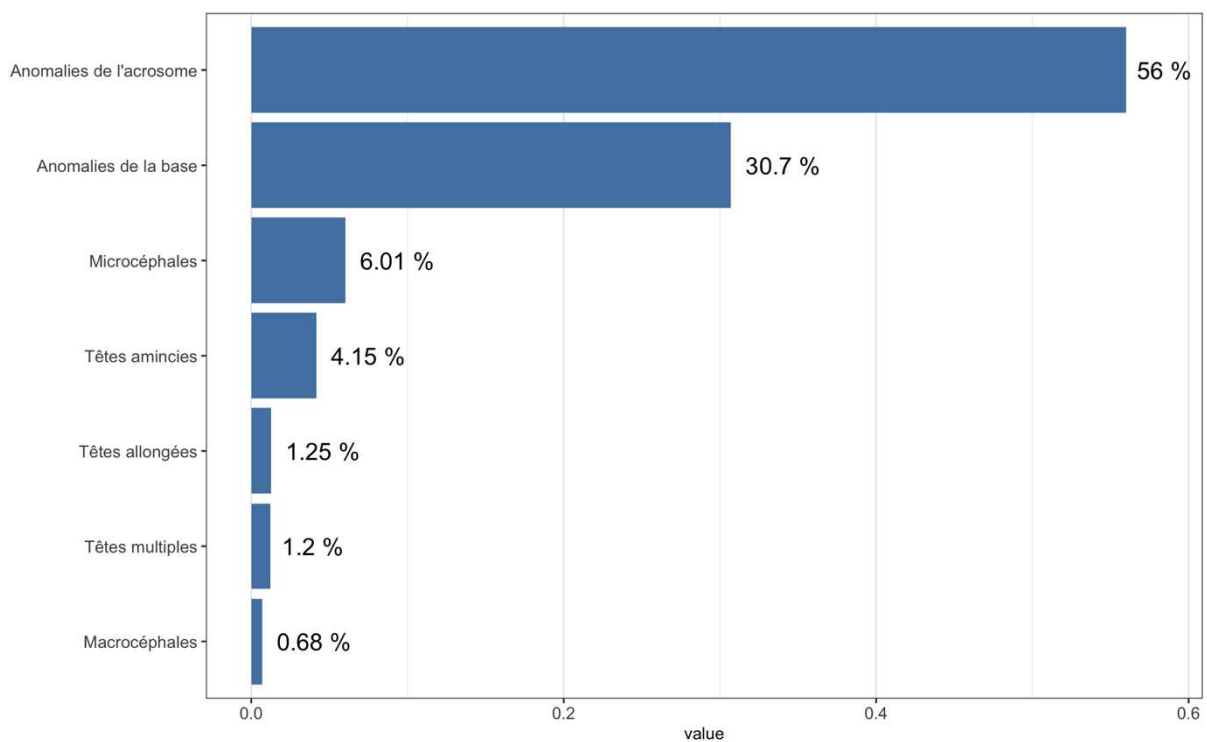


Schéma 40 : Proportion des différentes sous-anomalies de la tête

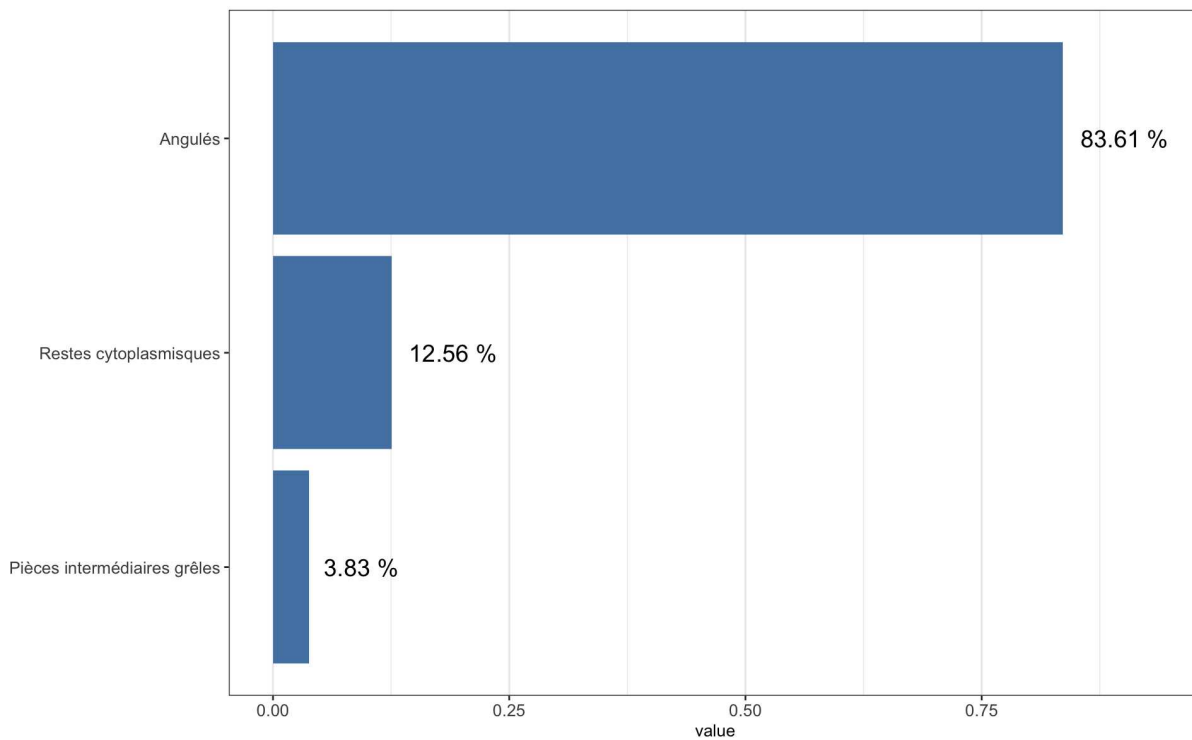


Schéma 41 : Proportion des différentes sous-anomalies de la pièce intermédiaire

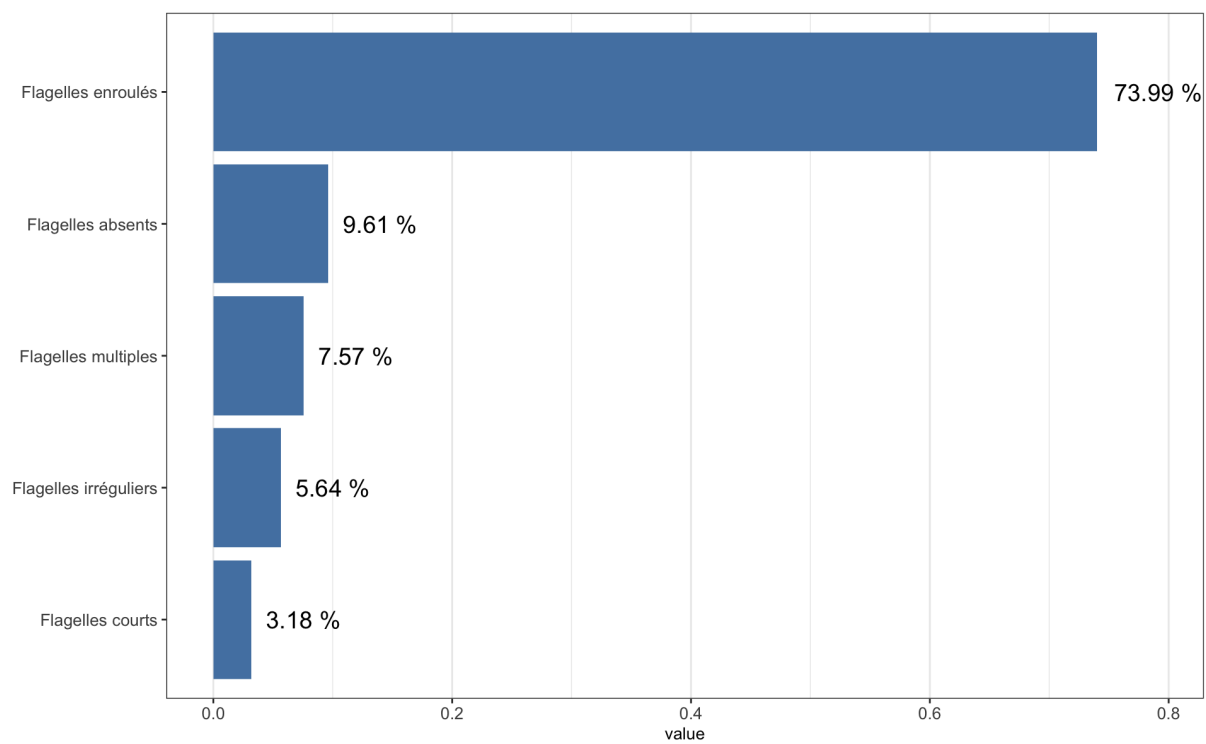


Schéma 42 : Proportion des différentes sous-anomalies de la pièce principale

D. Caractéristiques de la tentative

Tableau 2 : Caractéristiques de la tentative

Dose totale de FSH reçue ¹ (UI) Médiane (IIQ)		2250 (1650 ; 3600)
Type de déclenchement ²	Agoniste GnRH	33/852 (3,9%)
	hCG	819/852 (96.1%)
Nombre d'ovocytes inséminés ³ Médiane (IIQ)		8 (5 ; 12)
Mobilité progressive spermatozoïdes inséminés ⁴ , Médiane (IIQ)		90% (80% ; 90%)
Taux de fécondation ⁵ , Médiane (IIQ)		80 % (50% ; 100%)
Nombre d'embryons obtenus ⁶ Médiane (IIQ)		4 (2 ; 7)
Nombre d'embryons transférés par transfert ⁷	1	303/663 (45.7%)
	2	360/663 (54.3%)
Nombre d'embryons congelés ⁸ médiane (IIQ)		0 (0 ; 3)

¹ Données manquantes = 7 ; ² Données manquantes = 21 ; ³ Pas de données manquantes ;

⁴ Pas de données manquantes ; ⁵ Pas de données manquantes ; ⁶ Pas de données manquantes ;

⁷ Pas de données manquantes ; ⁸ Pas de données manquantes

E. Association entre morphologie spermatique et paucifécondations

1. Caractéristiques générales et caractéristiques de la tentative

Tableau 3 : Caractéristiques générales et de la tentative selon la survenue ou non d'une paucifécondation

		Fécondation satisfaisante N = 695	Paucifécondation N = 178	p-value
Age femme ¹ Moyenne +/- DS		33.2 +/- 4.5	33.1 +/- 4.7	0.92
Age homme ² Moyenne +/- DS		35.4 +/- 5.9	35.5 +/- 6.4	0.85
IMC femme ³ Moyenne +/- DS		24.0 +/- 4.5	24.6 +/- 4.7	0.11
IMC homme ⁴ Moyenne +/- DS		25.7 +/- 4.2	25.6 +/- 4.0	0.94
Tabagisme femme ⁵	Oui	89/642 (13.9%)	24/172 (14.0%)	1
	Non	553/642 (86.1%)	89/172 (86.0%)	
Tabagisme homme ⁶	Oui	202/472 (42.8%)	57/130 (43.8%)	0.91
	Non	270/472 (57.2%)	73/130 (56.2%)	
Type d'infertilité ⁷	Primaire	591/672 (88.0%)	152/174 (87.4%)	0.93
	Secondaire	81/672 (12.0%)	22/174 (12.6%)	
Durée d'infertilité ⁸ Moyenne +/- DS		4.1 +/- 2.6	4.3 +/- 2.7	0.38
Endométriose ⁹	Oui	206/695 (29.6%)	43/178 (24,1%)	0.19
	Non	489/695 (70.4%)	135/178 (75.9 %)	
Infertilité tubaire ¹⁰	Oui	160/695 (23.0%)	38/178 (21.3%)	0.7
	Non	535/695 (77.0%)	140/178 (78.7%)	
Dysovulation ¹¹	Oui	99/695 (14.2%)	17/178 (9.6%)	0.13
	Non	596/695 (85.8%)	161/178 (90.4%)	
Nombre de spermatozoïdes par éjaculat (spermogramme) ¹² , Médiane (IIQ)		209.2 (111.3 ; 370.3)	157.4 (81.3 ; 251.1)	< 0.001
Mobilité progressive (spermogramme) ¹³ Moyenne +/- DS		50.7% +/- 12.5%	47.8% +/- 13.3%	0.007
Dose totale de FSH reçue ¹⁴ (UI) Médiane (IIQ)		2250 (1619 ;3600)	2437.5 (1650 ;4012.5)	0.21
Déclenchement ¹⁵	Agoniste GnRH	30/677 (4.4%)	3/175 (1.7%)	0.15
	hCG	647/677 (95.6%)	172/175 (98.3%)	
Nombre d'ovocytes inséminés ¹⁶ Médiane (IIQ)		8 (5 ; 12)	7 (5 ; 11)	0.18
Mobilité progressive spermatozoïdes inséminés ¹⁷ , Médiane (IIQ)		90% (80% ; 90%)	80% (75% ; 90%)	< 0.001

¹ Pas de données manquantes ; ² Pas de données manquantes ; ³ Données manquantes = 64

⁴ Données manquantes = 223 ; ⁵ Données manquantes = 59 ; ⁶ Données manquantes = 271

⁷ Données manquantes = 27 ; ⁸ Données manquantes = 11 ; ⁹ Pas de données manquantes

¹⁰ Pas de données manquantes ; ¹¹ Pas de données manquantes ; ¹² Données manquantes = 4 ;

¹³ Pas de données manquantes ; ¹⁴ Données manquantes = 7 ; ¹⁵ Données manquantes = 21 ;

¹⁶ Pas de données manquantes ; ¹⁷ Pas de données manquantes

2. Analyses univariées

Tableau 4 : Facteurs de risque de paucifécondation, analyses univariées

		Fécondation satisfaisante N = 695	Paucifécondation N = 178	OR (IC 95 %)	p-value
Formes typiques (%) Moyenne +/- DS		35.0 +/- 13.8	28.4 +/- 12.8	1.45 (1.28 ; 1.66)¹	< 0.001
IAM ² Moyenne +/- DS		1.7 +/- 0.2	1.8 +/- 0.2	1.61 (1.35 ; 1.93)³	< 0.001
Nombre d'anomalies de la tête ⁴ , Moyenne +/- DS		79.9 +/- 25.0	93.8 +/- 25.4	1.54 (1.35 ; 1.77)⁵	< 0.001
Nombre d'anomalies de la PI ⁶	≤ 12	163/684 (23.8%)	25/175 (14.3%)	Ref.	
	13-17	180/684 (26.3%)	54/175 (30.9%)	1.96 (1.17 ; 3.33)⁷	0.01
	18-22	173/684 (25.3%)	38/175 (21.7%)	1.43 (0.83 ; 2.5)	0.20
	≥ 23	168/684 (24.6%)	58/175 (33.1%)	2.25 (1.36 ; 3.82)⁷	0.002
Nombre d'anomalies de la PP ⁸	≤ 7	194/684 (28.4%)	38/175 (21.7%)	Ref.	
	8-11	160/684 (23.4%)	43/175 (24.6%)	1.37 (0.85 ; 2.23)	0.20
	12-17	168/684 (24.6%)	36/175 (20.6%)	1.09 (0.66 ; 1.80)	0.725
	≥ 18	162/684 (23.7%)	58/175 (33.1%)	1.83 (1.16 ; 2.91)⁹	0.01

¹ Par diminution de 10 %

² Données manquantes = 13

³ Par augmentation de 0.2

⁴ Données manquantes = 14

⁵ Par augmentation de 20

⁶ Données manquantes = 14

⁷ Par comparaison à la valeur de référence (Ref.)

⁸ Données manquantes = 14

⁹ Par comparaison à la valeur de référence (Ref.)

Les odds ratios ont été calculés pour les paucifécondations vs. les fécondations satisfaisantes.

3. Analyses multivariées

Les deux modèles multivariés ont été réalisés sur les 774 observations complètes. Les odds ratios ont été calculés pour les paucifécondations vs les fécondations satisfaisantes. Le modèle a été ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis : l'âge de la femme, l'âge de l'homme, l'IMC de la femme, le statut tabagique de la femme, les indications de recours à la PMA chez la femme (infertilité tubaire, endométriose, dysovulation), la durée d'infertilité, la dose totale de FSH reçue, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs lors du spermogramme, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés (après gradient) et le nombre d'ovocytes inséminés.

Le modèle n'a pas pu être ajusté au statut tabagique de l'homme ni à l'IMC de l'homme en raison d'un nombre trop important de données manquantes (271 et 223 respectivement).

Tableau 5 : Facteurs de risque de paucifécondation, analyse multivariée (1^{er} modèle)

	OR (IC 95%)	p-value
Formes typiques (%)	1.24 (1.04 ; 1.48)¹	0.02
IAM	1.19 (0.95 ; 1.50)	0.13

¹ Par diminution de 10%

Tableau 6 : Facteurs de risque de paucifécondation, analyse multivariée (2^{ème} modèle)

	OR (IC 95%)	p-value
Nombre total d'anomalies de la tête	1.37 (1.17 ; 1.62)¹	<0.001
Nombre total d'anomalies de la PI		
≤12	Ref.	0.17
13-17	1.47 (0.84 ; 2.61)	
18-22	0.83 (0.46 ; 1.53)	
≥ 23	1.06 (0.58 ; 1.96)	
Nombre total d'anomalies de la PP		
≤ 7	Ref.	0.72
8-11	1.14 (0.67 ; 1.95)	
12-17	0.89 (0.51 ; 1.55)	
≥ 18	1.17 (0.68 ; 2.03)	

¹ Par augmentation de 20

F. Association entre morphologie spermatique et échec total de fécondation

1. Caractéristiques générales et caractéristiques de la tentative

Tableau 7 : Caractéristiques générales et de la tentative selon la survenue ou non d'un échec total de fécondation

		Fécondation N = 784	Echec total de fécondation N = 89	p-value
Age femme ¹ Moyenne +/- DS		33.1 +/- 4.5	33.4 +/- 4.8	0.59
Age homme ² Moyenne +/- DS		35.3 +/- 5.9	36.7 +/- 6.9	0.06
IMC femme ³ Moyenne +/- DS		24.0 +/- 4.4	25.2 +/- 5.1	0.03
IMC homme ⁴ Moyenne +/- DS		25.6 +/- 4.2	25.9 +/- 3.8	0.58
Tabagisme femme ⁵	Oui	99/728 (13.6%)	14/86 (16.3%)	0.60
	Non	629/728 (86.4%)	72/86 (83.7%)	
Tabagisme homme ⁶	Oui	231/536 (43.1%)	28/66 (42.4%)	1
	Non	305/536 (56.9%)	38/66 (57.6%)	
Type d'infertilité ⁷	Primaire	669/760 (88.0%)	74/86 (86.0%)	0.72
	Secondaire	91/760 (12.0%)	12/86 (14.0 %)	
Durée d'infertilité ⁸ (ans) Moyenne +/- DS		4.1 +/- 2.6	4.8 +/- 3.0	0.03
Endométriose ⁹	Oui	230/784 (29.3%)	19/89 (21,3%)	0.16
	Non	554/784 (70.7%)	70/89 (78.7 %)	
Infertilité tubaire ¹⁰	Oui	181/784 (23.1%)	17/89 (19.1%)	0.47
	Non	603/784 (76.9%)	72/89 (80.9%)	
Dysovulation ¹¹	Oui	110/784 (14.0%)	6/89 (6.7%)	0.08
	Non	674/784 (86.0%)	83/89 (93.3%)	
Nombre de spermatozoïdes par éjaculat (spermogramme) ¹² , Médiane (IIQ)		199.5 (102.3 ; 354.8)	154.9 (88 ; 251.1)	0.01
Mobilité progressive (spermogramme) ¹³ Moyenne +/- DS		50.5% +/- 12.6%	46.7% +/- 13.6%	0.01
Dose totale de FSH reçue ¹⁴ (UI) Médiane (IIQ)		2250 (1625 ; 3500)	3000 (1650 ; 4200)	0.03
Déclenchement	Agoniste GnRH	32/763 (4.2%)	1/89 (1.1%)	0.26
	hCG	731/763 (95.8%)	88/89 (98.9%)	
Nombre d'ovocytes inséminés ¹⁶ Médiane (IIQ)		8 (5 ; 12)	6 (3 ; 10)	< 0.001
Mobilité progressive spermatozoïdes inséminés ¹⁷ , Médiane (IIQ)		90% (80% ; 90%)	80% (70% ; 90%)	< 0.001

¹ Pas de données manquantes ; ² Pas de données manquantes ; ³ Données manquantes = 64

⁴ Données manquantes = 223 ; ⁵ Données manquantes = 59 ; ⁶ Données manquantes = 271

⁷ Données manquantes = 27 ; ⁸ Données manquantes = 11 ; ⁹ Pas de données manquantes

¹⁰ Pas de données manquantes ; ¹¹ Pas de données manquantes ; ¹² Données manquantes = 4 ;

¹³ Pas de données manquantes ; ¹⁴ Données manquantes = 7 ; ¹⁵ Données manquantes = 21 ;

¹⁶ Pas de données manquantes ; ¹⁷ Pas de données manquantes

2. Analyses univariées

Tableau 8: Facteurs de risque d'échec total de fécondation, analyses univariées

		Fécondation N = 784	Échec total de fécondation N = 89	OR (IC 95 %)	p-value
Formes typiques (%) Moyenne +/- DS		34.4 +/- 13.8	27.7 +/- 12.98	1.46 (1.23 ; 1.75)¹	< 0.001
IAM ² Moyenne +/- DS		1.7 +/- 0.2	1.8 +/- 0.2	1.72 (1.38 ; 2.16)³	< 0.001
Nombre d'anomalies de la tête ⁴ , Moyenne +/- DS		81.2 +/- 25.1	95.9 +/- 26.9	1.56 (1.31 ; 1.86)⁵	< 0.001
Nombre d'anomalies de la PI ⁶	≤ 12	179/771 (23.2%)	9/88 (10.2%)	Ref.	
	13-17	205/771 (26.6%)	29/88 (33.0%)	2.81 (1.34 ; 6.45)⁷	0.008
	18-22	192/771 (24.9%)	19/88 (21.6%)	1.97 (0.89 ; 4.67)	0.10
	≥ 23	195/771 (25.3%)	31/88 (35.2%)	3.16 (1.52 ; 7.22)⁷	0.003
Nombre d'anomalies de la PP ⁸	≤ 7	221/771 (28.7%)	11/88 (12.5%)	Ref.	
	8-11	180/771 (23.3%)	23/88 (26.1%)	2.57 (1.25 ; 5.61)	0.01
	12-17	178/771 (23.1%)	26/88 (29.5%)	2.93 (1.45 ; 6.34)	0.004
	≥ 18	192/771 (24.9%)	28/88 (31.8%)	2.93 (1.46 ; 6.29)⁹	0.003

¹ Par diminution de 10 %

² Données manquantes = 13

³ Par augmentation de 0.2

⁴ Données manquantes = 14

⁵ Par augmentation de 20

⁶ Données manquantes = 14

⁷ Par comparaison à la valeur de référence (Ref.)

⁸ Données manquantes = 14

⁹ Par comparaison à la valeur de référence (Ref.)

Les odds ratios ont été calculés pour les échecs totaux de fécondation vs. la fécondation d'au moins un ovocyte.

3. Analyses multivariées

Les deux modèles multivariés ont été réalisés sur les 774 observations complètes. Les odds ratios ont été calculés pour les échecs totaux de fécondation vs les tentatives avec au moins un ovocyte fécondé. Le modèle a été ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis : l'âge de la femme, l'âge de l'homme, l'IMC de la femme, le statut tabagique de la femme, les indications de recours à la PMA chez la femme (infertilité tubaire, endométriose, dysovulation), la durée d'infertilité, la dose totale de FSH reçue, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés (après gradient) et le nombre d'ovocytes inséminés.

Le modèle n'a pas pu être ajusté au statut tabagique de l'homme ni à l'IMC de l'homme en raison d'un nombre trop important de données manquantes (271 et 223 respectivement).

Tableau 9 : Facteurs de risque d'échec total de fécondation, analyse multivariée (1er modèle)

	OR (IC 95%)	<i>p</i> -value
Formes typiques (%)	1.17 (0.91 ; 1.50)	0.22
IAM	1.39 (1.03 ; 1.88)¹	0.03

¹ Par augmentation de 0.2

Tableau 10 : Facteurs de risque d'échec total de fécondation, analyse multivariée (2^{ème} modèle)

	OR (IC 95%)	<i>p</i> -value
Nombre total d'anomalies de la tête	1.34 (1.08 ; 1.68)¹	0.008
Nombre total d'anomalies de la PI		
≤12	Ref.	0.32
13-17	2.01 (0.89 ; 4.89)	
18-22	1.22 (0.50 ; 3.10)	
≥ 23	1.48 (0.62 ; 3.77)	
Nombre total d'anomalies de la PP		
≤ 7	Ref.	0.09
8-11	2.60 (1.14 ; 6.33)	
12-17	2.72 (1.20 ; 6.65)	
≥ 18	1.93 (0.83 ; 4.83)	

¹ Par augmentation de 20

G. Association entre morphologie spermatique et taux de grossesse par transfert

Sur les 873 cycles inclus, 663 ont pu aboutir au transfert d'au moins un embryon et 210 couples n'ont pas pu bénéficier de transfert d'embryon. Pour 59 de ces couples, il a été possible de congeler au moins un embryon (cycles de freeze-all). Ces couples ont été exclus des analyses portant sur les taux de grossesses et de naissances vivantes par transfert. Sur les 663 couples ayant pu bénéficier d'un transfert d'embryon(s), 205 grossesses cliniques ont été obtenues.

1. Caractéristiques générales

Tableau 11 : Caractéristiques générales selon la survenue ou non d'une grossesse clinique à l'issue du transfert embryonnaire

		Pas de grossesse N = 458	Grossesse clinique N = 205	p-value
Age femme ¹ Moyenne +/- DS		33.7 +/- 4.6	32.2 +/- 4.3	< 0.001
Age homme ² Moyenne +/- DS		35.8 +/- 5.8	34.2 +/- 6.1	0.001
IMC femme ³ Moyenne +/- DS		24.2 +/- 4.5	23.2 +/- 3.9	0.004
IMC homme ⁴ Moyenne +/- DS		25.6 +/- 4.1	25.4 +/- 3.9	0.5
Tabagisme femme ⁵	Oui	56/422 (13.3%)	29/191 (15.2%)	0.6
	Non	366/422 (86.7%)	162/191 (84.8%)	
Tabagisme homme ⁶	Oui	136/313 (43.5%)	65/141 (46.1%)	0.67
	Non	177/313 (56.5%)	76/141 (53.9%)	
Type d'infertilité ⁷	Primaire	394/443 (88.9%)	173/201 (86.1%)	0.36
	Secondaire	49/443 (11.1%)	28/201 (13.9%)	
Durée d'infertilité ⁸ Moyenne +/- DS		4.1 +/- 2.6	3.8 +/- 2.5	0.18
Endométriose ⁹	Oui	126/458 (27.5%)	75/205 (36.6%)	0.02
	Non	332/458 (72.5%)	130/205 (63.4 %)	
Tubaire ¹⁰	Oui	115/458 (25.1%)	40/205 (19.5%)	0.14
	Non	343/458 (74.9%)	165/205 (80.5%)	
Dysovulation ¹¹	Oui	54/458 (11.8%)	29/205 (14.1%)	0.47
	Non	404/458 (88.2%)	176/205 (85.9%)	
Nombre de spermatozoïdes par éjaculat (spermogramme) ¹² , Médiane (IIQ)		198.4 (99.7 ; 351)	220.8 (115.3 ; 376.6)	0.26
Mobilité progressive (spermogramme) ¹³ Moyenne +/- DS		50.7% +/- 12.9%	49.4% +/- 12.2%	0.22

¹ Pas de données manquantes ; ² Pas de données manquantes ; ³ Données manquantes = 54

⁴ Données manquantes = 167 ; ⁵ Données manquantes = 50 ; ⁶ Données manquantes = 209

⁷ Données manquantes = 19 ; ⁸ Données manquantes = 8 ; ⁹ Pas de données manquantes

¹⁰ Pas de données manquantes ; ¹¹ Pas de données manquantes ; ¹² Données manquantes = 2

¹³ Pas de données manquantes

2. Caractéristiques de la tentative

Tableau 12 : Caractéristiques de la tentative selon la survenue ou non d'une grossesse clinique à l'issue du transfert embryonnaire

		Pas de grossesse N = 458	Grossesse clinique N = 205	p-value
Dose totale de FSH reçue ¹ (UI) Médiane (IIQ)		2400 (1650 ; 3750)	2025 (1500 ; 3150)	0.006
Nombre d'ovocytes inséminés ² Médiane (IIQ)		7 (5 ; 12)	9 (6 ; 12)	0.02
Mobilité progressive spermatozoïdes inséminés ³ , Médiane (IIQ)		90% (80% ; 90%)	90% (80% ; 90%)	0.34
Taux de fécondation ⁴ , Médiane (IIQ)		80 % (66.7% ; 100%)	84.6% (66.7% ; 100%)	0.18
Nombre d'embryons obtenus ⁵ Médiane (IIQ)		4 (2 ; 7)	5 (3 ; 7)	0.004
Nombre d'embryons transférés ⁶	1	222/458 (48.5%)	81/205 (39.5%)	0.04
	2	236/458 (51.5%)	124/205 (60.5%)	

¹ Données manquantes = 6 ; ² Pas de données manquantes ; ³ Pas de données manquantes ;

⁴ Pas de données manquantes ; ⁵ Pas de données manquantes ; ⁶ Pas de données manquantes

3. Analyses univariées

Tableau 13 : Association entre paramètres de la morphologie spermatique et survenue d'une grossesse clinique à l'issue du transfert embryonnaire, analyses univariées

		Pas de grossesse N = 458	Grossesse clinique N = 205	OR (IC 95 %)	p-value
Formes typiques (%) Moyenne +/- DS		34.2 +/- 13.9	34.7 +/- 13.7	0.98 (0.87 ; 1.1)	0.68
IAM ¹ Moyenne +/- DS		1.7 +/- 0.2	1.7 +/- 0.2	0.88 (0.73 ; 1.05)	0.16
Nombre d'anomalies de la tête ² , Moyenne +/- DS		81.7 +/- 26.1	78.9 +/- 22.9	0.92 (0.80 ; 1.05)	0.2
Nombre d'anomalies de la PI ³	≤ 12	104/451 (23.1%)	50/201 (24.9%)	Ref.	
	13-17	122/451 (27.1%)	55/201 (27.4%)	0.94 (0.59 ; 1.49)	0.79
	18-22	107/451 (23.7%)	53/201 (26.4%)	1.03 (0.64 ; 1.65)	0.90
	≥ 23	118/451 (26.2%)	43/201 (21.4%)	0.76 (0.46 ; 1.23)	0.26
Nombre d'anomalies de la PP ⁴	≤ 7	131/451 (29.0%)	55/201 (27.4%)	Ref.	
	8-11	92/451 (20.4%)	52/201 (25.9%)	1.35 (0.85 ; 2.14)	0.21
	12-17	106/451 (23.5%)	49/201 (24.4%)	1.1 (0.70 ; 1.75)	0.68
	≥ 18	122/451 (27.1%)	45/201 (22.4%)	0.88 (0.55 ; 1.40)	0.59

¹ Données manquantes = 10 ; ² Données manquantes = 11 ; ³ Données manquantes = 11 ;

⁴ Données manquantes = 11

Les odds ratios ont été calculés pour l'obtention d'une grossesse clinique vs. l'absence de grossesse clinique à l'issue du transfert embryonnaire.

4. Analyses multivariées

Les deux modèles multivariés ont été réalisés sur les 579 observations complètes. Les odds ratios ont été calculés pour la survenue d'une grossesse clinique après transfert embryonnaire vs l'absence de survenue d'une grossesse à l'issue du transfert. Le modèle a été ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis : l'âge de la femme, l'âge de l'homme, l'IMC de la femme, le statut tabagique de la femme, les indications de recours à la PMA chez la femme (infertilité tubaire, endométriose, dysovulation), la durée d'infertilité, la dose totale de FSH reçue, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés (après gradient), le nombre d'ovocytes inséminés ainsi que le nombre d'embryon(s) transféré(s).

Le modèle n'a pas pu être ajusté au statut tabagique de l'homme ni à l'IMC de l'homme en raison d'un nombre trop important de données manquantes (209 et 167 respectivement).

Tableau 14 : Facteurs associés à la survenue d'une grossesse clinique après transfert, analyse multivariée (1^{er} modèle)

	OR (IC 95%)	p-value
Formes typiques (%)	0.93 (0.79 ; 1.11)	0.44
IAM	0.87 (0.68 ; 1.12)	0.29

Tableau 15 : Facteurs associés à la survenue d'une grossesse clinique après transfert, analyse multivariée (2^{ème} modèle)

	OR (IC 95%)	p-value
Nombre total d'anomalies de la tête	0.86 (0.72 ; 1.02)	0.08
Nombre total d'anomalies de la PI		
≤12	Ref.	0.78
13-17	0.83 (0.48 ; 1.43)	
18-22	0.99 (0.57 ; 1.72)	
≥ 23	0.79 (0.43 ; 1.45)	
Nombre total d'anomalies de la PP		
≤ 7	Ref.	0.37
8-11	1.38 (0.81 ; 2.33)	
12-17	1.32 (0.77 ; 2.26)	
≥ 18	0.92 (0.52 ; 1.62)	

H. Association entre morphologie spermatique et taux de naissance par transfert
 Parmi les 205 grossesses cliniques obtenues à la suite du transfert d'embryon(s) frais, 197 d'entre elles ont abouti à la naissance d'au moins un enfant vivant et 8 d'entre elles à une fausse-couche tardive (> 14 semaines d'aménorrhée).

1. Caractéristiques générales

Tableau 16 : Caractéristiques générales selon la survenue ou non d'une naissance vivante à l'issue du transfert embryonnaire

		Pas de naissance N = 466	Naissance vivante N = 197	p-value
Age femme ¹ Moyenne +/- DS		33.7 +/- 4.6	32.2 +/- 4.3	< 0.001
Age homme ² Moyenne +/- DS		35.8 +/- 5.9	34.2 +/- 6.0	< 0.001
IMC femme ³ Moyenne +/- DS		24.2 +/- 4.5	23.1 +/- 3.8	0.002
IMC homme ⁴ Moyenne +/- DS		25.6 +/- 4.1	25.5 +/- 3.9	0.73
Tabagisme femme ⁵	Oui	57/429 (13.3%)	28/184 (15.2%)	0.61
	Non	372/429 (86.7%)	156/184 (84.8%)	
Tabagisme homme ⁶	Oui	139/320 (43.4%)	62/134 (46.3%)	0.65
	Non	181/320 (56.6%)	72/134 (53.7%)	
Type d'infertilité ⁷	Primaire	400/451 (88.7%)	167/193 (86.5%)	0.52
	Secondaire	51/451 (11.3%)	26/193 (13.5%)	
Durée d'infertilité ⁸ Moyenne +/- DS		4.1 +/- 2.6	3.8 +/- 2.4	0.17
Endométriose ⁹	Oui	129/466 (27.7%)	72/197 (36.5%)	0.03
	Non	337/466 (72.3%)	125/197 (63.5%)	
Tubaire ¹⁰	Oui	117/466 (25.1%)	38/197 (19.3%)	0.13
	Non	349/466 (74.9%)	159/197 (80.7%)	
Dysovulation ¹¹	Oui	56/466 (12.0%)	27/197 (13.7%)	0.64
	Non	410/466 (88.0%)	170/197 (86.3%)	
Nombre de spermatozoïdes par éjaculat (spermogramme) ¹² , Médiane (IIQ)		198.4 (100.5 ; 346.0)	218.4 (114.2 ; 377)	0.32
Mobilité progressive (spermogramme) ¹³ Moyenne +/- DS		50.7% +/- 12.9%	49.3% +/- 12.2%	0.20

¹ Pas de données manquantes ; ² Pas de données manquantes ; ³ Données manquantes = 54

⁴ Données manquantes = 167 ; ⁵ Données manquantes = 50 ; ⁶ Données manquantes = 209

⁷ Données manquantes = 19 ; ⁸ Données manquantes = 8 ; ⁹ Pas de données manquantes

¹⁰ Pas de données manquantes ; ¹¹ Pas de données manquantes ; ¹² Données manquantes = 2

¹³ Pas de données manquantes

2. Caractéristiques de la tentative

Tableau 17 : Caractéristiques de la tentative selon la survenue ou non d'une naissance vivante à l'issue du transfert embryonnaire

		Pas de naissance N = 466	Naissance vivante N = 197	p-value
Dose totale de FSH reçue ¹ (UI) Médiane (IIQ)		2400 (1650 ; 3750)	2025 (1500 ; 3150)	0.009
Nombre d'ovocytes inséminés ² Médiane (IIQ)		7 (5 ; 12)	9 (6 ; 12)	0.03
Mobilité progressive spermatozoïdes inséminés ³ , Médiane (IIQ)		90% (80% ; 90%)	90% (80% ; 90%)	0.23
Taux de fécondation ⁴ , Médiane (IIQ)		80.0 % (66.7% ; 100%)	85.7% (66.7% ; 100%)	0.11
Nombre d'embryons obtenus ⁵ Médiane (IIQ)		4 (2 ; 7)	5 (3 ; 7)	0.002
Nombre d'embryon(s) transféré(s) ⁶	1	223/466 (47.9%)	80/197 (40.6%)	0.1
	2	243/466 (52.1%)	117/197 (59.4%)	

¹ Données manquantes = 6 ; ² Pas de données manquantes ; ³ Pas de données manquantes ;

⁴ Pas de données manquantes ; ⁵ Pas de données manquantes ; ⁶ Pas de données manquantes

3. Analyses univariées

Tableau 18 : Association entre paramètres de la morphologie spermatique et survenue d'une naissance vivante, analyses univariées

		Pas de naissance N = 466	Naissance vivante N = 197	OR (IC 95 %)	p-value
Formes typiques (%) Moyenne +/- DS		34.2 +/- 13.9	34.8 +/- 13.9	0.97 (0.86 ; 1.1)	0.65
IAM ¹ Moyenne +/- DS		1.7 +/- 0.2	1.7 +/- 0.2	0.89 (0.74 ; 1.07)	0.23
Nombre d'anomalies de la tête ² , Moyenne +/- DS		81.8 +/- 26.0	78.7 +/- 23.0	0.91 (0.79 ; 1.04)	0.15
Nombre d'anomalies de la PI ³	≤ 12	107/459 (23.3%)	47/193 (24.4%)	Ref.	
	13-17	127/459 (27.7%)	50/193 (25.9%)	0.90 (0.56 ; 1.44)	0.65
	18-22	107/459 (23.3%)	53/193 (27.5%)	1.13 (0.70 ; 1.82)	0.62
	≥ 23	118/459 (25.7%)	43/193 (22.3%)	0.76 (0.46 ; 1.23)	0.45
Nombre d'anomalies de la PP ⁴	≤ 7	134/459 (29.2%)	52/193 (26.9%)	Ref.	
	8-11	95/459 (20.7%)	49/193 (25.4%)	1.35 (0.85 ; 2.14)	0.21
	12-17	107/459 (23.3%)	48/193 (24.9%)	1.1 (0.70 ; 1.75)	0.68
	≥ 18	123/459 (26.8%)	44/193 (22.8%)	0.83 (0.51 ; 1.35)	0.59

¹ Données manquantes = 10 ; ² Données manquantes = 11 ; ³ Données manquantes = 11

⁴ Données manquantes = 11

Les odds ratios ont été calculés pour l'obtention d'une naissance vivante vs. l'absence de naissance vivante à l'issue du transfert embryonnaire.

4. Analyses multivariées

Les deux modèles multivariés ont été réalisés sur les 579 observations complètes. Les odds ratios ont été calculés pour la survenue d'une grossesse clinique après transfert embryonnaire vs l'absence de survenue d'une grossesse à l'issue du transfert. Le modèle a été ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis : l'âge de la femme, l'âge de l'homme, l'IMC de la femme, le statut tabagique de la femme, les indications de recours à la PMA chez la femme (infertilité tubaire, endométriose, dysovulation), la durée d'infertilité, la dose totale de FSH reçue, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés (après gradient), le nombre d'ovocytes inséminés ainsi que le nombre d'embryon(s) transféré(s).

Le modèle n'a pas pu être ajusté au statut tabagique de l'homme ni à l'IMC de l'homme en raison d'un nombre trop important de données manquantes (209 et 167 respectivement).

Tableau 19 : Facteurs associés à la survenue d'une naissance vivante après transfert, analyse multivariée (1^{er} modèle)

	OR (IC 95%)	<i>p-value</i>
Formes typiques (%)	0.91 (0.77 ; 1.08)	0.30
IAM	0.91 (0.71 ; 1.17)	0.47

Tableau 20 : Facteurs associés à la survenue d'une naissance vivante après transfert, analyse multivariée (2^{ème} modèle)

	OR (IC 95%)	<i>p-value</i>
Nombre total d'anomalies de la tête ¹	0.83 (0.69 ; 0.98)	0.03
Nombre total d'anomalies de la PI		
≤12	Ref.	0.67
13-17	0.80 (0.46 ; 1.40)	
18-22	1.11 (0.63 ; 1.93)	
≥ 23	0.90 (0.49 ; 1.66)	
Nombre total d'anomalies de la PP		
≤ 7	Ref.	0.45
8-11	1.35 (0.79 ; 2.30)	
12-17	1.39 (0.81 ; 2.38)	
≥ 18	0.99 (0.56 ; 1.76)	

¹ Par diminution de 20

I. Association entre morphologie spermatique et taux de grossesses cumulées

Le nombre de grossesses obtenues était de 318 pour les 873 cycles analysés : 205 ont été obtenues à l'issue d'un transfert d'embryon(s) frais et 113 à l'issue d'un transfert d'embryon(s) ayant été congelé lors de la tentative. Au total, 35,5 % des grossesses obtenues étaient issues d'un transfert d'embryon(s) congelé(s).

1. Caractéristiques de la population

Tableau 21 : Caractéristiques générales selon la survenue ou non d'une grossesse clinique à l'issue du cycle de FIV

		Pas de grossesse N = 555	Grossesse N = 318	p-value
Age femme ¹ Moyenne +/- DS		33.8 +/- 4.7	32.1 +/- 4.1	< 0.001
Age homme ² Moyenne +/- DS		36.0 +/- 6.0	34.5 +/- 5.9	< 0.001
IMC femme ³ Moyenne +/- DS		24.4 +/- 4.8	23.5 +/- 4.0	0.002
IMC homme ⁴ Moyenne +/- DS		25.8 +/- 4.2	25.4 +/- 4.0	0.26
Tabagisme femme ⁵	Oui	73/519 (14.1%)	40/295 (13.6%)	0.92
	Non	446/519 (85.9%)	255/295 (86.4%)	
Tabagisme homme ⁶	Oui	162/383 (42.3%)	97/219 (44.3%)	0.70
	Non	221/383 (57.7%)	122/219 (55.7%)	
Type d'infertilité ⁷	Primaire	470/536 (87.7%)	273/310 (88.1%)	0.96
	Secondaire	66/536 (12.3%)	37/310 (11.9%)	
Durée d'infertilité ⁸ (ans) Moyenne +/- DS		4.3 +/- 2.8	3.9 +/- 2.4	0.08
Endométriose ⁹	Oui	144/555 (25.9%)	105/318 (33.0%)	0.03
	Non	411/555 (74.1%)	213/318 (67.0%)	
Tubaire ¹⁰	Oui	130/555 (23.4%)	68/318 (21.4%)	0.54
	Non	425/555 (76.6%)	250/318 (78.6%)	
Dysovulation ¹¹	Oui	59/555 (10.6%)	57/318 (17.9%)	0.003
	Non	496/555 (89.4%)	261/318 (82.1%)	
Nombre de spermatozoïdes par éjaculat (spermogramme) ¹² , Médiane (IIQ)		183.9 (93.2 ; 332.9)	214.3 (110.4 ; 370.7)	0.11
Mobilité progressive (spermogramme) ¹³ Moyenne +/- DS		49.9% +/- 13.1%	50.6% +/- 12.0%	0.38

¹ Pas de données manquantes ; ² Pas de données manquantes ; ³ Données manquantes = 64

⁴ Données manquantes = 223 ; ⁵ Données manquantes = 59 ; ⁶ Données manquantes = 271

⁷ Données manquantes = 27 ; ⁸ Données manquantes = 11 ; ⁹ Pas de données manquantes

¹⁰ Pas de données manquantes ; ¹¹ Pas de données manquantes ; ¹² Données manquantes = 4

¹³ Pas de données manquantes

2. Caractéristiques de la tentative

Tableau 22 : Caractéristiques de la tentative selon la survenue ou non d'une grossesse clinique à l'issue du cycle de FIV

		Pas de grossesse N = 555	Grossesse N = 318	<i>p-value</i>
Dose totale de FSH reçue ¹ (UI) Médiane (IIQ)		2475 (1650 ; 4088)	1875 (1500 ; 2963)	< 0.001
Déclenchement ²	Agoniste GnRH	19/541 (3.5%)	14/311 (4.5%)	0.59
	hCG	522/541 (96.5%)	297/311 (95.5 %)	
Nombre d'ovocytes inséminés ³ Médiane (IIQ)		7 (4 ; 10)	10 (7 ; 13)	< 0.001
Mobilité progressive spermatozoïdes inséminés ⁴ , Médiane (IIQ)		90% (80% ; 90%)	90% (80% ; 90%)	0.24
Taux de fécondation ⁵ , Médiane (IIQ)		75.0 % (33.3% ; 100%)	85.7% (67.3% ; 100%)	< 0.001
Nombre d'embryons obtenus ⁶ Médiane (IIQ)		3 (1 ; 5)	6 (4 ; 9)	< 0.001
Nombre d'embryons congelés ⁷ Médiane (IIQ)		0 (0 ; 1)	2 (1 ; 5)	< 0.001

¹ Données manquantes = 7 ; ² Données manquantes = 21 ; ³ Pas de données manquantes ;

⁴ Pas de données manquantes ; ⁵ Pas de données manquantes ; ⁶ Pas de données manquantes ;

⁷ Pas de données manquantes

3. Analyses univariées

Tableau 23 : Association entre paramètres de la morphologie spermatique et obtention d'une grossesse par cycle de FIV, analyses univariées

		Pas de grossesse N = 555	Grossesse N = 318	OR (IC 95 %)	p-value
Formes typiques (%) Moyenne +/- DS		32.9 +/- 14.0	35.2 +/- 13.3	0.89 (0.80 ;0.97)¹	0.02
IAM ² Moyenne +/- DS		1.7 +/- 0.2	1.7 +/- 0.2	0.75 (0.64 ;0.87)³	< 0.001
Nombre d'anomalies de la tête ⁴ , Moyenne +/- DS		84.8 +/- 27.1	79.0 +/- 22.5	0.83 (0.75 ;0.93)⁵	0.001
Nombre d'anomalies de la PI ⁶	≤ 12	110/547 (20.1%)	78/312 (25.0%)	Ref.	
	13-17	148/547 (27.1%)	86/312 (27.6%)	0.82 (0.55 ;1.21)	0.32
	18-22	133/547 (24.3%)	78/312 (25.0%)	0.83 (0.55 ;1.24)	0.36
	≥ 23	156/547 (28.5%)	70/312 (22.4%)	0.63 (0.42 ;0.95)⁷	0.03
Nombre d'anomalies de la PP ⁸	≤ 7	142/547 (26.0%)	90/312 (28.8%)	Ref.	
	8-11	118/547 (21.6%)	85/312 (27.2%)	1.14 (0.77 ;1.67)	0.51
	12-17	127/547 (23.2%)	77/312 (24.7%)	0.96 (0.65 ;1.40)	0.82
	≥ 18	160/547 (29.3%)	60/312 (19.2%)	0.59 (0.40 ;0.88)⁹	0.01

¹ Par diminution de 10

² Données manquantes = 13 (7 vs 6)

³ Par augmentation de 0.2

⁴ Données manquantes = 14 (8 vs 6)

⁵ Par augmentation de 20

⁶ Données manquantes = 14 (8 vs 6)

⁷ Par comparaison à la valeur de référence (Ref.)

⁸ Données manquantes = 14 (8 vs 6)

⁹ Par comparaison à la valeur de référence (Ref.)

Les odds ratios ont été calculés pour l'obtention d'une grossesse à l'issue du cycle vs. l'absence d'obtention d'une grossesse.

4. Analyses multivariées

Les deux modèles multivariés ont été réalisés sur les 774 observations complètes. Les odds ratios ont été calculés pour l'obtention d'une grossesse à l'issue du cycle de FIV vs l'absence de grossesse à l'issue du cycle de FIV. Le modèle a été ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis : l'âge de la femme, l'âge de l'homme, l'IMC de la femme, le statut tabagique de la femme, les indications de recours à la PMA chez la femme (infertilité tubaire, endométriose, dysovulation), la durée d'infertilité, la dose totale de FSH reçue, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs inséminés (après gradient) et le nombre d'ovocytes inséminés.

Le modèle n'a pas pu être ajusté au statut tabagique de l'homme ni à l'IMC de l'homme en raison d'un nombre trop important de données manquantes (271 et 223 respectivement).

Tableau 24 : Association entre morphologie spermatique et survenue d'une grossesse à l'issue d'un cycle de FIV, analyse multivariée (1er modèle)

	OR (IC 95%)	p-value
Formes typiques (%)	0.98 (0.84 ; 1.13)	0.74
IAM	0.74 (0.60 ; 0.92)¹	0.006

¹ Par augmentation de 0.2

Tableau 25 : Association entre morphologie spermatique et survenue d'une grossesse à l'issue d'un cycle de FIV, analyse multivariée (2ème modèle)

	OR (IC 95%)	p-value
Nombre total d'anomalies de la tête	0.84 (0.72 ; 0.96)¹	0.015
Nombre total d'anomalies de la PI		
≤12	Ref.	0.94
13-17	0.87 (0.54 ; 1.38)	
18-22	0.94 (0.58 ; 1.52)	
≥ 23	0.89 (0.53 ; 1.48)	
Nombre total d'anomalies de la PP		
≤ 7	Ref.	0.16
8-11	1.11 (0.71 ; 1.72)	
12-17	1.12 (0.71 ; 1.76)	
≥ 18	0.68 (0.41 ; 1.11)	

¹ Par augmentation de 20

IV. DISCUSSION

Ce travail avait pour objectif de déterminer si les différents indicateurs de la morphologie spermatique évaluée selon la classification de David modifiée étaient associés aux résultats obtenus en FIVc dans notre centre.

Les données de la littérature sont discordantes et bien qu'autrefois considérée comme le meilleur facteur prédictif de réussite en FIVc (74,75), la morphologie spermatique est aujourd'hui un paramètre dont l'utilité clinico-biologique est très contestée (167,170). Néanmoins, de nombreux auteurs n'étudient pas le rôle de la morphologie spermatique de façon indépendante des autres paramètres spermatiques (153,160,161,165,175), ce qui peut constituer un biais important aux résultats publiés.

Bien que parfois contradictoires, les données de la littérature font principalement état d'une association entre morphologie spermatique et taux de fécondation (74,75,150,151,153,155). Ainsi, dans cette étude, nous avons en premier lieu étudié si les différents indicateurs de la morphologie spermatique étaient associés à la survenue de paucifécondations ou d'échecs totaux de fécondation. Une paucifécondation était définie comme un taux de fécondation inférieur à 50 % et correspondait au seuil fixé dans notre centre pour conclure à une fécondation décevante pouvant motiver le recours à l'ICSI si un nouveau cycle de FIV était envisagé pour le couple. Le modèle multivarié était ajusté sur les paramètres connus comme pouvant influencer les résultats d'une tentative de FIVc tels que l'âge, l'IMC et le statut tabagique de la femme, l'âge de l'homme, les facteurs d'infertilité féminine, la dose totale de FSH reçue, les paramètres spermatiques, la durée d'infertilité et le nombre d'ovocytes inséminés (192–195). Il apparaissait qu'une diminution de 10 % des formes typiques et qu'une augmentation de 20 des anomalies de la tête augmentaient de façon significative et indépendante le risque de survenue d'une paucifécondation de 24 % et 37 % respectivement (Tableaux 5 et 6). L'IAM n'était pas associé de façon significative et indépendante au risque de survenue d'une paucifécondation (Tableau 5). Nous avons également mis en évidence qu'une augmentation de 0.2 de l'IAM et de 20 des anomalies de la tête augmentaient de façon significative et indépendante le risque de survenue d'un échec total de fécondation (39 et 34 % respectivement) (Tableaux 9 et 10). Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association entre le pourcentage de formes typiques et la survenue d'un échec total de fécondation (Tableau 9).

Ces résultats vont à l'encontre de ceux présentés par Blanchard et al. (166) qui ne rapportaient pas de corrélation entre le pourcentage de formes typiques évalué selon la classification de David et les taux de fécondation obtenus en FIV mais corroborent ceux de Marnet et al. (196) qui rapportaient une corrélation entre pourcentage de formes typiques et taux de fécondation. Ces deux études n'avaient en revanche pas étudié l'effet du pourcentage de formes typiques de façon indépendante des autres paramètres spermatiques comme cela a pu être réalisé dans ce travail.

Bien qu'il ait été démontré dans la littérature qu'une augmentation de l'IAM était associée à une diminution de la probabilité de survenue d'une grossesse *in vivo* (84,197) , aucune donnée n'est à ce jour disponible concernant la relation entre l'IAM et les taux de fécondation obtenus en FIVc. Dans ce travail, nous démontrons de façon inédite une association statistiquement significative et indépendante de l'IAM avec le risque de survenue d'un échec total de fécondation.

Aziz et al. (81) ont également mis en évidence une différence significative du pourcentage de formes typiques et du SDI entre un groupe d'hommes dont la tentative de FIV avait abouti à la fécondation d'au moins un ovocyte et ceux dont elle s'était soldée d'un échec de fécondation. Ils ont démontré que le SDI était le meilleur facteur prédictif de survenue d'un échec de fécondation (AUC = 0.875) avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 72 % lorsque la valeur seuil de 1.6 était choisie. Le SDI est un indicateur se basant sur l'évaluation de la morphologie selon la classification de Krüger et se rapporte au nombre total de spermatozoïdes analysés et non au nombre total de spermatozoïdes de morphologie atypique. Bien que nos résultats aillent dans le sens d'un intérêt des index d'anomalies dans la prévision du risque d'échec total de fécondation, les deux études restent peu comparables en raison des facteurs précités.

Les autres données de la littérature concernant l'impact du pourcentage de formes typiques sur les taux de fécondation se basent sur la classification de Krüger, les rendant ainsi difficilement transposables aux résultats présentés dans cette étude. En effet, la corrélation des résultats obtenus selon les deux méthodes peut être médiocre. Blanchard et al. (166) ont étudié la corrélation entre les taux de fécondation obtenus en FIVc et la morphologie spermatique évaluée (i) manuellement à l'aide de la classification de David modifiée et (ii) de façon automatisée à l'aide d'un système de Computer-Aided Sperm Analysis (CASA) en appliquant les critères stricts (CASA-SC). La corrélation entre les deux techniques était très faible puisque 50 % des patients n'étaient pas classés dans le même groupe (térazoospermie / normal) selon la méthode utilisée. Le recours à un système de CASA peut néanmoins constituer un biais à cette étude.

Dans ce travail, nous n'avons en revanche pas mis en évidence d'association entre les différents indicateurs de la morphologie spermatique avec les taux de grossesse par transfert après ajustement selon le nombre d'embryon(s) transféré(s) et les autres facteurs de confusion prédéfinis (Tableaux 14 et 15). Ce résultat va dans le sens des données de la littérature qui ne rapportent habituellement pas d'effet de la morphologie spermatique sur les taux de grossesse (150,157,161,176,177). De façon isolée, Zhu et al. (172) ont démontré une diminution significative des taux de grossesse clinique chez des couples ayant bénéficié d'une FIVc et dont l'homme présentait une tératozoospermie sévère (moins de 2 % de formes typiques d'après la classification de Krüger). Cette étude présentait néanmoins un biais important avec un nombre moyen d'ovocytes ponctionnés largement inférieur chez le groupe des hommes avec une tératozoospermie sévère (4,46 vs 10,51 et 9,96 pour les groupes d'hommes présentant 2 à 4 % de formes typiques et plus de 4% de formes typiques). Il est important de signaler que dans notre cohorte, le nombre total d'anomalies de la tête présentait une association à la limite de la significativité avec la probabilité de survenue d'une grossesse à l'issue du transfert d'embryon(s) (OR=0.86 ; IC[0.72 ;1.02]) (Tableau 15).

Nous mettons en évidence une diminution significative de la probabilité de survenue d'une naissance vivante à l'issue d'un transfert embryonnaire lorsque le nombre d'anomalies de la tête augmentait. Ainsi, une augmentation de 20 unités diminuait la probabilité de survenue d'une naissance vivante de 17 % de façon statistiquement significative (Tableau 20). Ce résultat reste surprenant et est peu décrit dans la littérature. L'équipe de Zhu et al. (172) fait néanmoins état d'une diminution des taux de naissances vivantes chez le groupe des hommes présentant moins de 2% de formes typiques avec cependant une différence importante du nombre d'ovocytes ponctionnés chez les différents couples (4,46 dans le groupe des hommes présentant moins de 2% de formes typiques vs 10,51 et 9,96 pour les groupes d'hommes présentant 2 à 4 % de formes typiques et plus de 4% de formes typiques). Il est possible que cette association significative entre le nombre d'anomalies de la tête et le taux de naissances vivantes par transfert soit la résultante de l'association entre le nombre d'anomalies de la tête et les altérations de la fécondation mises en évidence dans notre cohorte. En effet, une baisse des taux de fécondation entraîne une diminution du nombre d'embryons éligibles au transfert et il est probable que cette limitation dans le choix de l'embryon à replacer soit responsable d'une baisse des taux de grossesses cliniques (association à la limite de la significativité dans notre étude) et de naissances vivantes par transfert. De façon similaire, Nikolova et al. (198) ont rapporté dans une étude observationnelle portant sur 86 couples bénéficiant d'un cycle de FIV de que le nombre total d'anomalies de la tête, le TZI et le nombre de flagelles enroulés étaient significativement plus élevés chez les couples n'ayant pas obtenu de grossesse à l'issue du transfert embryonnaire.

Comme nous démontrons une association significative entre le nombre d'anomalies de la tête et la probabilité de survenue d'une naissance vivante et que nous ne retrouvons pas cette association avec la probabilité de survenue d'une grossesse clinique (bien qu'à la limite de la significativité), il n'est pas impossible d'exclure un impact du nombre total d'anomalies de la tête sur le risque de survenue de fausses-couches tardives. Cette association entre morphologie spermatique et risque de survenue de fausses-couches tardives (> 14 semaines d'aménorrhée) dans le cadre d'une prise en charge en FIV est controversée (199) mais a déjà été rapportée par certains auteurs (163). En raison du très faible effectif de fausses-couches sur notre cohorte (n = 8), il n'a cependant pas été possible de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'effet de la morphologie spermatique sur les taux de grossesse cumulés. Après ajustement sur les facteurs précités, il apparaissait qu'une augmentation de 20 du nombre total d'anomalies de la tête et de 0.2 points d'IAM étaient respectivement associées à une diminution de 16 et de 26 % de la probabilité de survenue d'une grossesse par cycle de FIV (Tableaux 24 et 25). Aucune association entre le pourcentage de formes typiques et la probabilité de survenue d'une grossesse n'a été mise en évidence. Comme il n'est habituellement pas décrit d'effet de la morphologie spermatique sur les taux de grossesse par transfert, il est légitime de penser que son association à la probabilité de survenue d'une grossesse en cumulé s'explique par la diminution des taux de fécondation. Ainsi, un nombre d'ovocytes fécondés abaissé résulterait en un nombre d'embryons utiles inférieur et affecterait donc les chances d'obtention d'une grossesse en diminuant le nombre total d'embryons pouvant être transférés au total. Dans notre étude, les couples n'ayant pas obtenu de grossesse à l'issue du cycle de FIV présentaient un nombre significativement inférieur d'embryons congelés lors de leur tentative (Tableau 22). Il est à déplorer que la majorité des études s'intéressant à l'effet de la morphologie spermatique sur les résultats de la FIVc n'étudient pas les taux de grossesse cumulés. Il aurait été intéressant de savoir si les études ayant également conclu à une association entre morphologie spermatique et taux de fécondation auraient, de façon similaire, retrouvé une association entre morphologie spermatique et taux de grossesse cumulés.

Une des principales limites de notre étude réside dans le fait que la morphologie spermatique n'ait pas été évaluée le jour-même de la tentative (Schéma 39). Il est en effet rapporté dans la littérature que des variations saisonnières du pourcentage de spermatozoïdes de morphologie typique peuvent exister (68–70). Il est également important de préciser que 24 couples ayant pu bénéficier d'une congélation embryonnaire n'ont pas maintenu leur projet parental et ont demandé la destruction de leurs embryons avant l'obtention d'une grossesse. Ce facteur peut donc être responsable d'une sous-estimation des taux de grossesses cumulées que nous rapportons.

Il est ressorti de ce travail qu'une augmentation du nombre total d'anomalies de la tête était associée à la survenue d'une paucifécondation, d'un échec total de fécondation et diminuait ainsi la probabilité de survenue d'une grossesse à l'issue du cycle de FIV. Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que les anomalies de l'acrosome représentent une grande majorité des anomalies de la tête (56 % dans notre étude) (Schéma 40). Or, il est clairement établi que l'acrosome joue un rôle crucial dans le bon déroulement de la fécondation (51,52) et il est ainsi possible qu'une morphologie atypique de l'acrosome signe un défaut de ses fonctions. Il a notamment déjà été observé qu'une plus faible proportion d'acrosome était présente dans les spermatozoïdes présentant des acrosomes de taille diminuée (200,201). Menkveld et al. (202) avaient étudié la corrélation entre l'index acrosomique et les taux de fécondation obtenus en FIVc. Ce dernier était défini comme le nombre de spermatozoïdes présentant un acrosome de morphologie normale rapporté au nombre total de spermatozoïdes évalués. Les auteurs mettaient en évidence une corrélation positive entre cet index et l'activité mesurée de l'acrosome ($r = 0.62$, $p < 0.0001$) ainsi qu'avec les taux de fécondation obtenus en FIVc ($r = 0.86$, $p < 0.0001$). De façon similaire, Xu et al. (203) se sont intéressés au caractère prédictif du taux de réaction acrosomique spontanée (soit prématurée) évalué après préparation des spermatozoïdes par technique de swim-up sur les taux de fécondation obtenus en FIVc. Ils ont pour cela étudié l'intégrité de l'acrosome après marquage fluorescent (marquage PSA-FITC) de l'acrosome des spermatozoïdes après préparation et ont comptabilisé en microscopie à fluorescence la proportion de spermatozoïdes présentant un acrosome altéré (ayant donc déjà réagi). Ils ont ainsi démontré qu'une augmentation du taux de réaction acrosomique spontanée était associée à une diminution des taux de fécondation obtenus en FIVc (OR = 0.68, IC [0.53-0.88]). Ce paramètre était significativement corrélé au pourcentage de formes typiques évalué selon la classification de Krüger ($r = -0.21$, $p = 0.02$).

Au total, nos conclusions diffèrent de la majorité des données récentes de la littérature qui ne rapportent pas d'impact de la morphologie spermatique sur les chances de succès en FIVc. Cette discordance pourrait être liée au fait que ce travail se base sur une évaluation de la morphologie spermatique d'après la classification de David. En effet, la morphologie spermatique évaluée selon la classification de Krüger était initialement considérée comme le meilleur facteur prédictif des taux de fécondation obtenus en FIVc puis plus récemment ce postulat a été remis en question par de nombreux auteurs ne rapportant pas d'impact de la morphologie spermatique sur les taux de fécondation, la qualité embryonnaire ou les taux de grossesse. Pour expliquer cette apparente perte du pouvoir prédictif de la morphologie spermatique sur les résultats de la FIVc, certains auteurs avancent que les progrès techniques réalisés auraient permis de limiter l'impact délétère de la tératozoospermie sur les taux de fécondation (168,170) mais également que ces discordances pourraient être imputables à un durcissement des critères de l'évaluation de la morphologie spermatique avec notamment l'introduction des critères stricts dans le guide de l'OMS de 1999 (176,204,205). En raison d'une fourchette de normalité plus large, la classification de David pourrait conserver un caractère plus discriminant que celle de Krüger.

De façon plus générale, l'inconsistance des résultats concernant l'association entre morphologie spermatique et résultats de la FIVc pourrait s'expliquer par le manque de standardisation de son évaluation. La variabilité inter-opérateur de l'évaluation de la morphologie spermatique, décrite par les centres utilisant la classification de Krüger (185,186,205,206) est également rapportée par les équipes employant la classification de David modifiée : Eustache et Auger (189) ont réalisé une étude dans laquelle il était demandé à 62 opérateurs habilités au spermocytogramme d'évaluer, selon les critères de David, 100 spermatozoïdes affichés sur un écran. Une grande variabilité inter-opérateur du pourcentage de formes typiques était démontrée (CV = 40 %) et les divergences portaient principalement sur les anomalies de taille (tête amincie, flagelle court, pièce intermédiaire grêle). Les résultats obtenus par les opérateurs expérimentés et appliquant les recommandations de l'OMS dans leur pratique courante obtenaient les résultats les plus concordants avec les valeurs de référence. Le caractère subjectif de l'évaluation de la morphologie spermatique serait encore plus marqué lors de l'application des critères de David, car le concept de forme « borderline » est plus sujet à l'interprétation personnelle (188).

Afin de pallier à cette variabilité interindividuelle, de nombreux auteurs insistent sur la nécessité de réaliser des contrôles internes de qualité (CQI) fréquents et de maintenir les compétences des opérateurs par la mise en place de programmes de formation continue. Ainsi, Franken et al. (179,207) ont démontré l'effet bénéfique de tels programmes sur le maintien des compétences à long terme. Seuls les opérateurs ayant participé à des programmes d'apprentissage continus conservaient leurs compétences plus de 9 mois après leur formation initiale.

Il est également primordial d'imposer une standardisation des techniques de coloration employées. Les colorations de Papanicolaou, de Shorr ou « rapides » (Diff-Quick ®) sont les méthodes de référence recommandées par l'OMS. Pourtant, une proportion non négligeable de laboratoires français (188) et internationaux (185,186) continuent d'employer d'autres techniques (May-Grünwald-Giemsa, hématoxylline-éosine, TestSimplets®) alors que leur utilisation a déjà démontré pouvoir perturber les résultats obtenus (208).

Le premier objectif des praticiens en AMP est de proposer à chaque couple la stratégie thérapeutique leur offrant les meilleures chances de succès. Le choix entre les différentes techniques d'AMP se fait selon les paramètres féminins et masculins et tend à limiter tant que possible le recours aux techniques les plus invasives. Alors qu'il est clairement établi qu'une numération ou une mobilité spermatozoïdes insuffisantes imposent un recours à l'ICSI (209) il n'existe actuellement pas de consensus quant au rôle des indicateurs de la morphologie spermatozoïde dans le choix de la technique d'AMP à utiliser. Ainsi, en cas de tératozoospermie isolée, il est possible de recourir à une technique d'IUI si les paramètres féminins le permettent. En effet, la plupart des auteurs s'accordent sur le fait qu'une tératozoospermie isolée n'influe pas sur les taux de grossesse obtenus avec cette technique (210–214).

Hors contexte de tératozoospermie monomorphe d'origine génétique et lorsqu'il est nécessaire de recourir à la FIV, la présence d'une tératozoospermie isolée pourrait questionner la nécessité d'avoir recours à une technique d'ICSI pour limiter le risque de survenue d'une paucifécondation ou d'un échec de fécondation et ainsi augmenter les chances d'obtenir une grossesse à l'issue du cycle de FIV. L'ICSI implique la sélection d'un spermatozoïde de morphologie normale et permettrait de s'affranchir d'un éventuel effet délétère de la tératozoospermie sur les chances de succès de la tentative (215–218). Plusieurs auteurs ont étudié le bénéfice de l'ICSI par rapport à la FIVc dans le cas de patients présentant une tératozoospermie isolée : sur des ovocytes issus d'une même cohorte divisés entre FIVc et ICSI, Fan et al. (168) ne rapportent pas de bénéfice de l'ICSI par rapport à la FIVc sur les taux de fécondation. En se basant sur la même méthodologie, Söderlund et Lundin (160) rapportent des taux de fécondation inférieurs dans le groupe FIVc en comparaison du groupe ICSI mais cette différence n'était pas significative ($p = 0.17$). D'autres équipes rapportent des taux de fécondation significativement supérieurs en ICSI (154,164) mais ne se basent pas sur des ovocytes issus de mêmes cohortes. Dans une étude rétrospective incluant 1821 couples, Woolnough et al. (219) comparent les résultats obtenus dans leur centre (taux de fécondation, survenue d'échecs totaux de fécondation, taux de grossesses cliniques) après que la décision de ne plus tenir compte de la morphologie spermatozoïde lors du choix entre FIV et ICSI ait été prise. Ils ne démontrent aucune différence dans les résultats des tentatives entre la période où la morphologie spermatozoïde était prise en compte et celle où elle n'était plus prise en compte. Ils ne démontrent aucune différence dans les résultats des tentatives entre la période où la morphologie spermatozoïde était prise en compte et celle où elle n'était plus prise en compte. Ils ne démontrent aucune différence dans les résultats des tentatives entre la période où la morphologie spermatozoïde était prise en compte et celle où elle n'était plus prise en compte. Ils ne démontrent aucune différence dans les résultats des tentatives entre la période où la morphologie spermatozoïde était prise en compte et celle où elle n'était plus prise en compte.

Enfin, Zhu et al. (172) font état de taux de fécondation significativement plus élevés en FIVc qu'en ICSI chez le groupe des patients présentant moins de 2 % de formes typiques. Chez ce même groupe de patients, les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes étaient en revanche significativement plus élevés dans le groupe ICSI que dans le groupe FIV mais le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés était largement inférieur dans le groupe FIV (n = 4.46) que dans le groupe ICSI (n=9.96).

En considérant ces données, il ne paraît pas justifié d'orienter les couples vers une prise en charge en ICSI en cas de tératozoospermie isolée. En effet, le bénéfice de l'ICSI dans cette indication ne fait pas consensus et il s'agit d'une technique plus chronophage, plus coûteuse (220) et présentant un risque de lyse ovocytaire plus important que la FIVc (221).

V. CONCLUSION

Nous avons démontré une association significative du pourcentage de formes typiques, de l'IAM et du nombre total d'anomalies de la tête au risque de survenue d'un échec ou d'une paucifécondation en FIVc. La morphologie spermatique pouvait directement influencer sur les chances de succès de la tentative puisqu'une augmentation de l'IAM ou du nombre total d'anomalies de la tête était associée à une diminution de la probabilité de survenue d'une grossesse à l'issue du cycle. De façon inédite, nous avons également mis en évidence une association significative entre le nombre total d'anomalies de la tête et la probabilité de survenue d'une naissance vivante à l'issue du transfert embryonnaire. Cette association était à la limite de la significativité concernant la probabilité de survenue d'une grossesse clinique.

Nous souhaitons poursuivre ce travail par la réalisation d'une étude prospective incluant des couples en parcours de FIVc dans laquelle la morphologie spermatique serait évaluée selon la classification de Krüger sur le recueil de sperme effectué le jour de la tentative. Nous pourrions ainsi nous affranchir du biais que constitue le caractère rétrospectif de ce premier travail et réaliser l'évaluation de la morphologie spermatique de façon concomitante à la tentative. Cette étude nous permettrait d'analyser si la morphologie spermatique évaluée selon la classification de Krüger est également associée aux résultats de la FIVc dans notre centre.

VI. RÉFÉRENCES

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. *Fertil Steril.* nov 2009;92(5):1520-4.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017††§. *Hum Reprod.* 1 sept 2017;32(9):1786-801.
3. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* déc 2018;62:2-10.
4. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 1 juin 2007;22(6):1506-12.
5. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* déc 2015;13(1):37.
6. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online.* 2001;2(1):41-53.
7. Gelbaya TA, Potdar N, Jevcic YB, Nardo LG. Definition and Epidemiology of Unexplained Infertility: *Obstet Gynecol Surv.* févr 2014;69(2):109-15.
8. Infertilité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilité>
9. Arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation.
10. Neto FTL. Spermatogenesis in Humans and its affecting factors. :48.
11. Rives N. Spermatogenèse.
12. de Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. *Hum Reprod.* 1 avr 1998;13(suppl 1):1-8.
13. Sharma R, Agarwal A. Spermatogenesis: An Overview. In: Zini A, Agarwal A, éditeurs. *Sperm Chromatin.* New York, NY: Springer New York; 2011. p. 19-44.
14. Barr AB, Moore DJ, Paulsen CA. Germinal cell loss during human spermatogenesis. *Reproduction.* 1 avr 1971;25(1):75-80.
15. Ravel C, Jaillard S. La cellule de Sertoli. *Morphologie.* déc 2011;95(311):151-8.
16. Johnson L, Thompson DL, Varner DD. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis. *Anim Reprod Sci.* avr 2008;105(1-2):23-51.
17. Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* août 1998;9(4):411-6.
18. Robinson R, Fritz IB. Metabolism of Glucose by Sertoli Cells in Culture. *Biol Reprod.* 1 juin 1981;24(5):1032-41.
19. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest.* 1 avr 2010;120(4):956-62.
20. Rato L, Alves MG, Socorro S, Duarte AI, Cavaco JE, Oliveira PF. Metabolic regulation is important for spermatogenesis. *Nat Rev Urol.* juin 2012;9(6):330-8.
21. Alves MG, Rato L, Carvalho RA, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci.* mars 2013;70(5):777-93.

22. Miller SR, Cherrington NJ. Transepithelial transport across the blood–testis barrier. *Reproduction*. déc 2018;156(6):R187-94.
23. Kato R, Maeda T, Akaike T, Tamai I. Nucleoside Transport at the Blood-Testis Barrier Studied with Primary-Cultured Sertoli Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. févr 2005;312(2):601-8.
24. Mruk DD, Cheng CY. The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. *Endocr Rev*. 1 oct 2015;36(5):564-91.
25. Cheng CY, Mruk DD. The Blood-Testis Barrier and Its Implications for Male Contraception. Sibley DR, éditeur. *Pharmacol Rev*. janv 2012;64(1):16-64.
26. P.
27. Mruk DD, Cheng CY. Sertoli-Sertoli and Sertoli-Germ Cell Interactions and Their Significance in Germ Cell Movement in the Seminiferous Epithelium during Spermatogenesis. *Endocr Rev*. 1 oct 2004;25(5):747-806.
28. Griswold MD. *Sertoli cell biology*. Waltham, MA: Elsevier; 2014.
29. Jégou B. La cellule de Sertoli: actualisation du concept de cellule nourricière. *médecine/sciences*. 1995;11(4):519.
30. Richburg JH, Redenbach DM, Boekelheide K. Seminiferous Tubule Fluid Secretion Is a Sertoli Cell Microtubule-Dependent Process Inhibited by 2,5-Hexanedione Exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. oct 1994;128(2):302-9.
31. Bremner WJ, Matsumoto AM, Sussman AM, Paulsen CA. Follicle-stimulating Hormone and Human Spermatogenesis. *J Clin Invest*. 1 oct 1981;68(4):1044-52.
32. de Kretser DM, Loveland KL, Meehan T, O'Bryan MK, Phillips DJ, Wreford NG. Inhibins, activins and follistatin: actions on the testis. *Mol Cell Endocrinol*. juill 2001;180(1-2):87-92.
33. Labrie F, Lagacé L, Ferland L, Kelly PA, Drouin J, Massicotte J, et al. Interactions Between LHRH, Sex Steroids and « Inhibin » in the Control of LH and FSH Secretion. *Int J Androl*. juin 1978;1(s2a):81-101.
34. Ying S-Y. Inhibins, Activins, and Follistatins: Gonadal Proteins Modulating the Secretion of Follicle-Stimulating Hormone. *Endocr Rev*. mai 1988;9(2):267-93.
35. Hagenäs L, Ritzén EM, Plöen L, Hansson V, French FS, Nayfeh SN. Sertoli cell origin of testicular androgen-binding protein (ABP). *Mol Cell Endocrinol*. mai 1975;2(5):339-50.
36. Munell F, Suárez-Quian CA, Selva DM, Tirado OM, Reventós J. Androgen-binding protein and reproduction: where do we stand? *J Androl*. oct 2002;23(5):598-609.
37. Joseph DR. Structure, Function, and Regulation of Androgen-Binding Protein/Sex Hormone-Binding Globulin. In: *Vitamins & Hormones*. Elsevier; 1994. p. 197-280.
38. Carr I, Clegg EJ, Meek GA. Sertoli cells as phagocytes: an electron microscopic study. *J Anat*. mars 1968;102(Pt 3):501-9.
39. Yefimova MG, Messaddeq N, Meunier A-C, Cantereau A, Jegou B, Bourmeyster N. Phagocytosis by Sertoli Cells: Analysis of Main Phagocytosis Steps by Confocal and Electron Microscopy. In: Alves MG, Oliveira PF, éditeurs. *Sertoli Cells*. New York, NY: Springer New York; 2018. p. 85-101. (Methods in Molecular Biology; vol. 1748).
40. Nakagawa A, Shiratsuchi A, Tsuda K, Nakanishi Y. In vivo analysis of phagocytosis of apoptotic cells by testicular Sertoli cells. *Mol Reprod Dev*. juin 2005;71(2):166-77.
41. Jégou B. The Sertoli cell in vivo and in vitro. *Cell Biol Toxicol*. 1992;8(3):49-54.
42. Smith LB, Walker WH. The regulation of spermatogenesis by androgens. *Semin Cell Dev Biol*. juin 2014;30:2-13.
43. Sharpe RM. Testosterone and spermatogenesis. *J Endocrinol*. avr 1987;113(1):1-2.

44. Zirkin BR. Spermatogenesis: its regulation by testosterone and FSH. *Semin Cell Dev Biol.* août 1998;9(4):417-21.
45. Saez M. J, Lejeune H, Avallet O, Habert R, Durand P. Le contrôle des fonctions différenciées des cellules de Leydig. *médecine/sciences.* 1 avr 1995;
46. Belleannée C, Thimon V, Sullivan R. Region-specific gene expression in the epididymis. *Cell Tissue Res.* sept 2012;349(3):717-31.
47. Dacheux J-L, Dacheux F. New insights into epididymal function in relation to sperm maturation. *Reproduction.* févr 2014;147(2):R27-42.
48. Ward WS. Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development. *Mol Hum Reprod.* 1 janv 2010;16(1):30-6.
49. Ribas-Maynou J, García-Peiró A, Martínez-Heredia J, Fernández-Encinas A, Abad C, Amengual MJ, et al. Nuclear degraded sperm subpopulation is affected by poor chromatin compaction and nuclease activity. *Andrologia.* avr 2015;47(3):286-94.
50. Wykes SM, Krawetz SA. The structural organization of sperm chromatin. *J Biol Chem.* 8 août 2003;278(32):29471-7.
51. Harper CV, Cummerson JA, White MRH, Publicover SJ, Johnson PM. Dynamic resolution of acrosomal exocytosis in human sperm. *J Cell Sci.* 1 juill 2008;121(Pt 13):2130-5.
52. Martin-Deleon PA. Germ-cell hyaluronidases: their roles in sperm function. *Int J Androl.* oct 2011;34(5 Pt 2):e306-318.
53. Pons-Rejraji H. Structure et fonctions du spermatozoïde.
54. Raff EC, Hoyle HD, Popodi EM, Turner FR. Axoneme beta-tubulin sequence determines attachment of outer dynein arms. *Curr Biol CB.* 24 juin 2008;18(12):911-4.
55. Turner RM. Moving to the beat: a review of mammalian sperm motility regulation. *Reprod Fertil Dev.* 2006;18(1-2):25-38.
56. Zhao W, Li Z, Ping P, Wang G, Yuan X, Sun F. Outer dense fibers stabilize the axoneme to maintain sperm motility. *J Cell Mol Med.* mars 2018;22(3):1755-68.
57. Moraes CR, Meyers S. The sperm mitochondrion: Organelle of many functions. *Anim Reprod Sci.* juill 2018;194:71-80.
58. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 1 nov 2017;23(6):660-80.
59. Huyghe E, Boitrelle F, Methorst C, Mieusset R, Ray PF, Akakpo W, et al. [AFU and SALF recommendations for the evaluation of male infertility]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* 9 déc 2020;
60. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* mars 2015;103(3):e18-25.
61. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 276 p.
62. Campbell MJ, Lotti F, Baldi E, Schlatt S, Festin MPR, Björndahl L, et al. Distribution of semen examination results 2020 - A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology.* mai 2021;9(3):817-22.
63. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics*†. *Hum Reprod Update.* 1 janv 2010;16(3):231-45.
64. World Health Organization, éditeur. WHO laboratory manual for the examination and processing

of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 271 p.

65. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm Morphology, Motility, and Concentration in Fertile and Infertile Men. *N Engl J Med.* 8 nov 2001;345(19):1388-93.
66. Barazani Y, Agarwal A, Sabanegh ES. Functional sperm testing and the role of proteomics in the evaluation of male infertility. *Urology.* août 2014;84(2):255-61.
67. Elzanaty S, Malm J. Comparison of semen parameters in samples collected by masturbation at a clinic and at home. *Fertil Steril.* juin 2008;89(6):1718-22.
68. Zhang X-Z, Liu J-H, Sheng H-Q, Wu H-J, Wu Y, Yao K-S, et al. Seasonal variation in semen quality in China. *Andrology.* juill 2013;1(4):639-43.
69. Santi D, Magnani E, Michelangeli M, Grassi R, Vecchi B, Pedroni G, et al. Seasonal variation of semen parameters correlates with environmental temperature and air pollution: A big data analysis over 6 years. *Environ Pollut Barking Essex 1987.* avr 2018;235:806-13.
70. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Repping S, Bossuyt PMM, Blankenstein MA, et al. Reproducibility and reliability of repeated semen analyses in male partners of subfertile couples. *Fertil Steril.* déc 2010;94(7):2631-5.
71. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril.* janv 2021;115(1):54-61.
72. Auger J, Eustache F. Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée.
73. Henkel R, Schreiber G, Sturmhoefel A, Hipler U-C, Zermann DH, Menkveld R. Comparison of three staining methods for the morphological evaluation of human spermatozoa. *Fertil Steril.* févr 2008;89(2):449-55.
74. Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* déc 1986;46(6):1118-23.
75. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* janv 1988;49(1):112-7.
76. Coetzee K. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update.* 1 janv 1998;4(1):73-82.
77. Mortimer D, Menkveld R. Sperm morphology assessment--historical perspectives and current opinions. *J Androl.* avr 2001;22(2):192-205.
78. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 1990;5(5):586-92.
79. Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, Merkus HM, et al. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2001;16(6):1165-71.
80. Menkveld R. Sperm Morphology Assessment Using Strict (Tygerberg) Criteria. In: Carrell DT, Aston KI, éditeurs. *Spermatogenesis.* Totowa, NJ: Humana Press; 2013. p. 39-50. (Methods in Molecular Biology; vol. 927).
81. Aziz N, Buchan I, Taylor C, Kingsland CR, Lewis-Jones I. The sperm deformity index: a reliable predictor of the outcome of oocyte fertilization in vitro**Supported in part by grant RDS 1720, research development fund, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom. *Fertil Steril.* déc 1996;66(6):1000-8.
82. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. *Int J Androl.* juin 1996;19(3):149-149.

83. G David. Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain. I. Propositions pour un système de classification. *Anom Morphol SPERMATOZOÏDE Hum Propos POUR UN Syst Classif.* 1975;
84. Jouannet P, Ducot B, Feneux D, Spira A. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *Int J Androl.* oct 1988;11(5):379-94.
85. Menkveld R. Clinical significance of the low normal sperm morphology value as proposed in the fifth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. *Asian J Androl.* janv 2010;12(1):47-58.
86. Prisant N, Escalier D, Soufir J-C, Morillon M, Schoevaert D, Misrahi M, et al. Ultrastructural nuclear defects and increased chromosome aneuploidies in spermatozoa with elongated heads. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2007;22(4):1052-9.
87. Rengan AK, Agarwal A, van der Linde M, du Plessis SS. An investigation of excess residual cytoplasm in human spermatozoa and its distinction from the cytoplasmic droplet. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 17 nov 2012;10:92.
88. Auger J, Jouannet P, Eustache F. Another look at human sperm morphology. *Hum Reprod.* janv 2016;31(1):10-23.
89. Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, Mitchell MJ, Arnoult C, Coutton C. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function. *Clin Genet.* févr 2017;91(2):217-32.
90. Coutton C, Escoffier J, Martinez G, Arnoult C, Ray PF. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. *Hum Reprod Update.* août 2015;21(4):455-85.
91. Touré A, Martinez G, Kherraf Z-E, Cazin C, Beurois J, Arnoult C, et al. The genetic architecture of morphological abnormalities of the sperm tail. *Hum Genet.* janv 2021;140(1):21-42.
92. Dam AH, Ramos L, Dijkman HB, Woestenenk R, Robben H, van den Hoven L, et al. Morphology of partial globozoospermia. *J Androl.* avr 2011;32(2):199-206.
93. Modarres P, Tavalae M, Ghaedi K, Nasr-Esfahani MH. An Overview of The Globozoospermia as A Multigenic Identified Syndrome. *Int J Fertil Steril.* janv 2019;12(4):273-7.
94. Oud MS, Okutman Ö, Hendricks L a. J, de Vries PF, Houston BJ, Vissers LELM, et al. Exome sequencing reveals novel causes as well as new candidate genes for human globozoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 janv 2020;35(1):240-52.
95. Dam AHDM, Feenstra I, Westphal JR, Ramos L, van Golde RJT, Kremer J a. M. Globozoospermia revisited. *Hum Reprod Update.* févr 2007;13(1):63-75.
96. Fesahat F, Henkel R, Agarwal A. Globozoospermia syndrome: An update. *Andrologia.* mars 2020;52(2):e13459.
97. Kosciński I, Elinati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Velez de la Calle J, et al. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet.* 11 mars 2011;88(3):344-50.
98. Fujihara Y, Oji A, Larasati T, Kojima-Kita K, Ikawa M. Human Globozoospermia-Related Gene Spata16 Is Required for Sperm Formation Revealed by CRISPR/Cas9-Mediated Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 21 oct 2017;18(10).
99. Kashir J, Sermondade N, Sifer C, Oo SL, Jones C, Mounce G, et al. Motile sperm organelle morphology evaluation-selected globozoospermic human sperm with an acrosomal bud exhibits novel patterns and higher levels of phospholipase C zeta. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2012;27(11):3150-60.
100. Chansel-Debordeaux L, Dandieu S, Bechoua S, Jimenez C. Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects. *Andrology.* nov 2015;3(6):1022-34.
101. Sermondade N, Hafhouf E, Dupont C, Bechoua S, Palacios C, Eustache F, et al. Successful childbirth after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection without assisted oocyte

- activation in a patient with globozoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2011;26(11):2944-9.
102. Ravel C, Kazdar N, Drapier H, Duros S, Viard P. Aide à l'activation ovocytaire: Un nouvel atout dans le traitement des infertilités masculines sévères. *médecine/sciences.* févr 2016;32(2):198-203.
103. Devillard F, Metzler-Guillemain C, Pelletier R, DeRobertis C, Bergues U, Hennebicq S, et al. Polyploidy in large-headed sperm: FISH study of three cases. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2002;17(5):1292-8.
104. Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. Study of aneuploidy rate and sperm DNA fragmentation in large-headed, multiple-tailed spermatozoa. *Andrologia.* avr 2012;44(2):130-5.
105. Beurois J, Cazin C, Kherraf Z-E, Martinez G, Celse T, Touré A, et al. Genetics of teratozoospermia: Back to the head. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2020;34(6):101473.
106. Chelli MH, Albert M, Ray PF, Guthausen B, Izard V, Hammoud I, et al. Can intracytoplasmic morphologically selected sperm injection be used to select normal-sized sperm heads in infertile patients with macrocephalic sperm head syndrome? *Fertil Steril.* 1 mars 2010;93(4):1347.e1-5.
107. Rondanino C, Duchesne V, Escalier D, Jumeau F, Verhaeghe F, Peers M-C, et al. Evaluation of sperm nuclear integrity in patients with different percentages of decapitated sperm in ejaculates. *Reprod Biomed Online.* juill 2015;31(1):89-99.
108. Cazin C, Boumerdassi Y, Martinez G, Fourati Ben Mustapha S, Whitfield M, Coutton C, et al. Identification and Characterization of the Most Common Genetic Variant Responsible for Acephalic Spermatozoa Syndrome in Men Originating from North Africa. *Int J Mol Sci.* 22 févr 2021;22(4).
109. Elkhatib RA, Paci M, Longepied G, Saias-Magnan J, Courbière B, Guichaoua M-R, et al. Homozygous deletion of SUN5 in three men with decapitated spermatozoa. *Hum Mol Genet.* 15 août 2017;26(16):3167-71.
110. Fang J, Zhang J, Zhu F, Yang X, Cui Y, Liu J. Patients with acephalic spermatozoa syndrome linked to SUN5 mutations have a favorable pregnancy outcome from ICSI. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 mars 2018;33(3):372-7.
111. Ben Khelifa M, Coutton C, Zouari R, Karaouzène T, Rendu J, Bidart M, et al. Mutations in DNAH1, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet.* 2 janv 2014;94(1):95-104.
112. Wang W-L, Tu C-F, Tan Y-Q. Insight on multiple morphological abnormalities of sperm flagella in male infertility: what is new? *Asian J Androl.* juin 2020;22(3):236-45.
113. Wambergue C, Zouari R, Fourati Ben Mustapha S, Martinez G, Devillard F, Hennebicq S, et al. Patients with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella due to DNAH1 mutations have a good prognosis following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2016;31(6):1164-72.
114. Sha Y-W, Wang X, Su Z-Y, Mei L-B, Ji Z-Y, Bao H, et al. Patients with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella harbouring CFAP44 or CFAP43 mutations have a good pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection. *Andrologia.* févr 2019;51(1):e13151.
115. Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology.* sept 2017;5(5):845-62.
116. Chemes HE. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update.* 1 sept 2003;9(5):405-28.
117. Auger J. Assessing human sperm morphology: top models, underdogs or biometrics? *Asian J Androl.* janv 2010;12(1):36-46.
118. Bendayan M, Alter L, Swierkowski-Blanchard N, Caceres-Sanchez L, Selva J, Robin G, et al. Toxiques, mode de vie, environnement: quels impacts sur la fertilité masculine? *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* janv 2018;46(1):47-56.

119. Garolla A, Torino M, Miola P, Caretta N, Pizzol D, Menegazzo M, et al. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2015;30(5):1006-13.
120. Miesusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Effects of artificial cryptorchidism on sperm morphology. *Fertil Steril.* janv 1987;47(1):150-5.
121. Prasivoravong J, Marcelli F, Lemaître L, Pigny P, Ramdane N, Peers M-C, et al. Beneficial effects of varicocele embolization on semen parameters. *Basic Clin Androl.* 2014;24:9.
122. Yeung CH, Tüttelmann F, Bergmann M, Nordhoff V, Vorona E, Cooper TG. Coiled sperm from infertile patients: characteristics, associated factors and biological implication. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2009;24(6):1288-95.
123. Zümrütbaş AE, Gülpınar Ö, Mermerkaya M, Süer E, Yaman Ö. The effect of varicocele on sperm morphology and DNA maturity: does acridine orange staining facilitate diagnosis? *Turk J Urol.* sept 2013;39(3):165-9.
124. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril.* janv 2011;95(1):116-23.
125. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril.* févr 2003;79(2):287-91.
126. Mohamad Al-Ali B, Eredics K. Synergistic effects of cigarette smoking and varicocele on semen parameters in 715 patients. *Wien Klin Wochenschr.* juill 2017;129(13-14):482-6.
127. Pacey AA, Povey AC, Clyma J-A, McNamee R, Moore HD, Baillie H, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2014;29(8):1629-36.
128. Jeng HA, Chen Y-L, Kantaria KN. Association of cigarette smoking with reproductive hormone levels and semen quality in healthy adult men in Taiwan. *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2014;49(3):262-8.
129. Hembree WC, Nahas GG, Zeidenberg P, Huang HF. Changes in human spermatozoa associated with high dose marijuana smoking. *Adv Biosci.* 22 juill 1978;22-23:429-39.
130. Carroll K, Pottinger AM, Wynter S, DaCosta V. Marijuana use and its influence on sperm morphology and motility: identified risk for fertility among Jamaican men. *Andrology.* janv 2020;8(1):136-42.
131. Auger J, Eustache F, Andersen AG, Irvine DS, Jørgensen N, Skakkebaek NE, et al. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2001;16(12):2710-7.
132. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril.* oct 2005;84(4):919-24.
133. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 16 juill 2013;11:66.
134. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JOB, Andersson A-M, Lassen TH, Skakkebaek NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open.* 2 oct 2014;4(9):e005462.
135. Veznik Z, Pospisil L, Svecova D, Zajicova A, Unzeitig V. Chlamydiae in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juill 2004;83(7):656-60.
136. Dieterle S. Urogenital infections in reproductive medicine. *Andrologia.* avr 2008;40(2):117-9.
137. Mehta RH, Sridhar H, Vijay Kumar BR, Anand Kumar TC. High incidence of oligozoospermia and teratozoospermia in human semen infected with the aerobic bacterium *Streptococcus faecalis*. *Reprod Biomed Online.* août 2002;5(1):17-21.

138. Moretti E, Capitani S, Figura N, Pammolli A, Federico MG, Giannerini V, et al. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *J Assist Reprod Genet.* janv 2009;26(1):47-56.
139. De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept.* févr 2011;16(1):47-53.
140. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, Chakroun N, Sellemi A, Znazen A, et al. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. *J Androl.* avr 2008;29(2):198-206.
141. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, et al. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis.* 8 nov 2007;7:129.
142. Boitrelle F, Robin G, Lefebvre C, Bailly M, Selva J, Courcol R, et al. Les bactériospermies en AMP : comment réaliser et interpréter une spermoculture ? Qui traiter ? Pourquoi ? Comment ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 avr 2012;40(4):226-34.
143. Aziz N, Agarwal A, Lewis-Jones I, Sharma RK, Thomas AJ. Novel associations between specific sperm morphological defects and leukocytospermia. *Fertil Steril.* sept 2004;82(3):621-7.
144. Jelnes JE. Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 1988;2(3-4):209-12.
145. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Fenster L, Katz DF, Sadler M, Lee J, et al. A study of the effect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *Am J Ind Med.* 1991;20(5):575-91.
146. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med.* 1 déc 2006;56(8):544-53.
147. Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health.* déc 2000;26(6):492-500.
148. Hsu P-C, Huang W, Yao W-J, Wu M-H, Guo YL, Lambert GH. Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JAMA.* 11 juin 2003;289(22):2943-4.
149. Figueiredo H, Tavares A, Ferrás L, Couceiro A, Chaves I. Isolated teratozoospermia and in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* janv 1996;13(1):64-8.
150. Robinson JN, Lockwood GM, Dokras A, Egan DM, Nicholson SC, Ross C, et al. Does isolated teratozoospermia affect performance in in-vitro fertilization and embryo transfer? *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 1994;9(5):870-4.
151. Ombelet W, Fourie F leR., Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, et al. Teratozoospermia and in-vitro fertilization: a randomized prospective study. *Hum Reprod.* août 1994;9(8):1479-84.
152. Oehninger S, Acosta AA, Kruger T, Veeck LL, Flood J, Jones HW. Failure of fertilization in in vitro fertilization: the « occult » male factor. *J Vitro Fertil Embryo Transf IVF.* août 1988;5(4):181-7.
153. Vawda AI, Gunby J, Younglai EV. Andrology: Semen parameters as predictors of in-vitro fertilization: the importance of strict criteria sperm morphology. *Hum Reprod.* 1 juill 1996;11(7):1445-50.
154. Lundin K, Soderlund B, Hamberger L. The relationship between sperm morphology and rates of fertilization, pregnancy and spontaneous abortion in an in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programme. *Hum Reprod.* 1 déc 1997;12(12):2676-81.
155. Enginsu ME, Dumoulin JC, Pieters MH, Bras M, Evers JL, Geraedts JP. Evaluation of human sperm morphology using strict criteria after Diff-Quik staining: correlation of morphology with fertilization in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 1991;6(6):854-8.
156. Liu DY, Baker HWG. Morphology of spermatozoa bound to the zona pellucida of human oocytes

that failed to fertilize in vitro. *Reproduction*. 1 janv 1992;94(1):71-84.

157. Grow DR, Oehninger S, Seltman HJ, Toner JP, Swanson RJ, Kruger TF, et al. Sperm morphology as diagnosed by strict criteria: probing the impact of teratozoospermia on fertilization rate and pregnancy outcome in a large in vitro fertilization population. *Fertil Steril*. sept 1994;62(3):559-67.
158. Osawa Y, Sueoka K, Iwata S, Shinohara M, Kobayashi N, Kuji N, et al. Assessment of the dominant abnormal form is useful for predicting the outcome of intracytoplasmic sperm injection in the case of severe teratozoospermia. *J Assist Reprod Genet*. sept 1999;16(8):436-42.
159. Obara H, Shibahara H, Tsunoda H, Taneichi A, Fujiwara H, Takamizawa S, et al. Prediction of unexpectedly poor fertilization and pregnancy outcome using the strict criteria for sperm morphology before and after sperm separation in IVF–ET. *Int J Androl*. 2001;24(2):102-8.
160. Söderlund B, Lundin K. Choosing fertilization method by analyzing sperm morphology or by performing swim-up preparation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(3):306-11.
161. Chen L, Li D, Ni X, Zhu L, Zhang N, Fang J, et al. Effects of the normal sperm morphology rate on the clinical and neonatal outcomes of conventional IVF cycles. *Andrologia*. juin 2020;52(5):e13568.
162. Younes G, Tannus S, Son W-Y, Dahan MH. When to do intracytoplasmic sperm injection: a prospective comparison. *Arch Gynecol Obstet*. nov 2019;300(5):1461-71.
163. Li B, Ma Y, Huang J, Xiao X, Li L, Liu C, et al. Probing the Effect of Human Normal Sperm Morphology Rate on Cycle Outcomes and Assisted Reproductive Methods Selection. *Yan W, éditeur. PLoS ONE*. 20 nov 2014;9(11):e113392.
164. Check JH, Bollendorf A, Wilson C, Summers-Chase D, Horwath D, Yuan W. A retrospective comparison of pregnancy outcome following conventional oocyte insemination vs intracytoplasmic sperm injection for isolated abnormalities in sperm morphology using strict criteria. *J Androl*. août 2007;28(4):607-12.
165. Chen X, Zhang W, Luo Y, Long X, Sun X. Predictive value of semen parameters in in vitro fertilisation pregnancy outcome. *Andrologia*. avr 2009;41(2):111-7.
166. Blanchard M, Haguenoer K, Apert A, Poret H, Barthélémy C, Royère D, et al. Sperm morphology assessment using David's classification: time to switch to strict criteria? Prospective comparative analysis in a selected IVF population: Sperm morphology assessment using DC and IVF. *Int J Androl*. avr 2011;34(2):145-52.
167. Dubey A, Dayal MB, Frankfurter D, Balazy P, Peak D, Gindoff PR. The influence of sperm morphology on preimplantation genetic diagnosis cycles outcome. *Fertil Steril*. juin 2008;89(6):1665-9.
168. Fan W, wei Li S, Li L, Huang Z, Ma Q, Wang Y, et al. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in the case of isolated teratozoospermia. *J Assist Reprod Genet*. sept 2012;29(9):905-10.
169. Zhou W-J, Huang C, Jiang S-H, Ji X-R, Gong F, Fan L-Q, et al. Influence of sperm morphology on pregnancy outcome and offspring in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a matched case-control study. *Asian J Androl*. 29 janv 2021;
170. Keegan BR, Barton S, Sanchez X, Berkeley AS, Krey LC, Grifo J. Isolated teratozoospermia does not affect in vitro fertilization outcome and is not an indication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. déc 2007;88(6):1583-8.
171. Ghirelli-Filho M, Mizrahi FE, Pompeo ACL, Glina S. Influence of strict sperm morphology on the results of classic in vitro fertilization. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. août 2012;38(4):519-28.
172. Zhu Y, Zhang F, Cheng H, Sun X-X, Jiang F. Modified strict sperm morphology threshold aids in the clinical selection of conventional in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Asian J Androl*. 15 juin 2021;
173. Kihaille PE, Misumi J, Hirotsuru K, Kumasako Y, Kisanga RE, Utsunomiya T. Comparison of sibling oocyte outcomes after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in severe

teratozoospermic patients in the first cycle. *Int J Androl.* févr 2003;26(1):57-62.

174. Pisarska MD, Casson PR, Cisneros PL, Lamb DJ, Lipshultz LI, Buster JE, et al. Fertilization after standard in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in subfertile males using sibling oocytes. *Fertil Steril.* avr 1999;71(4):627-32.

175. Hall J, Fishel S, Green S, Fleming S, Hunter A, Stoddart N, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus high insemination concentration in-vitro fertilization in cases of very severe teratozoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 1995;10(3):493-6.

176. Hotaling JM, Smith JF, Rosen M, Muller CH, Walsh TJ. The relationship between isolated teratozoospermia and clinical pregnancy after in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* mars 2011;95(3):1141-5.

177. Lundin K. L'impact de l'analyse de la morphologie du sperme sur le résultat de la FIV. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2007;36:69-73.

178. Zollner U, Schleyer M, Steck T. Evaluation of a cut-off value for normal sperm morphology using strict criteria to predict fertilization after conventional in-vitro fertilization and embryo transfer in asthenozoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 1996;11(10):2155-61.

179. Franken DR, Barendsen R, Kruger TF. A continuous quality control program for strict sperm morphology. *Fertil Steril.* oct 2000;74(4):721-4.

180. Meschede D, Keck C, Zander M, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Influence of three different preparation techniques on the results of human sperm morphology analysis. *Int J Androl.* déc 1993;16(6):362-9.

181. Kruger TF, Ackerman SB, Simmons KF, Swanson RJ, Brugo SS, Acosta AA. A quick, reliable staining technique for human sperm morphology. *Arch Androl.* 1987;18(3):275-7.

182. Coetzee K, Kruger TF, Vandendael A, de Villiers A, Lombard CJ. Comparison of two staining and evaluation methods used for computerized human sperm morphology evaluations. *Andrologia.* juin 1997;29(3):133-5.

183. Menkveld R, Lacquet FA, Kruger TF, Lombard CJ, Sanchez Sarmiento CA, de Villiers A. Effects of different staining and washing procedures on the results of human sperm morphology evaluation by manual and computerised methods. *Andrologia.* févr 1997;29(1):1-7.

184. Maree L, du Plessis SS, Menkveld R, van der Horst G. Morphometric dimensions of the human sperm head depend on the staining method used. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2010;25(6):1369-82.

185. Punjabi U, Wyns C, Mahmoud A, Vernelen K, China B, Verheyen G. Fifteen years of Belgian experience with external quality assessment of semen analysis. *Andrology.* nov 2016;4(6):1084-93.

186. Filimberti E, Degl'Innocenti S, Borsotti M, Quercioli M, Piomboni P, Natali I, et al. High variability in results of semen analysis in andrology laboratories in Tuscany (Italy): the experience of an external quality control (EQC) programme. *Andrology.* mai 2013;1(3):401-7.

187. Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Maes M, Punjabi U, et al. Multicenter study on reproducibility of sperm morphology assessments. *Arch Androl.* oct 1998;41(2):103-14.

188. Gatimel N, Mansoux L, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD. Continued existence of significant disparities in the technical practices of sperm morphology assessment and the clinical implications: results of a French questionnaire. *Fertil Steril.* févr 2017;107(2):365-372.e3.

189. Eustache F, Auger J. Inter-individual variability in the morphological assessment of human sperm: effect of the level of experience and the use of standard methods. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2003;18(5):1018-22.

190. Boyer P, Boyer M. [Non invasive evaluation of the embryo: morphology of preimplantation embryos]. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2009;37(11-12):908-16.

191. Gardner DK, Schoolcraft WB. In-vitro culture of human blastocyst. *Reprod Certain Infertil Genet*

1999. 1999;378-88.

192. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2011;26(7):1768-74.

193. Matalliotakis I, Cakmak H, Arici A, Goumenou A, Fragouli Y, Sakkas D. Epidemiological factors influencing IVF outcome: Evidence from the Yale IVF program. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* févr 2008;28(2):204-8.

194. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 1 juill 2019;25(4):439-51.

195. von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N, Stute P, Fäh M. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet.* mars 2019;299(3):883-9.

196. Marnet B, Vieitez G, Milhet P, Richoille G, Lesourd F, Parinaud J. Computer-assisted assessment of sperm morphology: comparison with conventional techniques. *Int J Androl.* févr 2000;23(1):22-8.

197. Slama R. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod.* 1 févr 2002;17(2):503-15.

198. Nikolova S, Parvanov D, Georgieva V, Ivanova I, Ganeva R, Stamenov G. Impact of sperm characteristics on time-lapse embryo morphokinetic parameters and clinical outcome of conventional in vitro fertilization. *Andrology.* sept 2020;8(5):1107-16.

199. Cito G, Picone R, Fucci R, Giachini C, Micelli E, Cocci A, et al. Sperm morphology: What implications on the assisted reproductive outcomes? *Andrology.* nov 2020;8(6):1867-74.

200. Schill WB. Some disturbances of acrosomal development and function in human spermatozoa. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 1991;6(7):969-78.

201. Reichart M, Lederman H, Har-Even D, Kedem P, Bartoov B. Human sperm acrosin activity with relation to semen parameters and acrosomal ultrastructure. *Andrologia.* avr 1993;25(2):59-66.

202. Menkveld R, Rhemrev JP, Franken DR, Vermeiden JP, Kruger TF. Acrosomal morphology as a novel criterion for male fertility diagnosis: relation with acrosin activity, morphology (strict criteria), and fertilization in vitro. *Fertil Steril.* mars 1996;65(3):637-44.

203. Xu F, Zhu H, Zhu W, Fan L. Human sperm acrosomal status, acrosomal responsiveness, and acrosin are predictive of the outcomes of in vitro fertilization: A prospective cohort study. *Reprod Biol.* déc 2018;18(4):344-54.

204. Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effect of Sperm Morphology on Pregnancy Success via Intrauterine Insemination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* mars 2018;199(3):812-22.

205. Ombelet W, Pollet H, Bosmans E, Vereecken A. Results of a questionnaire on sperm morphology assessment. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 1997;12(5):1015-20.

206. Wang Y, Yang J, Jia Y, Xiong C, Meng T, Guan H, et al. Variability in the morphologic assessment of human sperm: use of the strict criteria recommended by the World Health Organization in 2010. *Fertil Steril.* avr 2014;101(4):945-9.

207. Franken DR. African experience with sperm morphology training courses. *Reprod Biomed Online.* août 2003;7(1):114-9.

208. Natali I, Muratori M, Sarli V, Vannuccini M, Cipriani S, Niccoli L, et al. Scoring human sperm morphology using Testsimplets and Diff-Quik slides. *Fertil Steril.* avr 2013;99(5):1227-1232.e2.

209. ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update.* déc 2007;13(6):515-26.

210. Lockwood GM, Deveneau NE, Shridharani AN, Strawn EY, Sandlow JI. Isolated abnormal strict morphology is not a contraindication for intrauterine insemination. *Andrology*. nov 2015;3(6):1088-93.
211. Erdem M, Erdem A, Mutlu MF, Ozisik S, Yildiz S, Guler I, et al. The impact of sperm morphology on the outcome of intrauterine insemination cycles with gonadotropins in unexplained and male subfertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. févr 2016;197:120-4.
212. Deveneau NE, Sinno O, Krause M, Eastwood D, Sandlow JI, Robb P, et al. Impact of sperm morphology on the likelihood of pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. déc 2014;102(6):1584-1590.e2.
213. Karabinus DS, Gelety TJ. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertil Steril*. mars 1997;67(3):536-41.
214. Lemmens L, Kos S, Beijer C, Brinkman JW, van der Horst FAL, van den Hoven L, et al. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil Steril*. juin 2016;105(6):1462-8.
215. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM, Ramzi AM. The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. nov 1995;64(5):982-6.
216. Nagy ZP, Verheyen G, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Special applications of intracytoplasmic sperm injection: the influence of sperm count, motility, morphology, source and sperm antibody on the outcome of ICSI. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 1998;13 Suppl 1:143-54.
217. McKenzie LJ, Kovanci E, Amato P, Cisneros P, Lamb D, Carson SA. Pregnancy outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with profound teratospermia. *Fertil Steril*. oct 2004;82(4):847-9.
218. Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, et al. *Andrology*: The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod*. 1 mai 1995;10(5):1123-9.
219. Woolnough B, D S, Mc L, E S, J G. Does omitting teratospermia as a selection criterion for ICSI change pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* [Internet]. août 2020 [cité 6 oct 2021];37(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449098/>
220. Hollingsworth B, Harris A, Mortimer D. The cost effectiveness of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *J Assist Reprod Genet*. déc 2007;24(12):571-7.
221. Rosen MP, Shen S, Dobson AT, Fujimoto VY, McCulloch CE, Cedars MI. Oocyte degeneration after intracytoplasmic sperm injection: a multivariate analysis to assess its importance as a laboratory or clinical marker. *Fertil Steril*. juin 2006;85(6):1736-43.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Boursier
Prénom : Angèle

Titre de la thèse : EFFET DE LA MORPHOLOGIE SPERMATIQUE SUR LES RESULTATS DE LA FECONDATION IN VITRO CONVENTIONNELLE

Mots-clés : FIV, morphologie spermatique, spermocytogramme, classification de David

Résumé :

L'impact de la morphologie spermatique sur les chances de succès en FIVc est controversé. Cela peut s'expliquer par le caractère subjectif de son évaluation ainsi que par la variabilité des techniques de coloration et systèmes d'évaluation utilisés. La classification de Krüger, recommandée par l'OMS, est la plus utilisée à l'international. En revanche, de nombreux laboratoires français ont adopté la classification de David modifiée, d'utilisation plus limitée, expliquant que peu d'études soient disponibles pour en évaluer la valeur pronostique. L'objectif de ce travail était d'évaluer dans notre centre l'impact de la morphologie spermatique évaluée selon la classification de David, sur les résultats obtenus en FIVc. Nous avons pour cela étudié les données de 873 premiers cycles de FIV réalisés dans notre laboratoire. Après ajustement sur l'âge féminin et masculin, le statut tabagique de la femme, l'IMC de la femme, la durée d'infertilité, la dose totale de FSH reçue, l'indication de recours à l'AMP chez la femme, les autres paramètres spermatiques, le nombre d'ovocytes inséminés et la mobilité des spermatozoïdes après gradient, nous mettons en évidence une association significative entre la morphologie spermatique et le risque de survenue d'une paucifécondation ou d'un échec total de fécondation. Cet effet semble avoir un retentissement direct sur les chances de succès de la tentative de FIV puisqu'une augmentation de l'IAM ou du nombre total d'anomalies de la tête diminuent la probabilité de survenue d'une grossesse à l'issue du cycle de FIV. En ajustant le modèle selon le nombre d'embryon(s) transféré(s) ainsi que sur les autres facteurs précités, nous mettons en évidence une association statistiquement significative entre le nombre total d'anomalies de la tête et la probabilité de survenue d'une naissance vivante à l'issue d'un transfert embryonnaire. Nous confirmons donc l'intérêt de la morphologie spermatique en tant que caractère prédictif et indépendant des autres paramètres spermatiques sur les chances de succès d'une tentative de FIV. Il serait pertinent d'évaluer dans une nouvelle cohorte si ce lien existe également lorsque la morphologie spermatique est évaluée selon la classification de Krüger.

Membres du jury :

Président : Pr Thierry BROUSSEAU, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université Lille

Directeur de thèse : Dr Anne-Laure BARBOTIN, MCU-PH – Faculté de Médecine, Université Lille

Assesseur(s) : Dr Geoffroy ROBIN, MCU-PH – Faculté de Médecine, Université Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr Nicolas GATIMEL, MCU-PH – Faculté de Médecine Université Toulouse III