

LE SPERME EN ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION:

De l'examen à la thérapeutique

Les jeudis de Fleurus

21 mars 2019 – Bruxelles

Pierre Boyer

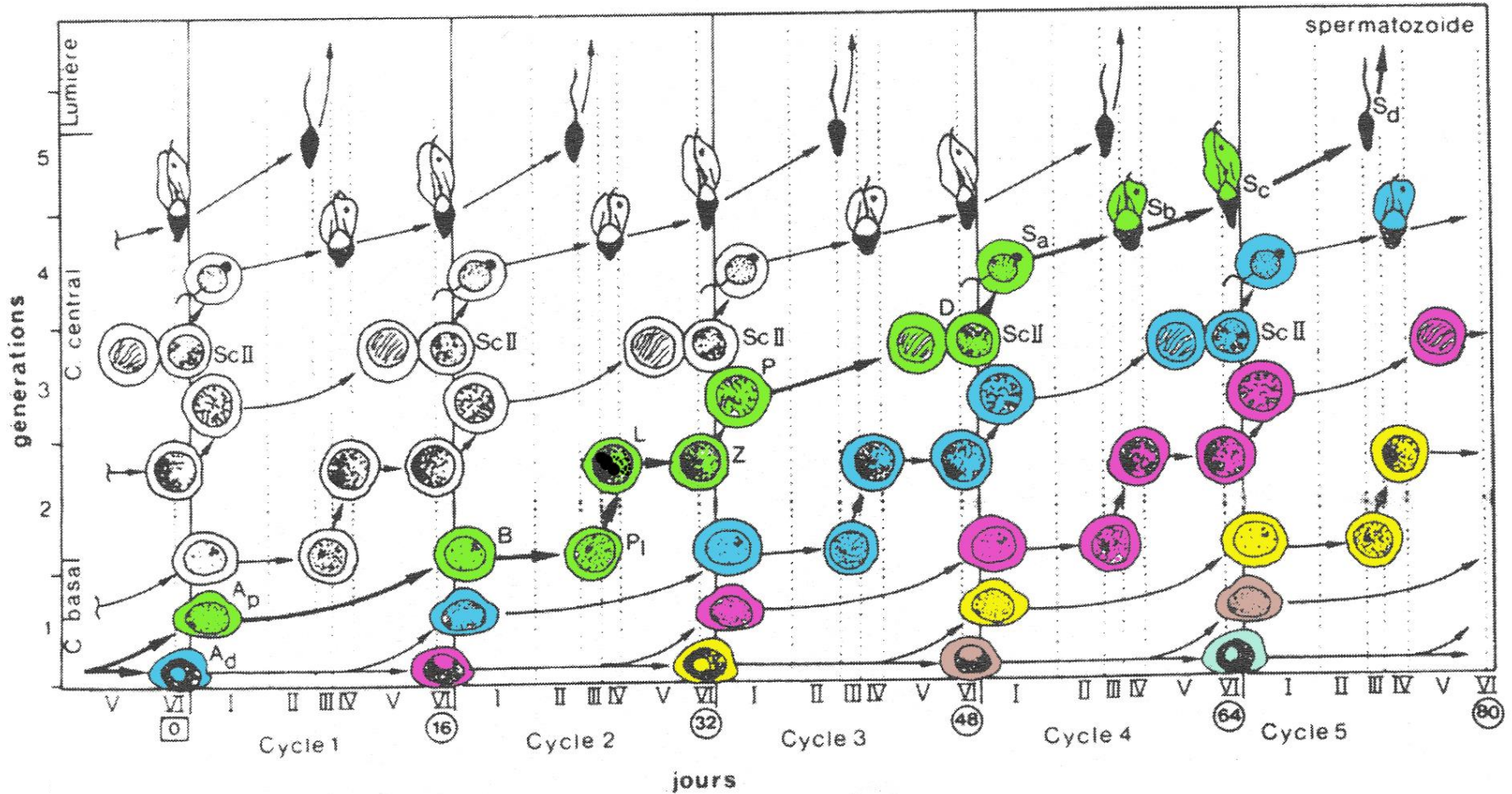
Plan

- I - La spermatogenèse
- II - Les normes de l'OMS
- III - La Reproduction Masculine et Environnement
- IV - Le Bilan de l'infertilité

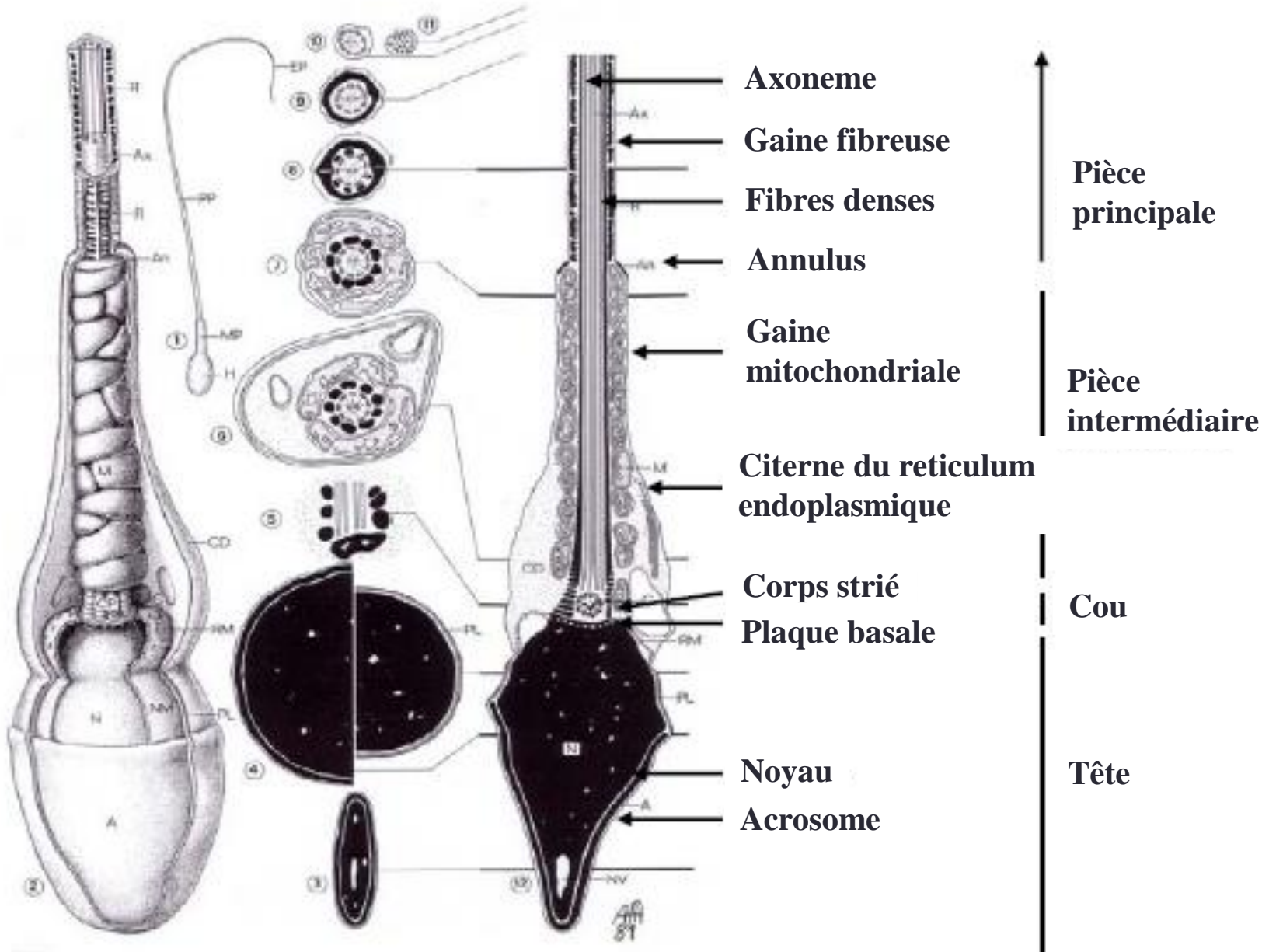
SPERMATOGENESE NORMALE



ORGANISATION DE LA SPERMATOGENESE



Le démarrage de la spermatogénèse et donc d'une nouvelle génération de cellules germinales est enclenché selon une périodicité régulière qui est spécifique d'espèce



Axoneme

Gaine fibreuse

Fibres denses

Annulus

Gaine mitochondriale

Citerne du reticulum endoplasmique

Corps strié

Plaque basale

Noyau

Acrosome

Pièce principale

Pièce intermédiaire

Cou

Tête

Les Paramètres du spermogramme

Les « normes » de l'OMS 2010



Pour l'Organisation Mondiale de la Santé, un couple est considéré infécond si aucune conception n'est survenue après deux années de rapports sexuels non protégés.

Cependant il apparaît justifié de commencer l'exploration d'un couple souhaitant un enfant après *une année* de rapports sexuels sans contraception.

Le spermogramme et le spermocytogramme sont les «*meilleurs*» témoins de la fécondité masculine. Ils doivent être demandés en première intention.

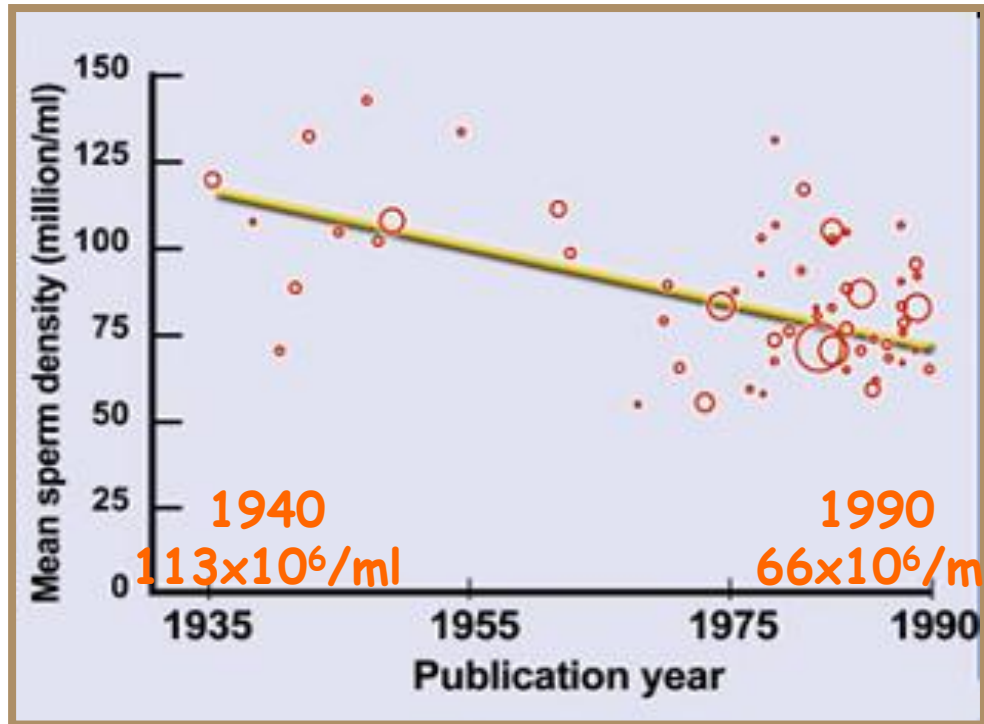
- L'OMS a publié les lignes directrices de *la normalité* du spermogramme en 1987, avec mises à jour en 1992 puis en 1999.
- Les seuils de « *normalité* » étaient fondés sur des estimations à partir de données anciennes, qui remontent aux années 1950.
- Il y avait des imperfections dans la façon dont les données avaient été recueillies et analysées; les analyses provenaient de plusieurs centres, sans précision du choix technique. Il n'y avait pas de renseignements cliniques concernant les patients.

Fertilité masculine en baisse ?

Certains travaux démontrent que depuis la moitié du siècle passé la numération spermatique a diminué en moyenne de 50 % pour l'espèce humaine.

« Un homme produit deux fois moins de spermatozoïdes que son Grand-père au même âge » Colloque européen 24 novembre 2008

DÉCLIN DE LA QUALITÉ DU SPERME AU COURS DES 50 DERNIÈRES ANNÉES



61 publications
de 1938 à 1990

≈ 15 000 hommes

MAIS

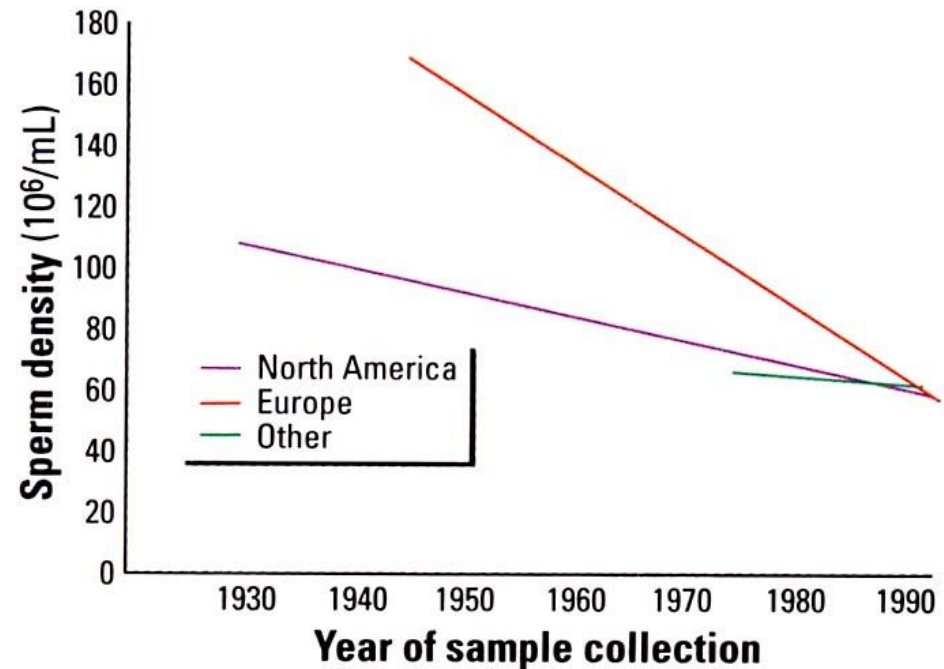
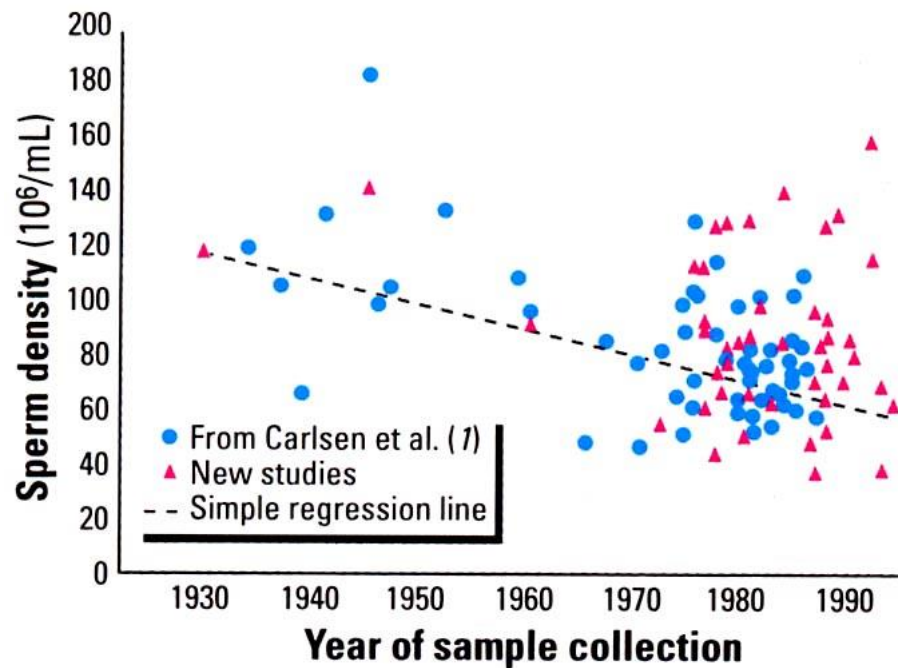
Populations étudiées
différentes

Carlsen et al 1992

<https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609>

Concentration spermatique moyenne

101 articles publiés de 1934 à 1996



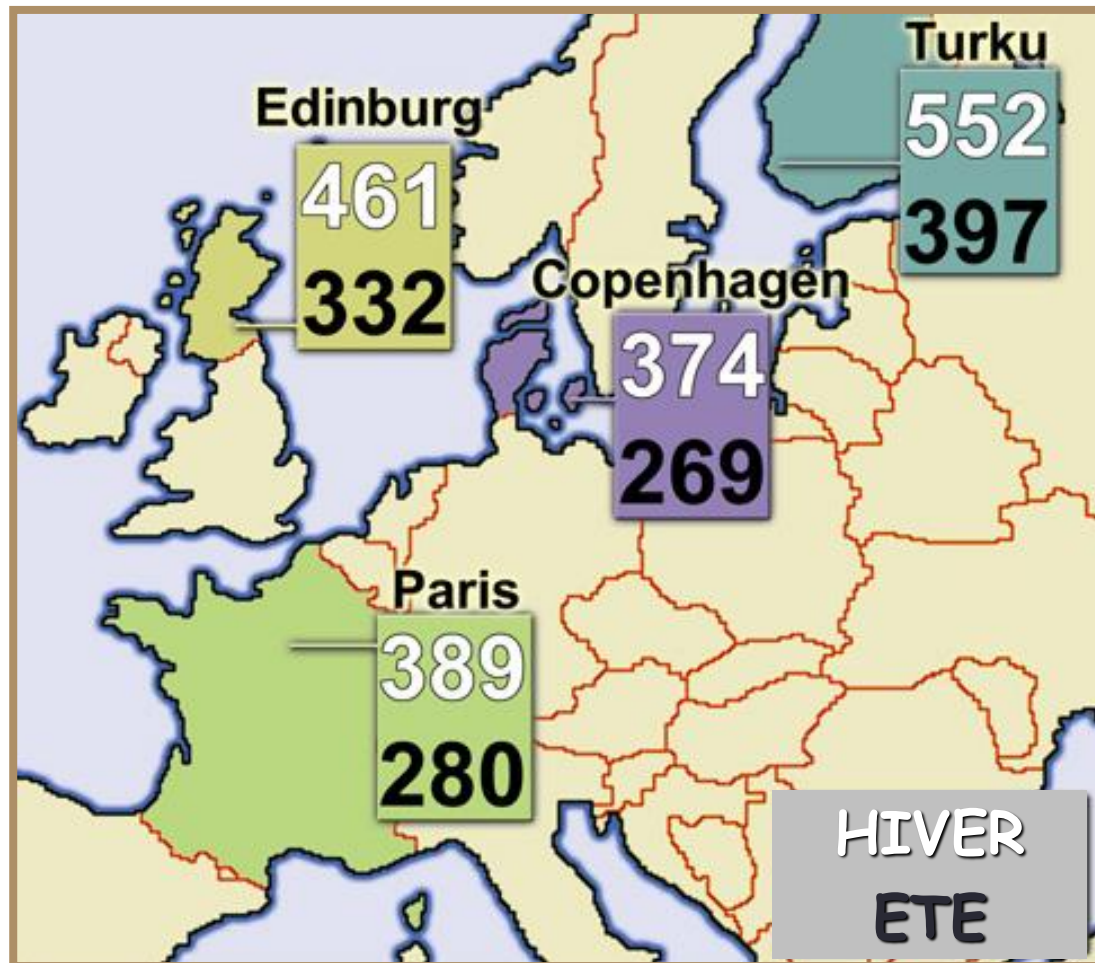
Swan et al 2000

<https://doi.org/10.1289/ehp.00108961>

- Dans le nouveau manuel de l'OMS, les normes ont été retenues à partir des analyses de spermatozoïdes effectuées à l'aide de protocoles similaires dans tous les centres impliqués.
- 4500 hommes sur 4 continents ont été testés
 - Australie, Chine, Danemark, Allemagne, Chili, Singapour, France, Royaume-Uni et États-Unis...
 - Chez des hommes dont la conjointe est devenue enceinte après moins d'un an de rapports sexuels non protégés.

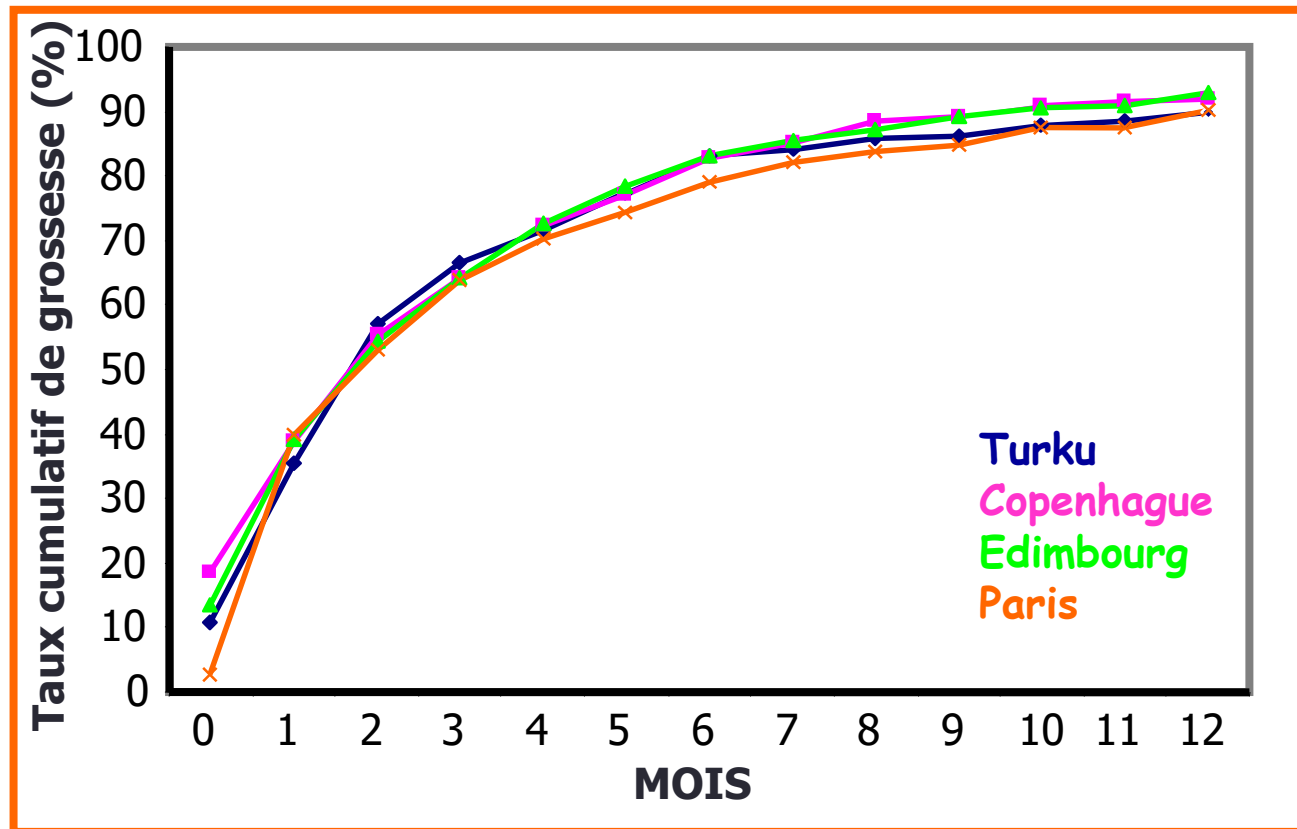
NOMBRE TOTAL DE SPERMATOZOIDES (10^6)

Moyenne géométrique pour un homme de 30 ans
ayant un délai d'abstinence de 4 jours



Délai nécessaire à concevoir dans les 4 villes européennes

Valeur moyenne du DNC : 3,8 mois, médiane : 2 mois



79,1% des couples ont conçu en 6 mois à Paris contre 83,1%, 82,8% et 83,0% à Turku, Copenhague et Edimbourg

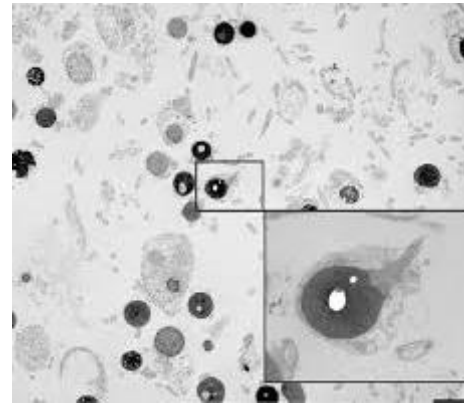
Paramètres du spermogramme normé

| | |
|---|-----------------|
| Volume de l'éjaculat (ml) : | 1,5 (1,4 – 1,7) |
| Numération/éjaculat (millions) : | 39 (33 – 46) |
| Concentration spermatozoïdes (millions/ml): | 15 (12 – 16) |
| Mobilité totale (a+b+c) (%) : | 40 (38 – 42) |
| Mobilité progressive (a+b)(%) : | 32 (31 – 34) |

Données du Spermocytogramme

Formes typiques (%) : 4 (3-4)

Ne pas passer à coté d'un syndrome pur
ou
d'une tératospermie monomorphe type macrocéphalie



Remarques

- Les valeurs inférieures de la norme ne sont pas synonymes de stérilité.
- Les hommes présentant une qualité de sperme faible sont capables d'avoir des enfants.
- Une affection de courte durée, telle un épisode grippal, est susceptible de retentir sur les caractéristiques du sperme émis 2 à 3 mois plus tard en raison de la durée de 74 jours du cycle de la spermatogénèse.
- Dans des conditions physiologiques, il existe d'importantes fluctuations des différents paramètres ce qui rend impossible une interprétation basée sur une seule mesure.
- L'intervalle de confiance de la numération a pour limites $0,5x_n$ et $2,2x_n$:
 - Si on a trouvé une numération à 40M/ml, on peut trouver dans un nouvel examen des valeurs comprises entre 20 et 88 M/ml.
- Pour la mobilité les variations physiologiques sont de $\pm 10\%$

LA FERTILITÉ MASCULINE ET L'ENVIRONNEMENT

LA SANTE REPRODUCTIVE EST UNE PREOCCUPATION CROISSANTE DES COUPLES ET DE LA SOCIETE

Chaque année, >100 000 couples n'obtiennent pas de grossesse en un an de rapports (France, estimation)

Développement des méthodes d'assistance à la procréation: 3% des naissances

Augmentation de "l'impatience" des couples à avoir des enfants ?

Possible **baisse séculaire** de la qualité spermatique: hommes féconds, un seul centre

CECOS Bicêtre/Cochin 1973-1992

Auger et al., N Eng J Med, 1995

Table 2. Effects of Age, Year of Birth, and Duration of Sexual Abstinence before the Collection of Semen on Changes in Characteristics of Semen Samples from 1351 Fertile Men Studied by Multiple Regression Analysis.*

| CHARACTERISTIC AND VARIABLE STUDIED | REGRESSION COEFFICIENT | P VALUE |
|-------------------------------------|------------------------|---------|
| | (95% CI) | |
| | <i>percent change</i> | |
| <u>Sperm concentration</u> | | |
| Older age (by 1 yr) | -3.3 (-1.8 to -4.7)† | < 0.001 |
| Later birth (by 1 yr) | -2.6 (-1.3 to -3.9)† | < 0.001 |
| Longer abstinence (by 1 day) | +2.2 (+0.7 to +3.8)† | 0.004 |
| <u>Percentage of motile sperm</u> | | |
| Older age (by 1 yr) | -0.6 (-0.4 to -0.8) | < 0.001 |
| Later birth (by 1 yr) | -0.3 (-0.2 to -0.5) | < 0.001 |
| Longer abstinence (by 1 day) | -0.3 (-0.1 to -0.5) | 0.009 |
| <u>Percentage of normal sperm‡</u> | | |
| Older age (by 1 yr) | -0.9 (-0.7 to -1.1) | < 0.001 |
| Later birth (by 1 yr) | -0.7 (-0.5 to -0.9) | < 0.001 |

FACTEURS SUSCEPTIBLES D' INTERFÉRER AVEC LA FONCTION DE REPRODUCTION DE L' HOMME

■ FACTEURS GENETIQUES

■ FACTEURS PHYSIQUES :

Radiations, température,...

■ FACTEURS BIOLOGIQUES :

MST,...

■ FACTEURS SOCIO CULTURELS :

Stress,...

■ FACTEURS CHIMIQUES :

Composés utilisés dans l' industrie,
l' agriculture, médicaments,...

Facteurs environnementaux



LES SUBSTANCES POUVANT AGIR COMME DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SONT TRES REPANDUES



Pesticides



Détergents



Hydrocarbures



Matières plastiques



Herbicides



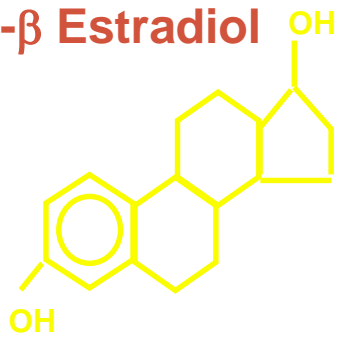
Métaux Lourds



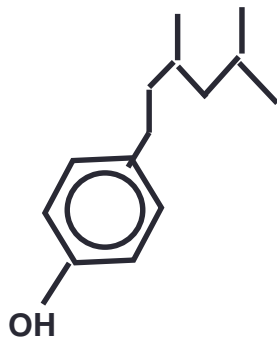
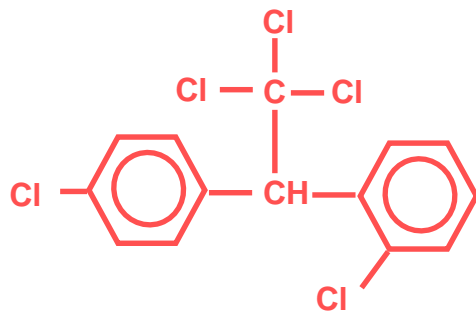
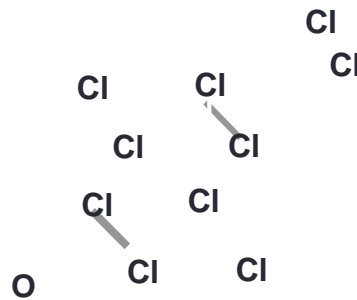
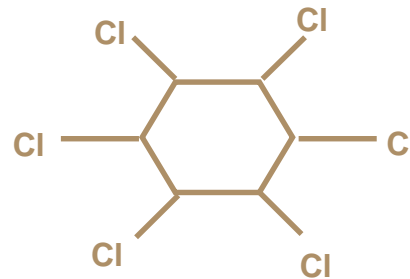
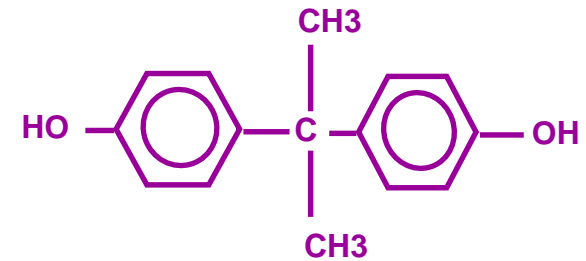
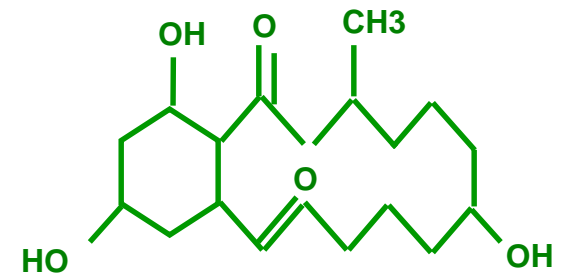
Médicaments



Cosmétiques

17-β Estradiol

& STRUCTURE CHIMIQUE DE QUELQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

**4-Nonylphenol****o,p'-DDT****Lindane****Bisphenol A****Zearalenol**

Modifications de la santé reproductive chez l'homme

Produits chimiques et xénohormones

| Anomalies observées | Produits chimiques | Références |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| Infertilité masculine | DBCP | Whorton et al., 1977 |
| ↗ Spermatozoïdes anormaux | Carbaryl | Wyrobek et al., 1981 |
| ↗ DNC | Pesticides | DeCock et al., 1994 |
| % de grossesse en FIV | Pesticides | Tielemans et al., 1999 |
| Cryptorchidie, Hypospadias, ↘ Qualité du sperme | DES | Swan 2000 (revue) |
| ↘ Qualité du sperme | Pesticides et solvants | Oliva et al., 2001 |
| ↘ Qualité du sperme | Organochlorés | Dallinga et al., 2002 |
| ↘ Qualité du sperme | Organochlorés | Hauser et al., 2002 |
| ↘ Qualité du sperme | Pesticides | Swan et al., 2003 |
| ↘ Qualité du sperme | Phtalates | Duty et al., 2003 |
| Cancer du testicule | Organochlorés | Hardell et al., 2003 |
| ↘ Qualité du sperme | Héxachlorobiphényl (CB153) | Rignell-Hydbom et al., 2004 |

Infertilité Masculine : Les examens complémentaires

- Spermogramme
- Test de sélection des spz mobiles: TMS
- Spermoculture
- Biochimie séminale (carnitine, α 1-4 glucosidase)
- FSH, Testostérone
- Caryotype, chromosome Y
- Échographie

Les conditions du recueil en vue de spermogramme, TMS ou préparation pour AMP

Locaux

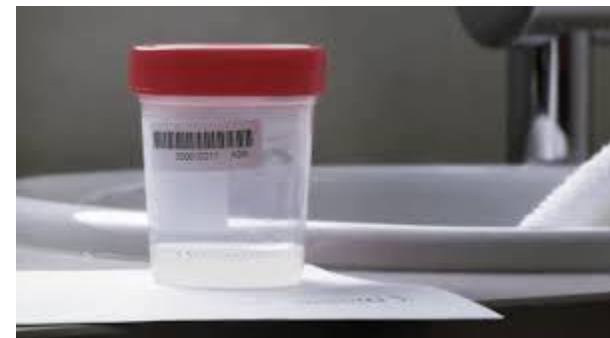
Laboratoire
Domicile

Durée d'abstinence

Qualité du recueil

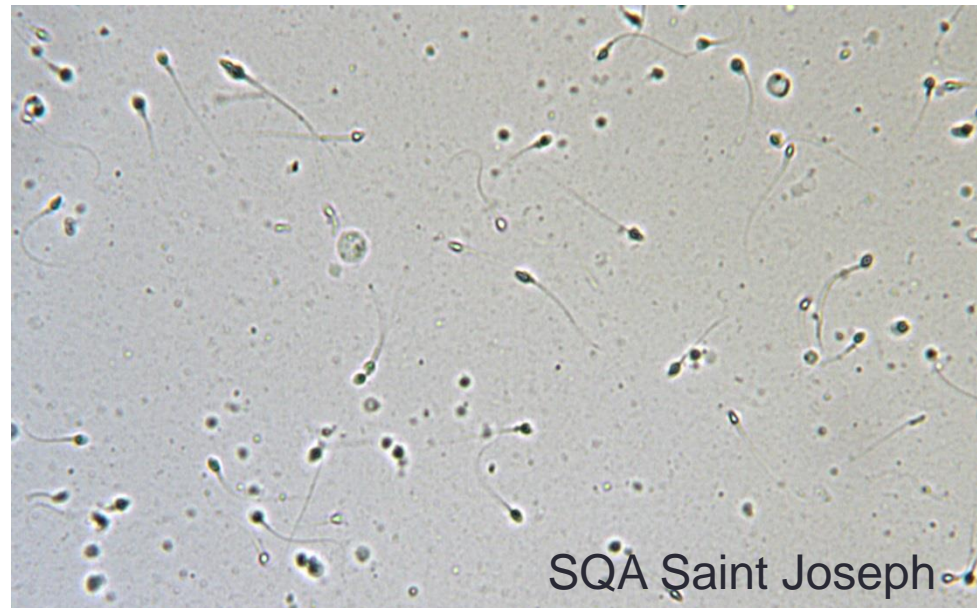
Erection

Ejaculation



Infertilité Masculine : Le TMS

- Effectué au cours d'un Spermogramme de contrôle
- Préparation avec une technique utilisée en AMP
 - Swim-Up ou Gradient de densité
- Lecture des résultats après préparation:
 - Numération
 - Mobilité
- Contrôle de la mobilité résiduelle après 24 h



Place de l'automatisation

Avantages de l'automatisation :

- Standardisation
- Gain de temps :
 - Manuel : **30-40 mn + 20 mn** pour frottis et coloration
 - CASA : **10 mn** pour num et mob + **30 mn** pour morpho et **40 mn** pour frottis et coloration
 - SQA-Vision : **1mn** pour sperme normal, **3-4 mn** pour oligospermie
- Précision
- Moindre risque d'erreur humaine
- Enregistrement des données
- Formation moins longue du personnel

Inconvénients :

- Problèmes sur échantillons atypiques
- Coût : acquisition , consommables et maintenance
- Risque théorique de perte de compétence sur l'analyse spermiologique

Infertilité Masculine : Le choix technique en AMP

- Echec ou absence de traitement urologique spécifique :

• AMP

- Test de sélection spz mobiles $> 10^6$ sans pb féminin



Insémination (IAC)

- Test de sélect spz mob $> 10^6$ et pb féminins



FIV classique

Oligospermie extrême



FIV avec ICSI

- Azoospermie obstructive



Prélèvement épидидymaire +/- congélation

- Azoospermie non obstructive



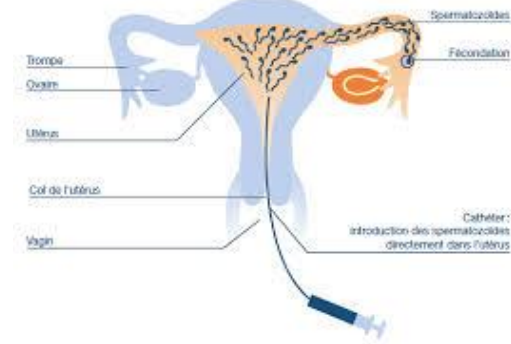
Biopsie testiculaire +/- congélation

Des exigences différentes selon l'AMP

En IAC

numération
mobilité

>3M de mobiles



En FIV

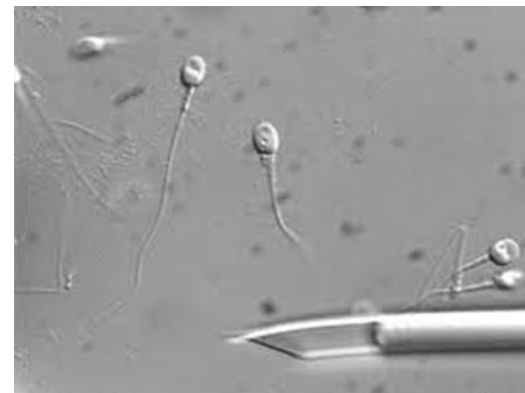
mobilité

Au moins 1 M de mobiles



En ICSI

Même si < 1 M de mobiles
contrôle du geste +++



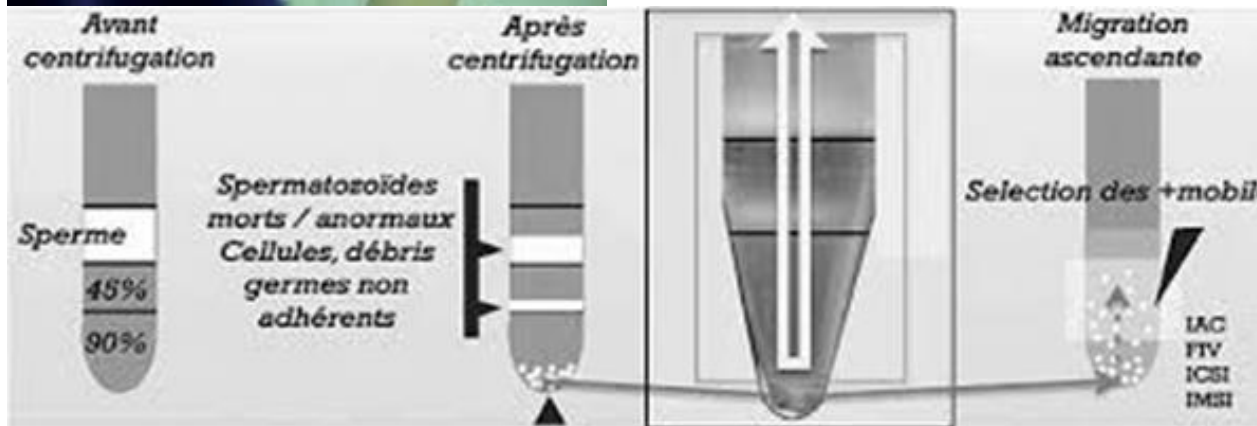
OBJECTIFS pour l'AMP

- Isoler le plus grand nombre de spz mobiles féconds du plasma séminal
- Éliminer les spermatozoïdes morts, cellules rondes
- Éliminer les virus et bactéries
- Corriger les dysfonctions spermatiques
- Sans entraîner d'altérations des spermatozoïdes
- Évaluer la survie potentielle avant FIV

Méthodes de préparations



Après liquéfaction, environ 30mn
Température ambiante ou 37° c



Sélection des spermatozoïdes les plus mobiles avant insémination.

Séparation des spermatozoïdes mobiles

Swim-up

Tubes de Jondet

Gradients de densité

Nb de couches

Simplifié 2 couches

Choix du gamète masculin : avec ou sans IMSI



Conclusions

L'analyse du sperme donne une indication des chances de conception

Spermogramme et spermocytogramme ont une place prédominante dans les explorations

Vu la variabilité, ne pas hésiter à renouveler les examens, en fonction aussi de l'âge maternel

L'automatisation améliore la fiabilité

Le Test de Migration Survie et son résultat conditionne le type d'AMP

Il est opérateur dépendant

Il n'existe pas de test pour évaluer la fécondance du sperme en dehors de la Fécondation In Vitro

L'utilisation en AMP dépend de la qualité du recueil du jour