

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques
Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Etude bibliographique sur l'impact de l'obésité sur la fonction de reproduction : infertilité chez l'homme

Présentée par : **OU SELLAM Sabrina**

Présenté le 07 /01/2021 devant le jury composé de :

Présidente :	M^{me} ZERROUKI-DAOUDI N.	Professeur-FSBSA	UMMTO
Promotrice :	M^{me} BENABDESSELAM R.	Professeur-FSBSA	UMMTO
Examinatrice :	M^{me} GUENDOUI S.	MAA-FSBSA	UMMTO

2019/2020

Remerciements

En préambule à ce mémoire je remercie Dieu qui m'a aidée et m'a donnée la patience, le courage, la santé et les moyens afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.

*Je tiens à remercier sincèrement ma promotrice **M^{me} BENABDESSELAM R.**, Professeur-FSBSA-UMMTO, Pour m'encadrée, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour. Je voulais vraiment la remercier car j'ai eu beaucoup de chance de l'avoir comme promotrice.*

*Je tiens à remercier vivement les membres du jury qui m'ont honoré, qui ont consacré du temps pour examiner ce travail ; À la présidente **M^{me} ZERROUKI-DAOUDI N.**, Professeur-FSBSA-UMMTO. Je tiens à remercier également **M^{me} GUENDOUI S.**, MAA-FSBSA-UMMTO.*

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les enseignants qui m'ont soutenue formée et contribué à ma réussite, tout au long de mon cursus universitaire.

Un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

Aux deux êtres les plus chers au monde, ma mère et mon père, pour leurs Amour, leurs soutiens et leur stimulante fierté. Les mots sont faibles pour Exprimer la force de mes sentiments et la reconnaissance que je leurs porte. A mon frère et mes sœurs : Mouloud, Yasmine et Lamia qui étaient toujours à mes côtés. Je vous remercie infiniment pour votre soutien et vos encouragements.

A mon cher cousin : Hakim.

A mes chères copines : Nora, Kamylia, Hassina.

A tous mes ami(e)s de la promotion.

Sabrina

Sommaire

Introduction générale	1
------------------------------------	----------

Chapitre I : Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital masculin

1. Anatomie et structures de l'appareil reproducteur de l'homme.....	3
1.1. Testicules	3
1.1.1. Vascularisation et innervation.....	4
1.2. Voies génitales masculines	6
1.2.1. Voies spermatiques intra testiculaires.....	6
1.2.2. Voies spermatiques extra testiculaires	6
1.2.2.1. Epididyme	6
1.2.2.2. Canal déférent	6
1.2.2.3. Conduits éjaculateurs	7
1.2.2.4. Urètre	7
1.3. Glandes annexes.....	7
1.3.1. Vésicules séminales	7
1.3.2. Prostate.....	7
1.3.3. Glandes bulbo-urétrales ou de MERY-COWPER.....	8
1.4. Pénis ou verge	8
2. Histophysiologie du testicule	8
2.1. Testicule endocrine	9
2.1.1. Biosynthèse de la testostérone	9
2.1.2. Mécanisme d'action des androgènes.....	10
2.1.3. Rôles de la testostérone.....	11
2.2. Testicule exocrine	12
2.2.1. Structure et fonctions des tubes séminifères	12
2.2.2. Cellules de la lignée germinale	12
2.2.3. Cellules de Sertoli	13
2.2.4. Spermatogenèse	14
2.2.4.1. Phases de la spermatogenèse.....	14
2.2.4.1.1. Phase de renouvellement et de prolifération des cellules germinales.....	14
2.2.4.1.2. Phase de maturation et de différenciation cellulaire	14
2.2.5. Spermiogénèse	15
2.3. Ultrastructure du spermatozoïde et nature du sperme.....	16
2.4. Régulation hormonale des fonctions testiculaires.....	18
2.5. Sperme et physiologie du spermatozoïde.....	19
2.5.1. Sperme	19
2.5.2. Physiologie des spermatozoïdes.....	20

Chapitre II : Infertilité masculine

1. Définition	21
2. Epidémiologie	21
3. Types d'infertilité masculine	22

4. Anomalies spermatique.....	22
5. Causes de l'infertilité masculine.....	23
5.1. Causes pré-testiculaires ou endocriniennes ou déficits gonadotropes.....	23
5.1.1. Hypogonadisme hypogonadotrophique congénital.....	25
5.1.1.1. Syndrome de Kallmann-De Morsier.....	25
5.1.2. Hypogonadisme hypogonadotrophique acquis.....	25
5.1.2.1. Causes tumorales.....	25
5.1.2.1.1. Adénomes hypophysaires.....	25
5.1.2.1.2. Autres tumeurs.....	25
5.1.2.2. Causes iatrogéniques et traumatiques.....	26
5.1.2.3. Causes hormonales et médicamenteuses.....	26
5.2. Causes testiculaires.....	26
5.2.1. Causes génétiques.....	26
5.2.1.1. Micro-délétions du bras long du chromosome Y.....	26
5.2.1.2. Mutations du gène du récepteur de la FSH.....	27
5.2.1.3. Mutations de TEX11.....	27
5.2.1.4. Anomalies des récepteurs aux androgènes.....	28
5.2.2. Causes chromosomiques.....	28
5.2.2.1. Syndrome de Klinefelter (SK).....	28
5.2.2.2. Translocations réciproques.....	29
5.2.3. Causes lésionnelles acquises.....	29
5.2.3.1. Chimiothérapie anticancéreuse.....	29
5.2.3.2. Orchite ourlienne.....	29
5.2.3.3. Autres lésions.....	30
5.2.4. Causes congénitales.....	30
5.2.4.1. Cryptorchidie.....	30
5.2.4.2. Varicocèle.....	30
5.3. Causes post-testiculaires par obstacle des voies excrétrices.....	31
5.3.1. Agénésie bilatérale des canaux déférents.....	31
5.3.2. Infection du tractus génital mâle.....	31
5.3.3. Obstruction post chirurgicale.....	31
5.4. Facteurs immunologiques.....	32
5.5. Facteurs physiologiques.....	32
5.6. Facteurs exogènes.....	32
5.7. Troubles de l'éjaculation.....	32
5.8. Infertilités idiopathiques.....	32
6. Facteurs de risques de l'infertilité masculine.....	33
6.1. Age.....	33
6.2. Antécédents d'infertilité dans la famille.....	33
6.3. Exposition aux perturbateurs endocriniens.....	33
6.4. Effet de la chaleur.....	33
6.5. Effets des radiations.....	34
6.6. Médicaments et drogues.....	34
6.7. Caféine.....	34

6.8. Tabac.....	34
6.9. Alcool.....	35
6.10. Obésité	35
7. Diagnostic et prise en charge de l'infertilité masculine.....	35
7.1. Diagnostic de l'infertilité masculine.....	35
7.1.1. Interrogatoire / Anamnèse.....	35
7.1.2. Examen clinique.....	35
7.1.3. Examen paraclinique ou examen du sperme.....	36
7.1.3.1. Spermogramme	36
7.1.3.1.1. Paramètres du sperme	37
7.1.3.2. Spermocytogramme ou Analyse cytomorphologique des Spermatozoïdes.....	39
7.1.4. Biopsie testiculaire.....	41
7.1.5. Autres examens.....	41
7.2. Prise en charge et traitement de l'infertilité masculine.....	41
7.2.1. Traitement médical	42
7.2.2. Traitement chirurgical.....	42
7.2.3. Techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).....	42
7.2.3.1. Insémination artificielle ou insémination intra-utérine (IIU).....	42
7.2.3.2. Fécondation in vitro (FIV)	43
7.2.3.3. Technique de fécondation avec micromanipulation : injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)	43

Chapitre III : Impact de l'obésité sur la fertilité masculine

1. Obésité	44
1.1. Indice de la masse corporelle.....	44
1.2. Epidémiologie	44
1.3. Types d'obésité	45
1.4. Physiopathologie de l'obésité	45
1.5. Mécanismes de régulation de l'obésité / médiateurs de l'obésité.....	46
1.5.1. Leptine	47
1.5.2. Neuropeptide Y (NPY)	48
1.5.3. Adiponectine	48
1.5.4. Hormones gastrointestinales	49
1.5.3.1. Ghreline.....	50
1.5.3.2. Cholécystokine (CCK).....	50
1.5.3.3. Autres modulateurs	50
2. Impact de l'obésité sur la fertilité masculine	50
2.1. Type d'obésité et syndrome métabolique impliqué dans la fertilité	50
2.2. Impact de l'obésité sur les paramètres spermatiques	51
2.2.1. Concentration en spermatozoïdes	51
2.2.2. Motilité des spermatozoïdes.....	52
2.2.3. Morphologie des spermatozoïdes.....	53
2.2.4. Fragmentation de l'ADN	54
2.3. Dysfonctionnement érectile	54

2.4. Tissu adipeux et son impact sur le métabolisme des hormones sexuelles	55
2.4.1. Diminution du taux de SHBG	55
2.4.2. Altération du ratio testostérone/oestrogènes	55
2.5. Impact des modifications hormonales sur la fertilité masculine.....	56
2.5.1. Insuline / insulinoresistance	56
2.5.2. Secrétions adipocytaires.....	58
2.5.2.1. Leptine	58
2.5.2.2. Adiponectine	61
2.5.3. Kisspeptine.....	61
2.6. Impact sur la libération des facteurs de l'inflammation.....	63
3. Solutions envisageables contre l'obésité.....	65
3.1. Modification des habitudes de vie	65
3.1.1. Activité physique	65
3.1.2. Alimentation.....	66
3.1.3. Chirurgie	67
Conclusion et perspectives.....	68
Références bibliographiques	70

Listes des figures

Figure 01 : Coupe sagittale de l'appareil génital masculin adulte (d'après Stchnunke *et al.*, 2007)

Figure 02 : Structure du testicule et de l'épididyme (d'après Terriou *et al.*, 2000)

Figure 03 : Veines et artères du testicule et de l'épididyme (Ait Abaid, 2019)

Figure 04 : Coupe histologique au niveau du testicule (Stevens et Lowe, 2003)

Figure 05 : Voies de synthèse de la testostérone (Nahoul *et al.*, 1990)

Figure 06 : Voie de signalisation des androgènes (Saula, 2017)

Figure 07 : Schéma montrant la structure du tube séminifère et les étapes de la spermatogénèse (d'après Prudhomme, 2009)

Figure 08 : Les étapes de la spermatogénèse (Vacheret, 2005)

Figure 09 : La spermiogénèse (Vacheret, 2005)

Figure 10 : Ultrastructure d'un spermatozoïde mature (d'après Stevens et Lowe, 2003)

Figure 11 : Contrôle endocrinien des fonctions testiculaires (d'après http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_11.html)

Figure 12: Vision schématique du chromosome Y avec les microdélétions des régions AZF (Robin *et al.*, 2010)

Figure 13 : Principales anomalies de la tête, de la pièce intermédiaire et du flagelle des spermatozoïdes humains (Auger et Eustache, 2000)

Figure 14 : Insémination Intra utérine (Albert *et al.*, 2008)

Figure 15 : Régulation centrale du poids (Ghomari-Boukhatem, 2019)

Figure 16 : Action de la leptine au niveau de l'hypothalamus (Abbes, 2017)

Figure 17 : Action périphérique de l'adiponectine (Ghomari-Boukhatem, 2019)

Figure 18 : Nombre de spermatozoïdes par ml chez 1351 donneurs de 1973 à 1992.

(Auger *et al.*, 1995)

Figure 19 : Mobilité des spermatozoïdes en % chez 1351 donneurs entre 1973 et 1992.

(Auger *et al.*, 1995)

Figure 20 : Morphologie des spermatozoïdes en % de forme typique chez 1351 donneurs entre 1973 et 1992 (Auger *et al.*, 1995)

Figure 21 : Liens entre le tissu adipeux, la fonction reproductive masculine et le métabolisme des hormones sexuelles (Mammi *et al.*, 2012)

Figure 22 : Actions de la Leptine sur le système neuroendocrine lors de conditions physiologiques (D'après Pharmacorama.com)

Figure 23 : Mécanisme d'action des kisspeptines sur l'axe reproducteur mâle

(Huijbregts *et al.*, 2008)

Figure 24 : Rôle pivot des neurones à Kisspeptine dans l'information des neurones à GnRH (D'après Oakley *et al.*, Endocr Rev. 2009, 30, 713-743)

Figure 25 : Stress oxydatif mitochondrial (Su *et al.*, 2013)

Figure 26 : Rôles de la mitochondrie au niveau de l'appareil reproducteur masculin. (Rajender *et al.*, 2010)

Liste des tableaux

Tableau 01 : Étiologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) et acquis (HHA) responsables d'infertilité par atteinte pré-testiculaire (Young, 2016).

Tableau 02 : Les valeurs normales du spermogramme selon l'OMS, 2010 (Young, 2016)

Tableau 03 : Classification pondérale en fonction de l'indice de masse corporelle (Saula, 2017)

Liste des abréviations

ABP : Androgen Binding Protein
ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AG : Acide Gras
AgRP : Agouti Related Peptide
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
AMPe : Adénosine Monophosphate Cyclique
AMPK : Activated Protein Kinase
APS : Agence de Presse Algérienne
AR : Androgen Receptor
ARC : Noyau arqué
AR-DHT : Complexe Recepteur – Dihydrotestostérone
AZF : AZoospermia Factor
CART : Cocaine-and Amphetamine Regulated Transcript
CCK : Cholécystokine
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CIRP : Cold Inducible RNA-binding Protéine
CMV : Cytomégalovirus
CRP : C Reactive Protein
DAZ : Delete in AZoospermia
DHT : Dihydrotestostérone
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Follicule Stimulating Hormone
GH : Growth Hormone
GLP1 : Glucagon-Like Peptide 1
GnRH : Gonadotrophin Releasing hormone
HCG : Hormone Chorionic Gonadotrophin
HHA : Hypogonadisme Hypogonadotrophique Acquis
HHC : Hypogonadisme Hypogonadotrophique congénital
HIV : Human Immunodeficiency Viruses
ICSI : Injection intra cytoplasmique du spermatozoïde
IG : Index Glycémique
IGF : Insulin Growth Factor
IU : Insémination Intra Utérine
IU-C : Insémination Intra Utérine avec sperme du Conjoint
IU-D : Insémination Intra Utérine avec sperme du Donneur
IL : Interleukine
IMC : Index de Masse Corporelle
Kg : Kilogramme
LH : Luteinizing Hormone
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MC4R : mélanocortine
NPY : Neuropeptide Y
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1 : facteur de l'inflammation
PKA : Proteine Kinase A
PKC : Proteine Kinase C
POMC : Pro-opiomelanocortin
PRL : Prolactine
PSA : Prostate- Specific Antigen
PYY : Peptide Y
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
SF-1 : Steroidogenic Factor 1
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
StAR : Steroid Acute Regulatory Protein
STAT : Signal Transducer and activators of transcription
T/H : Rapport Taille/Hanche
TNF : Tumor Necrosis Factor
ZP : Zone Pellucide



Introduction générale

L'infertilité constitue de nos jours un réel problème de santé publique. Malgré les progrès récents dans le diagnostic précoce et la prise en charge des couples infertiles, la non-procréation demeure importante dans le monde, y compris en Algérie. Des efforts conjugués entre fondamentalistes et cliniciens sont consentis pour mieux comprendre la physiopathologie de l'infertilité afin de parvenir à de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées aux différents patients.

L'infertilité est définie par l'absence de conception après 24 mois de rapports sexuels non protégés (Brzakowski *et al.*, 2009). Elle touche 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (Le Goff *et al.*, 2008). L'infertilité touche 15% des couples en France (Sharlip *et al.*, 2002) et le même pourcentage a été estimé en Algérie (Bouzekrini, 2012). Une étiologie masculine a été retrouvée dans environ deux tiers des couples, alors que dans le passé proche les problèmes de stérilité ont été attribués essentiellement à la femme (Sharlip *et al.*, 2002).

Les causes d'infertilité masculine sont variées et souvent multifactorielles, se traduisant dans 61 % des cas par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme (Schlosser *et al.*, 2007). Ces altérations spermatiques peuvent être dues à différentes causes, telles que la varicocèle, les causes hormonales, infectieuses, génétiques, troubles de l'éjaculation ou de l'érection. Comme elles peuvent rester parfois inexplicables (Levy-Dutel *et al.*, 2009).

L'altération de la qualité du sperme, observée depuis plusieurs années, soulève le problème du déclin de la fertilité des hommes. En plus des variations physiologiques, génétiques et environnementales, le mode de vie (tabac, alcool, bains chauds) et les facteurs psychosociaux semblent affecter la production du sperme (Sharpe et Franks, 2002). Parmi tous ces facteurs, l'excès pondéral, qui lui aussi ne cesse d'augmenter, semble avoir un impact négatif sur la fertilité et intéresse de plus en plus les chercheurs.

Le taux d'obésité chez les hommes en âge de procréer a presque triplé au cours des 30 dernières années et il coïncide avec une augmentation de l'infertilité masculine (Bullen et Judge, 2015). Ce lien de causalité entre l'obésité et l'infertilité est soutenu par des mécanismes physiopathologiques complexes et mal compris, appelés: le syndrome métabolique.

Ainsi, chez l'homme, l'hypogonadisme s'associe souvent à l'obésité et par conséquent au syndrome métabolique. En effet, les désordres hormonaux sont étroitement accompagnés de divers changements métaboliques, tels que ; l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, l'hyperleptinémie et l'inflammation (Bieniek *et al.*, 2016), et ces manifestations pourraient

avoir une incidence sur la mauvaise qualité et quantité du sperme ; notamment en nombre, en mobilité et en vitalité, à l'origine des pertes de possibilité de conception.

Dans ce contexte, notre étude se veut une synthèse des données de la littérature scientifique mettant en lien la stérilité et l'obésité. Pour ce faire, nous avons présenté ce travail en trois chapitres : le premier consacré à la description des aspects anatomo-structuro-physiologiques de l'appareil de reproduction masculin, le deuxième dédié à la physiopathologie de l'infertilité, et enfin le dernier chapitre où est abordé le lien entre les facteurs de l'obésité et leurs impacts sur l'infertilité masculine.

Chapitre I

Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital masculin

1. Anatomie et structures de l'appareil reproducteur de l'homme

L'appareil génital masculin est un ensemble d'organes qui assurent la production des gamètes mâles ou spermatozoïdes, leur transport, leur nutrition, et leur stockage dans les voies génitales masculine ; Ainsi que leur expulsion dans les voies génitales féminines lors de la copulation.

L'appareil génital masculin comprend les testicules ayant une double fonction, exocrine (production de spermatozoïdes) et endocrine (qui consiste à la sécrétion d'hormones sexuelles masculines, les androgènes), un réseau de conduits qui assure le transport, le stockage des spermatozoïdes et contribue à leur maturation et les achemine vers l'extérieur de l'organisme (épididyme, conduit déférent, conduit éjaculateur et urètre), les glandes sexuelles annexes qui sécrètent le liquide séminal dans lequel les spermatozoïdes sont transportés (vésicules séminales, prostate et glandes bulbo-urétrales) et plusieurs structures de soutien, dont le cordon spermatique, le scrotum et le pénis (Figure 01; Humeau et Arnal, 2005 ; Dadoune, 2006).

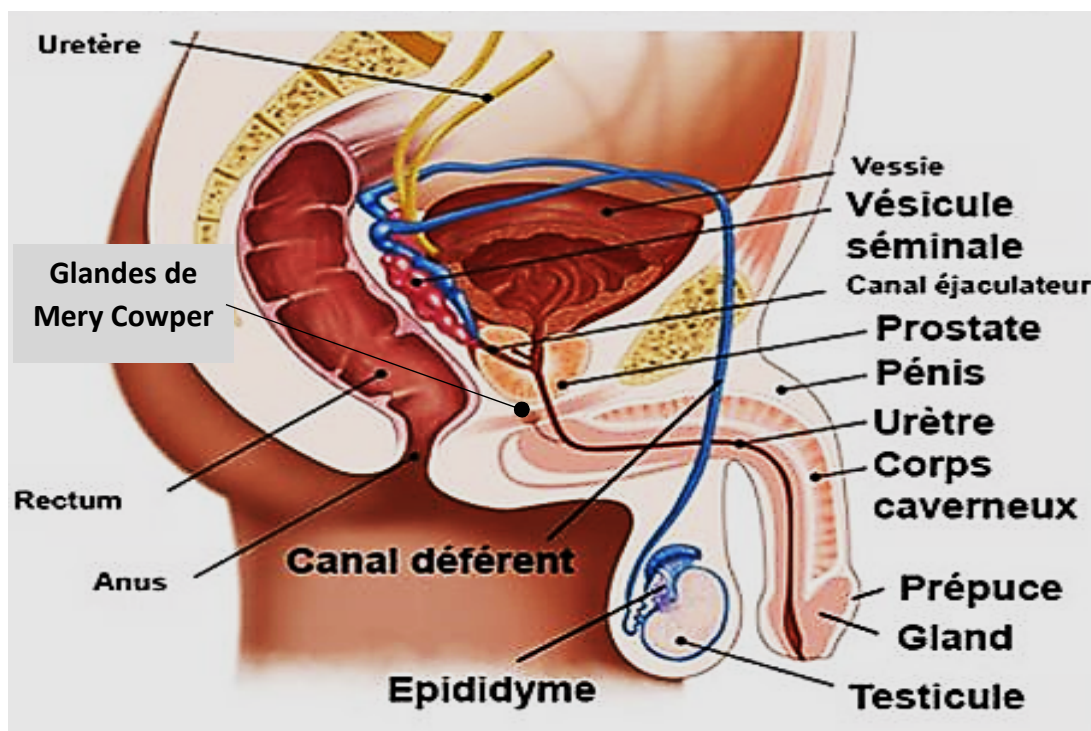


Figure 01 : Coupe sagittale de l'appareil génital masculin adulte. (D'après Stchnunke *et al.*, 2007)

1.1. Testicules

Les testicules sont des glandes ovales paires situées dans le scrotum et mesure environ 5 cm de diamètre (Tortora, 2007). Les testicules assurent une double fonction, l'une est la

fonction de gamétogénèse, se traduisant par la production de spermatozoïdes à l'intérieur des tubes séminifères, c'est le testicule exocrine, l'autre est la fonction endocrine, visant à élaborer les androgènes, notamment la testostérone, produite dans le tissu conjonctif entre les tubes séminifères, et agit sur le développement des organes génitaux et détermine les caractères sexuels secondaires (Cabrol *et al.*, 1979).

Chaque glande est entourée par une capsule conjonctive fibreuse épaisse et résistante, appelée l'albuginée, dont les prolongements divisent le testicule en 250 à 300 lobules qui contiennent chacun 3 ou 4 tubes séminifères, contenant les cellules spermatogéniques et les cellules de sertoli. Les tubes séminifères rejoignent ensuite un réseau de canaux, le rete testis (Figure 2 ; Cabrol *et al.*, 1979 ; Tortora, 2007).

Les espaces interstitiels séparant les tubes séminifères, sont constitués par un tissu conjonctif lâche, de nombreux capillaires sanguins et des amas de cellules interstitielles ou cellules de Leydig, représentant les glandes interstitielles du testicule (Dadoune *et al.*, 2000).

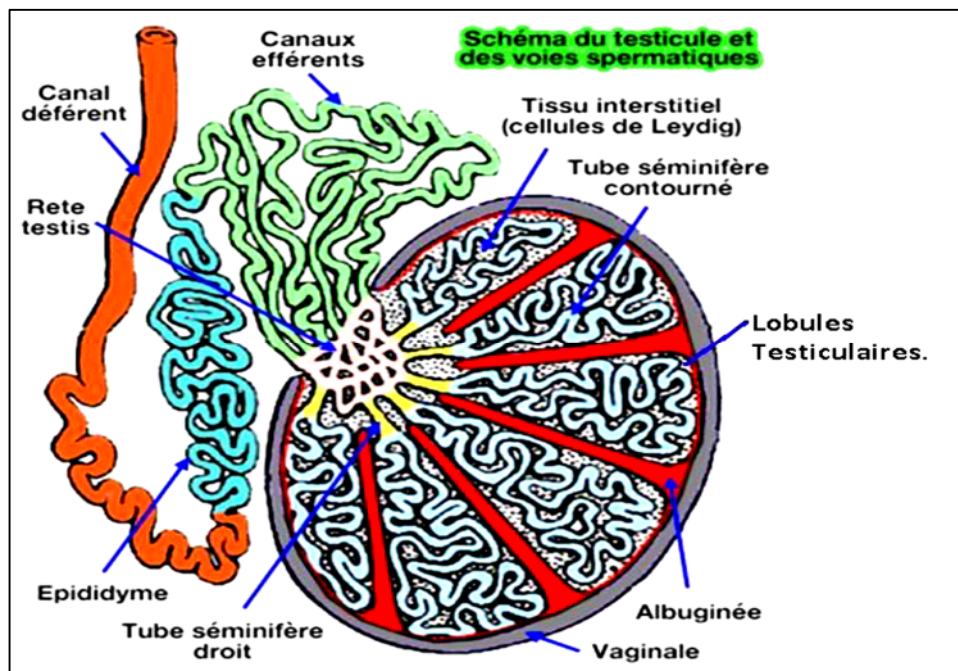


Figure 02 : Structure du testicule et de l'épididyme (D'après Terriou *et al.*, 2000).

1.1.1. Vascularisation et innervation

Le testicule et l'épididyme sont irrigués par trois artères : l'artère testiculaire qui provient de l'aorte abdominale, l'artère déférentielle ou du conduit déférent, issue de l'artère iliaque interne et l'artère crémastérique ou funiculaire provenant de l'artère iliaque externe. Le retour veineux est assuré par le plexus pampiniforme qui constituera la veine spermatique ou

testiculaire, les veines déférentielles et les veines crémastiques. Quant aux vaisseaux lymphatiques du testicule et de l'épididyme, ils montent le long des vaisseaux spermatiques et se jettent dans les ganglions abdomino- aortique (Figure 03 ; Blanc *et al.*, 1998 ; Yalçin *et al.*, 2005).

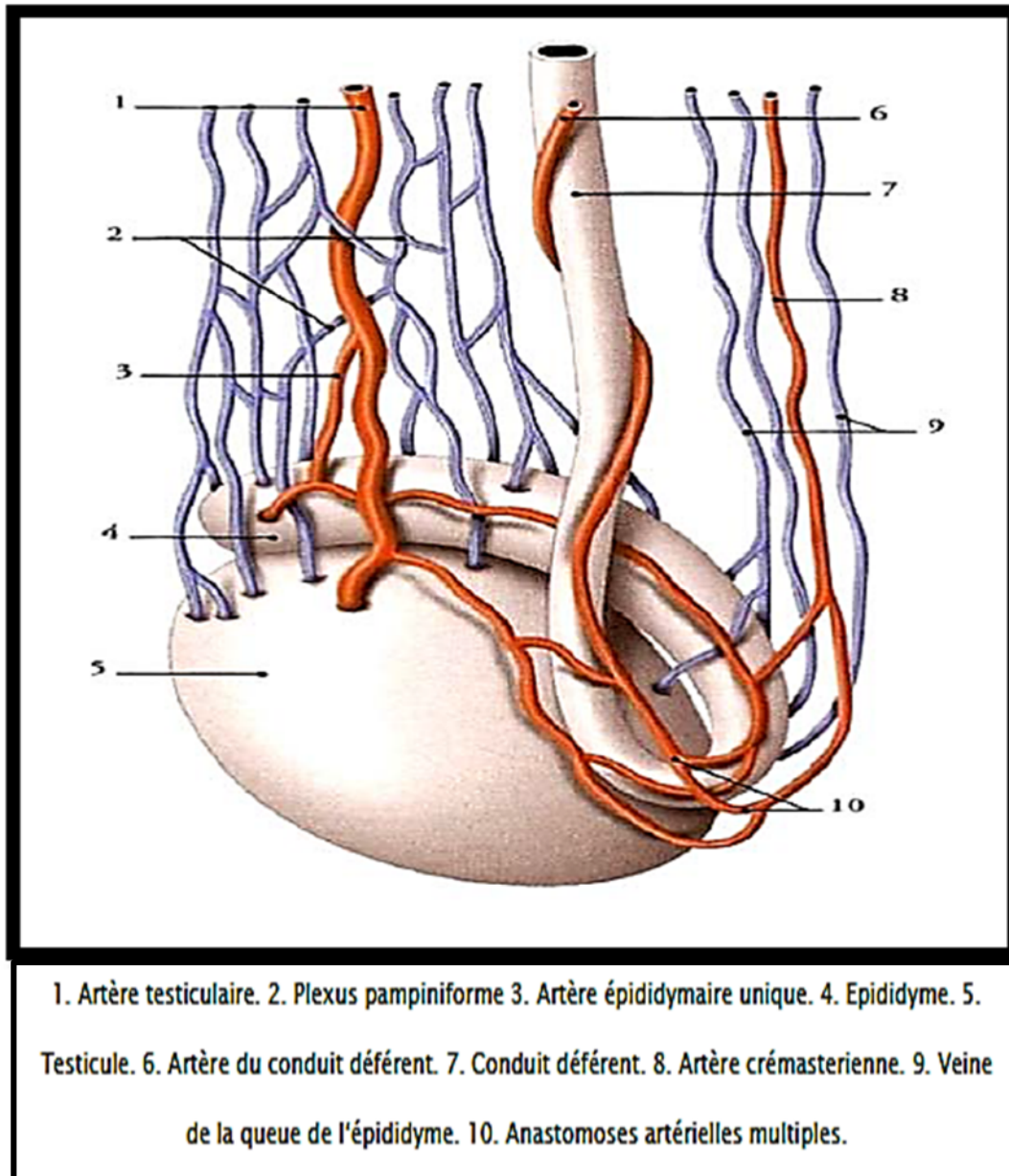


Figure 03 : Veines et artères du testicule et de l'épididyme (Ait Abaid, 2019).

L'innervation provient de deux sources : du plexus spermatique ou testiculaire et du plexus déférentiel. Les nerfs testiculaires se distribuent à l'albuginée, aux canaux séminifères et aux éléments vasculaires, jouant un rôle important dans la trophicité et les sécrétions interne et externe de la gonade (Blanc *et al.*, 1998 ; Yalçin *et al.*, 2005).

1.2. Voies génitales masculines**1.2.1. Voies spermatiques intra testiculaires**

Ce sont les tubes droits et le rete testis. Les tubes droits sont des conduits de 1mm de long. Les tubules séminifères droits débouchent sur un réseau de conduits, le rete testis appelé aussi le réseau de Haller constitue davantage des lacunes que des canaux creusés dans le corps d'Highmore. Ces deux voies apparaissent comme des voies excrétrices du sperme. Les spermatozoïdes observés à ces niveaux ne sont pas doués de mouvements propres (Ounis, 2014). De là, les spermatozoïdes sont propulsés par la pression créée par le liquide que secrète les cellules de sertoli, et traversent une série de canicules efférents dans l'épididyme, qui se jettent dans un conduit unique appelé conduit épидидymaire (Tortora, 2007).

1.2.2. Voies spermatiques extra testiculaires**1.2.2.1. Epididyme**

L'épididyme est un organe en forme de virgule, d'environ 4cm de long, qui repose sur le bord postérieur de chaque testicule, il est constitué de trois parties d'avant en arrière :

- La tête : la partie supérieure la plus volumineuse, elle constitue le point d'union des canicules efférents et du conduit épидидymaire.
- Le corps : la partie centrale étroite.
- La queue : la partie terminale inférieure, unie au pôle postérieur du testicule (Dadoune *et al.*, 2000 ;Tortora, 2007) .

C'est un organe androgéno-dépendant qui concentre le sperme et permet aux spermatozoïdes d'acquérir leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Pendant un rapport sexuel, l'épididyme favorise également l'expulsion des spermatozoïdes dans le conduit déférent par les contractions péristaltiques de ses myocytes lisses. En outre, l'épididyme emmagasine les spermatozoïdes, qui restent viables dans le conduit épидидymaire pendant quelque mois. Tous les spermatozoïdes qui ne sont pas éjaculés dégènèrent et finissent par être réabsorbés (Tortora, 2007).

1.2.2.2. Canal déférent

Il fait directement suite au canal épидидymaire : c'est un élément du cordon spermatique et mesure environ 40 cm de long pour un diamètre de 2 mm (Dadoune *et al.*, 2000), son extrémité terminale est abouchée au conduit éjaculateur (Dida, 2018). Le canal déférent n'est pas une simple voie vectrice du sperme ; la présence de cellules de type glandulaire le

rapproche du canal épидидymaire ; il est parcouru d'ondes péristaltiques qui assurent la progression des sécrétions testiculo-épididymaires (Tortora, 2007 ; Ounis, 2014).

1.2.2.3. Conduits éjaculateurs

Long de 2 cm sur 1 mm de diamètre, ils s'étend du point d'abouchement de la vésicule séminale dans le canal déférent à l'urètre prostatique dans lequel ils expulsent les spermatozoïdes et les sécrétions des vésicules séminales juste avant l'émission du sperme de l'urètre vers l'extérieur (Tortora, 2007).

1.2.2.4. Urètre

L'urètre est la portion terminale des voies génitales de l'homme, il fait partie à la fois du système urinaire et du système génital, il transporte l'urine et le sperme (à des moments différents). Il se divise en trois parties (Tortora, 2007) :

- La partie prostatique de l'urètre mesure de 2 à 3 cm de long et traverse la prostate.
- La partie membranacée de l'urètre mesure environ 1 cm de long, elle se trouve dans le diaphragme uro-génital.
- La partie spongieuse de l'urètre, partie pénienne, qui passe dans le pénis et s'ouvre sur l'extérieur par le méat urétral.

1.3. Glandes annexes

Les glandes génitales annexes comprennent les vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbo-urétrales. Ces glandes déversent leurs produits de sécrétion dans les voies excrétrices spermatiques (Ounis, 2014).

1.3.1. Vésicules séminales

Les vésicules séminales sont des organes pairs, sacculaires et bosselés, participant à l'élaboration du sperme (Dadoune *et al.*, 2000), ils mesurent environ 5 cm de long (Tortora, 2007). Chacune d'elles est branchée sur l'extrémité terminale de l'un des canaux déférents et s'étend en dehors de lui, entre la vessie et le rectum, suivant une direction oblique en dehors, en arrière et un peu en haut (Ounis, 2014). Ces glandes sécrètent un liquide alcalin visqueux, qui contribue à neutraliser l'environnement acide de l'urètre masculin et des voies génitales féminines, qui risquerait d'inactiver et de détruire les spermatozoïdes. Le liquide renferme le fructose, les prostaglandines et les protéines de coagulation (Tortora, 2007).

1.3.2. Prostate

C'est un organe musculo-glandulaire, impair et médian, adhérent à la face inférieure de la vessie et entourant le carrefour uro-génital à l'abouchement des

Chapitre I Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital masculin

vésicules séminales dans les canaux déférents (Dida, 2018). Elle mesure environ 4 cm de large, 3 cm de haut et 2 cm de profondeur. La prostate sécrète un liquide laiteux et légèrement acide (pH d'environ 6,5) qui contient diverses substances ; l'acide citrique, l'albumine, des composés azotés (spermine, spermidine), des enzymes protéolytiques et les antigènes prostatiques spécifiques (PSA, prostate-specific antigen), de la phosphatase acide et des ions (Zn, Mg, Ca). L'acide citrique, la phosphatase acide et le zinc sont des marqueurs de la fonction prostatique (Tortora, 2007).

1.3.3. Glandes bulbo-urétrales ou de MERY-COWPER

Les glandes bulbo-urétrales sont des glandes paires de la grosseur d'un pois. Elles sont situées sous la prostate, leurs conduits s'ouvrent dans la partie spongieuse de l'urètre. Durant la phase d'excitation sexuelle, elles sécrètent un liquide alcalin dans l'urètre, un mucus qui lubrifie l'extrémité du pénis et le revêtement de l'urètre (Tortora, 2007).

1.4. Pénis ou verge

Selon Delamare *et al.* (2002) et Terriou *et al.* (2000), le pénis fait partie des organes génitaux externes avec le scrotum. Il mesure en moyenne 10 à 12 cm au repos et 15 à 16 cm en érection. Il est constitué de l'urètre, conduit véhiculant l'urine lors de la miction et le sperme lors de l'éjaculation, d'un corps spongieux qui entoure l'urètre et de deux organes érectiles, les corps caverneux, flaccides à l'état de repos, et qui deviennent rigides à l'érection grâce à l'afflux de sang. Le pénis se termine par une partie renflée, le gland, recouvert par un fourreau de peau, le prépuce (que l'on supprime lors d'une circoncision). Le pénis est richement vascularisé, les veines et les fibres nerveuses parasympathiques sont situées sur sa face dorsale (Marieb et Hoehn, 2010).

2. Histophysiologie du testicule

Le testicule sécrète des hormones pour promouvoir les traits spécifiques aux hommes (fonction endocrine) et produit les spermatozoïdes pour la reproduction (fonction exocrine). Ces deux fonctions offertes sont bien apparentes sur la structure histologique du testicule (Figure 04).

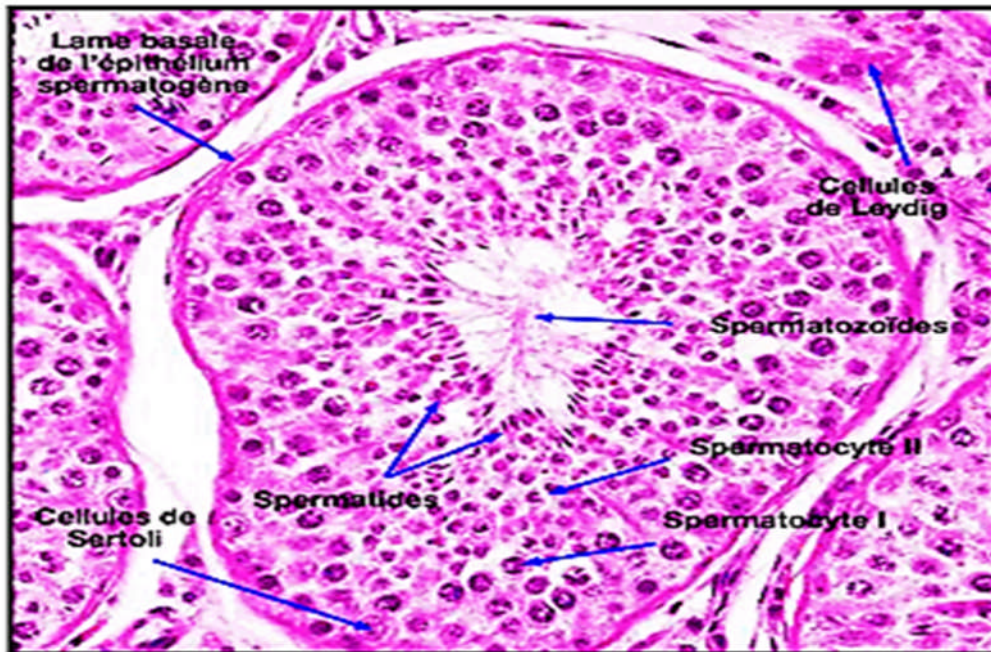


Figure 04 : Coupe histologique au niveau du testicule (Stevens et Lowe, 2003).

2.1. Testicule endocrine

La portion endocrine de la glande testiculaire est représentée par des amas dispersés de cellules de Leydig, richement vascularisés, situés entre les tubes séminifères et séparés d'eux par une lame basale (Dadoune, 2006). Celles-ci sont des cellules polyédriques de 15 à 20 micromètre de diamètre au noyau arrondi (Kohler, 2011). Les cellules de Leydig représentent moins de 5% des cellules du testicule. Elles sécrètent des androgènes essentiellement sous forme de testostérone, de Dihydrotestostérone (DHT), ainsi que des oestrogènes. L'activité de ces cellules est sous le contrôle de l'hormone lutéinisante (LH) antéhypophysaire (Haider, 2004).

2.1.1. Biosynthèse de la testostérone

Le principal androgène circulant est la testostérone (Tostain *et al.*, 2004). Elle est produite essentiellement (plus de 95%) par les cellules de Leydig du testicule, situées autour et entre les tubes séminifères, qui représentent 5% du volume de la glande (Schulze et Rehder, 1984).

Le cholestérol est le précurseur des androgènes (Tostain *et al.*, 2004). Le cholestérol est transporté vers les mitochondries par un mécanisme dépendant de la LH et régulé par une protéine de transfert dite protéine activatrice de la stéroïdogénèse, StAR ou steroidogenesis activator protein (Stocco, 1997), au niveau de la mitochondrie il sera converti en prégnénolone inactive. Cette dernière est éjectée dans le réticulum endoplasmique où elle est métabolisée en une variété de stéroïdes, il existe deux voies qui aboutissent à la production de

testostérone, la voie $\Delta 5$ passant par la synthèse d'androstènediol et la voie $\Delta 4$ empruntant le chemin de la fabrication de progestérone (Figure 05 ; Brock et Waterman, 1999). La voie $\Delta 5$ est prépondérante et semble responsable de la quasi-totalité de la production de la testostérone chez l'homme adulte (Nahoul *et al.*, 1990).

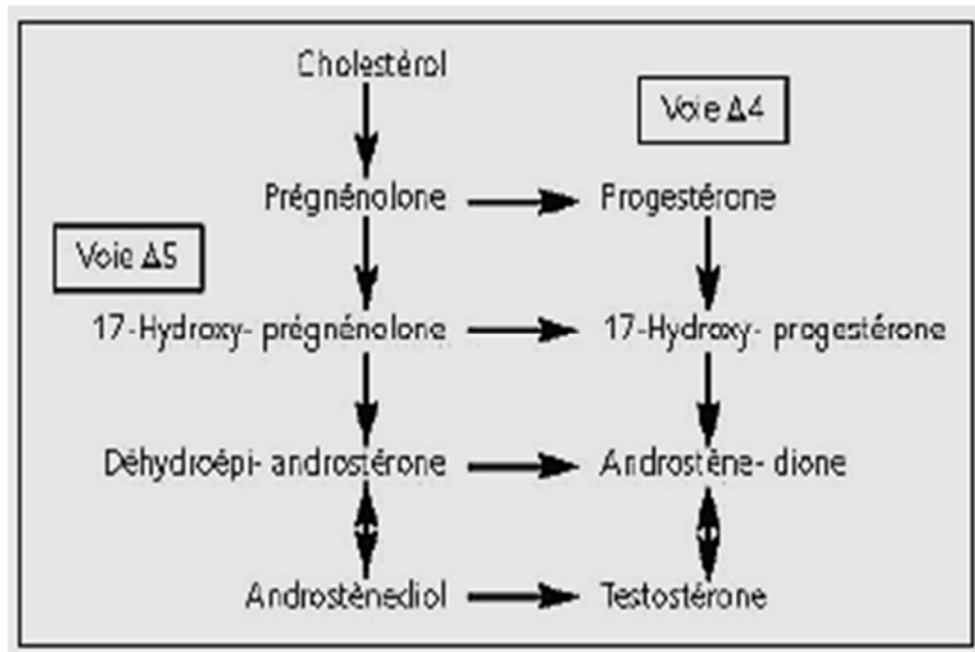


Figure 05 : Voies de synthèse de la testostérone (Nahoul *et al.*, 1990).

2.1.2. Mécanisme d'action des androgènes

Une fois synthétisées, la testostérone et la 5- α -DHT assurent l'essentiel de l'action androgène chez l'homme en activant la transcription de nombreux gènes.

La testostérone circulante est pour sa plus grande part sous forme liée et notamment à la Sex hormone binding globulin (SHBG). La testostérone libre va passer la membrane cytoplasmique par diffusion passive où elle sera prise en charge par la 5 α réductase pour devenir la dihydrotestostérone (DHT). Le RA cytoplasmique inactif se lie alors à la DHT, entraînant un changement conformationnel qui l'active. Le premier complexe RA-DHT s'unit alors à un second pour former un homodimère qui migre dans le noyau et se lie avec une très haute affinité à des sites de liaison spécifiques de la chromatine nucléaire contigus aux gènes androgéno-dépendants (régions ARE).

C'est ainsi qu'intervient le recrutement de protéines co-activatrices, puis l'activation de la transcription de très nombreux gènes ayant un rôle dans la maturation et la différenciation sexuelle, ainsi que dans l'initiation et le maintien de la spermatogénèse (Figure 06 ; Saula, 2017).

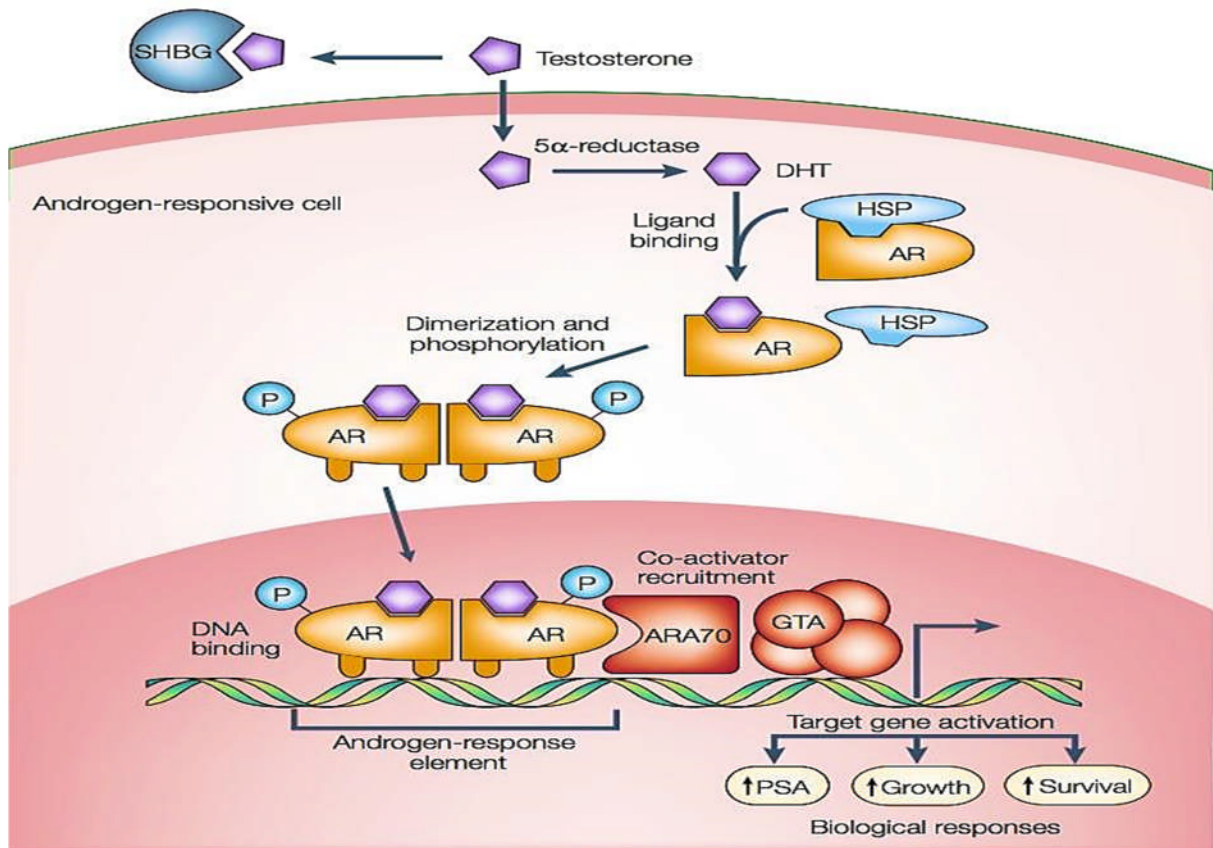


Figure 06 : Voie de signalisation des androgènes (Saula, 2017)

2.1.3. Rôles de la testostérone

Le contenu en testostérone du testicule de l'homme adulte est d'environ 1 $\mu\text{g/g}$ de testicule (Winters *et al.*, 2003). La testostérone agit localement par fixation directe à l'androgène récepteur AR au niveau du testicule sur les cellules de Sertoli, afin de participer à la régulation de la spermatogénèse. Elle permet aussi la différenciation, la croissance et le fonctionnement des organes reproducteurs (Wang *et al.*, 2009; Verhoeven *et al.*, 2010).

À la puberté, la testostérone provoque le début et la progression de la spermatogénèse, l'achèvement de la méiose, et cible tous les organes annexes, les conduits, le gland et le pénis, qui croissent et assument leurs fonctions adultes (Wang *et al.*, 2009). Cette hormone intervient dans le maintien de l'intégrité de la barrière hémato-testiculaire, dans la formation des connections entre les cellules de Sertoli et l'adhésion des cellules de Sertoli/spermatides, ainsi que dans le relargage des spermatozoïdes matures (Wang *et al.*, 2006). La testostérone

Chapitre I Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital masculin

est également responsable du développement et du maintien des caractères sexuels secondaires masculins (Lakhdari, 2013).

Chez les hommes adultes, la concentration normale de la testostérone est nécessaire à l'entretien des organes sexuels : si la testostérone est absente ou pas assez abondante, les organes annexes s'atrophient, le volume du sperme diminue fortement, puis l'érection et l'éjaculation deviennent impossibles.

La testostérone accélère aussi la vitesse du métabolisme basal, stimule l'érythropoïèse, et influe sur le comportement. Elle constitue également la base de la pulsion sexuelle chez les hommes et les femmes (Bain, 2007).

Enfin, la testostérone exerce sa propre régulation par un mécanisme de rétrocontrôle sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse (Ludwig, 2011).

2.2. Testicule exocrine

2.2.1. Structure et fonctions des tubes séminifères

Les tubes séminifères sont le lieu de la production des gamètes mâles, spermatogénèse. Chaque tube séminifère est constitué d'une lumière contenant les spermatozoïdes immobiles et d'une paroi constituée par l'épithélium séminal, qui apparaît hétérogène formé de deux populations cellulaires différentes, d'une part par les cellules de la lignée germinale à différents stades de division, et d'autre part des cellules somatiques de soutien, les cellules de Sertoli, reposant sur une enveloppe périvitulaire lamina propria, qui est formée de la membrane basale, de fibroblastes, de fibres de collagène et de cellules myoïdes (Figure 07 ; Holstein *et al.*, 2003). Cette enveloppe assure plusieurs fonctions : participe à la constitution de la barrière hémato-testiculaire, joue un rôle actif dans les échanges, joue un rôle contractile permettant l'évacuation des spermatozoïdes dans le tube séminifère et possède un rôle paracrine sur les cellules de Sertoli, par la sécrétion de P.Mod.S ; proteinmodulating Sertoli (Dadoune, 2000).

2.2.2. Cellules de la lignée germinale

Elles sont disposées au sein de l'épithélium séminifère sur plusieurs assises, reliées par des ponts inter cellulaires. Il s'agit de cellules qui subissent une série de divisions et de transformations pour donner naissance aux spermatozoïdes.

Du point de vue développement embryonnaire, des cellules souches appelées spermatogonies se forment à partir des cellules germinales primordiales issues du sac vitellin. Ces cellules germinales entrent dans les testicules au cours de la cinquième semaine du développement embryonnaire. Dans les testicules de l'embryon elles se différencient en spermatogonies, de cellules immatures qui restent en dormance pendant l'enfance et commencent à produire activement des spermatozoïdes à la puberté. Les cellules spermatogéniques en voie de développement se déplacent en couches vers la lumière du tubule séminifère contourné. Ce sont, des moins matures aux plus matures, les spermatocytes de premier ordre, les spermatocytes de deuxième ordre, les spermatides et les spermatozoïdes. Une fois qu'un spermatozoïde est formé, il est libéré dans la lumière du tubule séminifère contourné (Tortora, 2007).

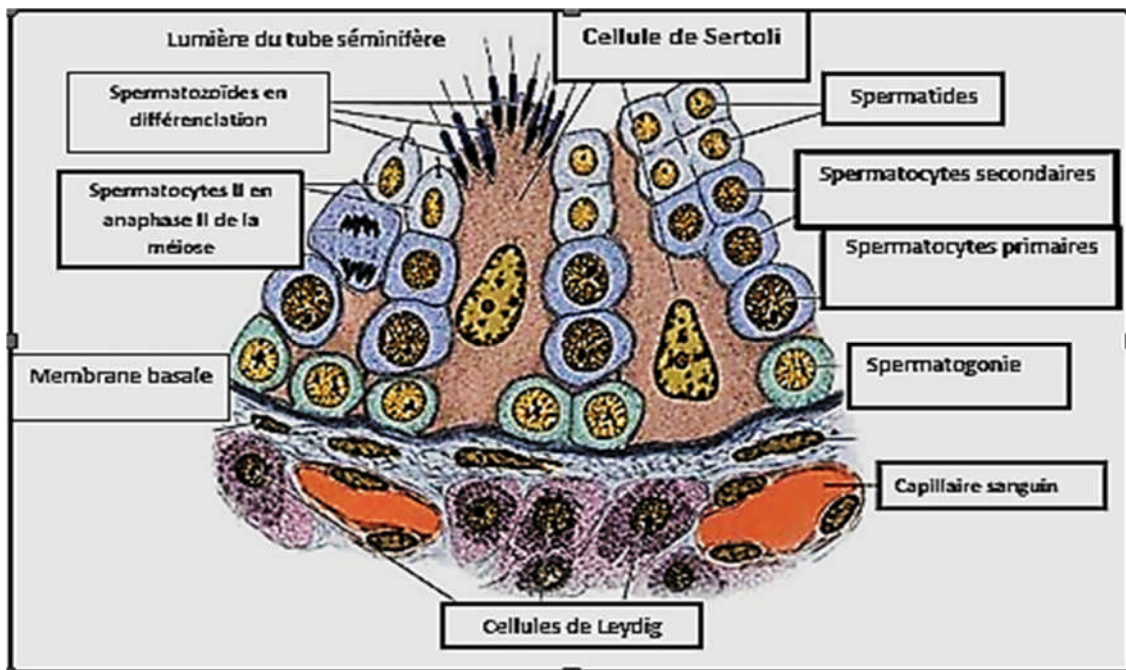


Figure 07 : Schéma montrant la structure du tube séminifère et les étapes de la spermatogénèse (D'après Prudhomme, 2009)

2.2.3. Cellules de Sertoli

Ce sont des cellules de type épithélial s'étendant depuis la lame basale cernant les tubes séminifères jusqu'à leur lumière. Elles sont unies par des desmosomes, mais ménagent entre elles des interstices dans lesquels sont logées les cellules germinales (Mruk et Cheng, 2004). Les cellules de Sertoli ont un rôle important pour la bonne marche de spermatogénèse (Lakhdari, 2013). Elles assurent la cohésion entre les éléments de la lignée germinale, notamment au cours de leurs déplacements, la protection des cellules sexuelles contre les agressions immunologiques, la nutrition: par la production de lactate et de pyruvate, la

Chapitre I Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital masculin

spermiation, la phagocytose par élimination des corps résiduels et des cellules de la lignée germinale dégénérées et la sécrétion et la synthèse de substances dont : le liquide tubulaire qui sert au transport des spermatozoïdes, l'inhibine et l'activine, les facteurs de croissances et l'ABP ou Androgen Binding Protein, assurant le transport de la testostérone vers les cellules germinales et la lumière du tube séminifère (Dadoune, 2000 ; Guichaoua, 2004).

2.2.4. Spermatogenèse

La spermatogenèse est le processus de différenciation cellulaire qui aboutit à la transformation des cellules germinales en spermatozoïdes (Faure, 2007) sous le contrôle de la testostérone et de la FSH. Elle débute à la puberté, et dure toute la vie (Lakhdari, 2013). Une éjaculation contient entre 100 à 250 millions de spermatozoïdes (Csilla et Leendert., 2008).

2.2.4.1. Phases de la spermatogenèse

Selon Walker (2010), la spermatogenèse comporte trois phases qui sont chronologiquement: le renouvellement et la prolifération des cellules de la lignée germinale, la maturation et la différenciation cellulaire et, enfin de la spermiogénèse. Ces phases impliquent des types de cellules germinales différents (Holstein *et al.*, 2003; Hermo *et al.*, 2010).

2.2.4.1.1. Phase de renouvellement et de prolifération des cellules germinales

La première phase de la spermatogenèse repose sur une mitose classique à partir de cellules germinales souches: les spermatogonies A. Parmi ces spermatogonies A, un certain nombre (spermatogonies Ad) se divise par mitose mais ne se différencie pas, permettant ainsi le maintien et le renouvellement de l'épithélium séminifère. Une autre partie de ces spermatogonies A (spermatogonies Ap) cesse de se multiplier, et se différencie en spermatogonies de type B. Les spermatogonies B se divisent par mitose et donnent naissance aux spermatocytes primaires ou spermatocytes I (Figure 08 ; Robin *et al.*, 2010).

2.2.4.1.2. Phase de maturation et de différenciation cellulaire

Les spermatocytes I subissent les deux divisions de la méiose. La première division méiotique qui est une mitose réductionnelle, donne à partir d'un spermatocyte I à 46 chromosomes et 2 chromatides, deux spermatocytes II à 23 chromosomes et 2 chromatides.

pénétration du spermatozoïde dans l'ovule, la formation du flagelle, la queue du spermatozoïde et enfin la réduction cytoplasmique, émanant du rejet de tous les composants cellulaires inutiles du cytoplasme (Figure 09 ; Manjunath, 2002 ; Robin *et al.*, 2010).

Les spermatozoïdes sont ensuite libérés dans la lumière du tube séminifère (Robin *et al.*, 2010).

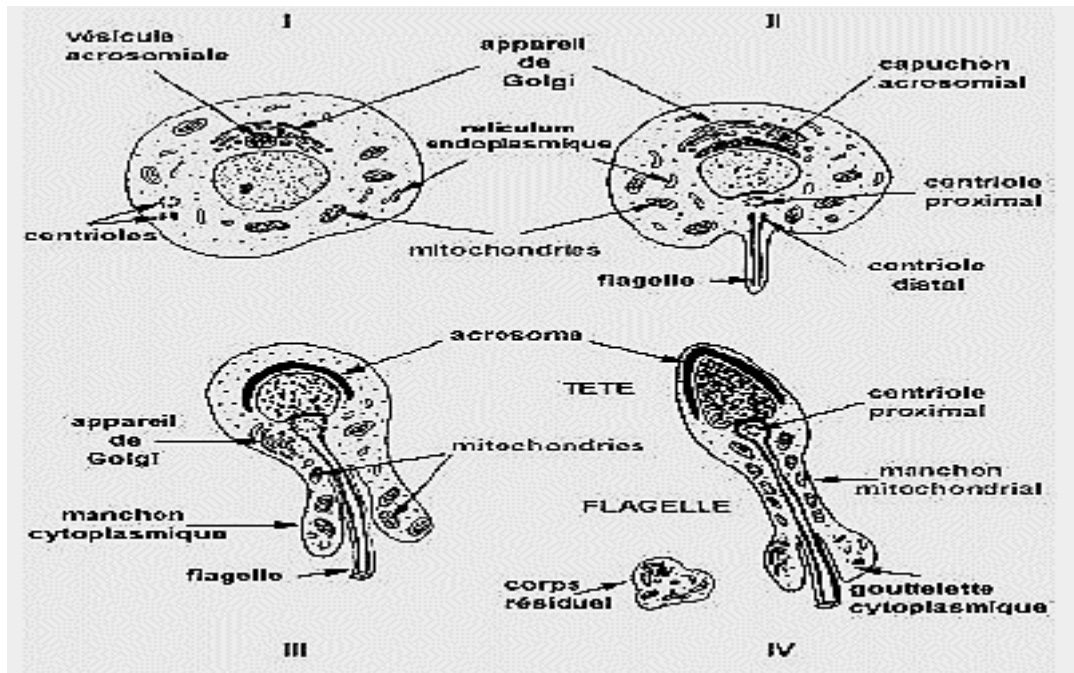


Figure 09 : La spermiogénèse (Vacheret, 2005).

2.3. Ultrastructure du spermatozoïde et nature du sperme (Figure 10)

Le spermatozoïde provient de la différenciation des spermatides (Ridings, 2008). Il est une cellule hautement différenciée dont l'organisation structurale est spécialement et exclusivement adaptée à la rencontre et à la fusion avec un ovocyte (Guichaoua *et al.*, 2008). Le spermatozoïde mature a une longueur de 60 μm environ (Humeau et Arnal, 2005) et selon Darszon (1999), JianPei (1999) et Ridings (2008) il comprend :

- **La tête** ovoïde et légèrement aplatie, avec une longueur de 3 à 5 μm , contient le noyau cellulaire haploïde, arrondi et dense. L'acrosome doit couvrir 40 à 70 % de la surface de la tête.
- **Le col** est une portion étroite, de 2 μm , relie la tête au flagelle.
- **Le flagelle** de 55 μm de long, s'amincit à son extrémité distale et il est scindé en trois parties :

- La pièce intermédiaire, d'une longueur d'environ 6 μm , contient le filament axial autour duquel s'enroule un filament spiral, des mitochondries et un cytoplasme. Son rôle est d'assurer l'énergie.

- La pièce principale est la partie la plus longue, mesurant environ 45 μm . Elle contient au centre le complexe filamenteux axial, les fibres denses et tout autour une gaine fibreuse et une membrane cytoplasmique.

- La pièce terminale est la partie la plus mince et comprend le complexe filamenteux axial et est entourée par la membrane cytoplasmique.

Le flagelle assure la propulsion de la tête du spermatozoïde et donc sa progression en effectuant des oscillations de droite à gauche à la manière d'un serpent. La mobilité des spermatozoïdes dure entre 12 et 24 heures, pour les trois-quarts d'entre eux.

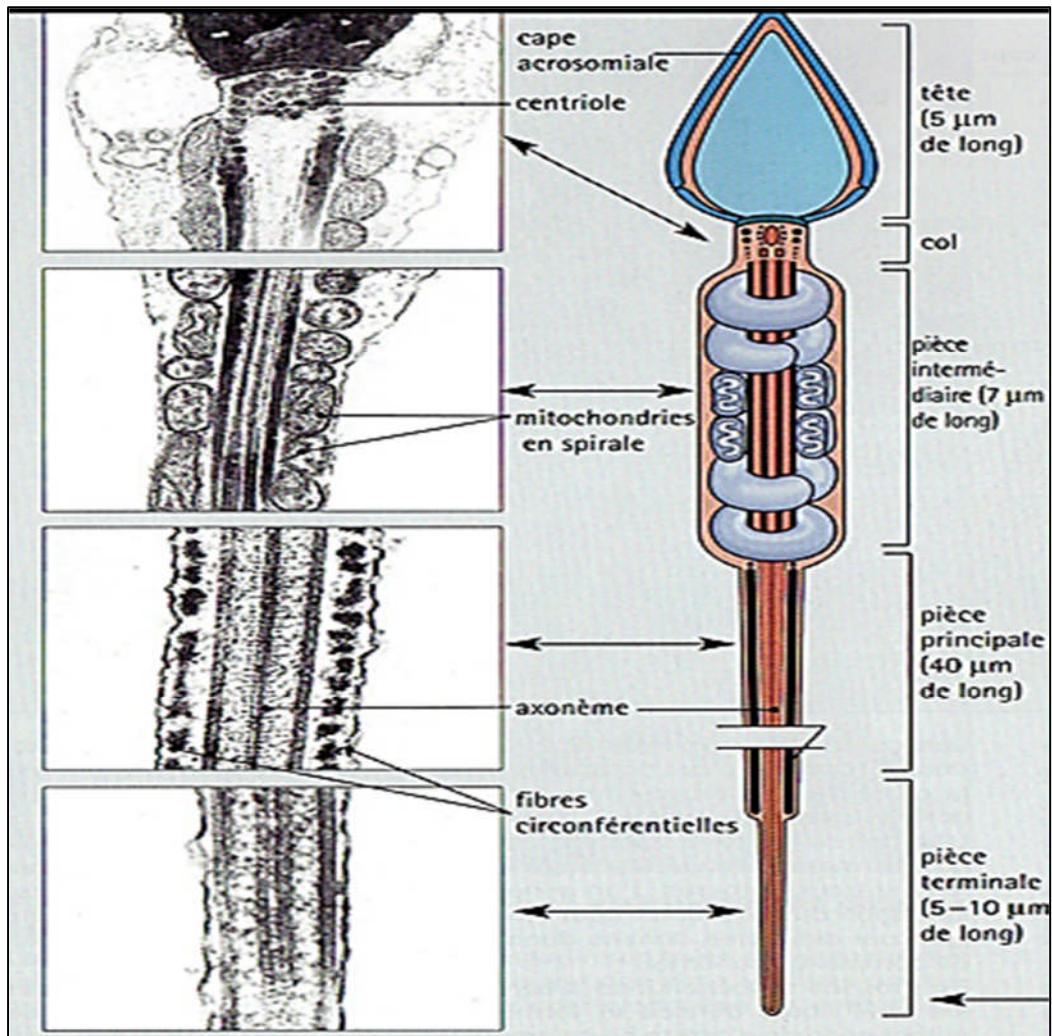


Figure 10 : Ultrastructure d'un spermatozoïde mature (D'après Stevens et Lowe, 2003).

2.4. Régulation hormonale des fonctions testiculaires (Figure 11)

Les deux fonctions testiculaires endocrine et exocrine, sont sous le contrôle d'hormones synthétisées par les trois étages de l'axe gonadotrope; à savoir: l'hypothalamus, le lobe antérieur de l'hypophyse et le testiculaire (Dadoune, 2006).

- Le décapeptide GnRH produit au niveau hypothalamique, sécrété de façon discontinue et pulsatile, stimule les cellules de l'antéhypophyse et induit la synthèse de deux hormones gonadotropes antéhypophysaires, la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone), sécrétées de façon régulière et continue.

- La FSH en est l'hormone hypophysaire essentielle. Elle est responsable du déclenchement et du maintien de la spermatogenèse, et elle agit sur les tubes séminifères par l'intermédiaire des cellules de Sertoli pour assurer le bon déroulement de la spermatogenèse (Phillip, 2005).

- La LH joue aussi un rôle indirect, elle agit sur les cellules de Leydig qui produisent la testostérone (Phillip, 2005). Celle-ci, en synergie avec la FSH, entraîne la production par la cellule de Sertoli d'une protéine de liaison appelée ABP (Androgen Binding Protein ; Manjunath, 2002). La liaison de l'ABP aux androgènes permet le maintien d'une concentration élevée d'androgènes dans le tube séminifère, nécessaire à la poursuite de la méiose et de la spermatogenèse. Le complexe testostérone-ABP agit sur les spermatocytes en activant la méiose et sur les spermatides en stimulant la spermiogenèse (Phillip, 2005).

Par ailleurs, la LH est contrôlée par le taux de la testostérone et de dihydrotestostérone. La testostérone agit au niveau central en diminuant la fréquence des pulsations sécrétoires de GnRH, contrôle négatif, nommé le feed back négatif (Darszon, 1999).

Le rétrocontrôle de la FSH résulte d'une part des stéroïdes sexuels et d'autre part de l'inhibine, une hormone d'origine tubulaire, responsable du feed back négatif sur la synthèse et la libération de la FSH (Darszon, 1999).

Il existe au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire des cellules ayant des récepteurs pour la testostérone ; cellules cible de l'hormone (Manjunath, 2002). Ces cellules peuvent détecter le taux sanguin de testostérone, au-delà d'une certaine valeur, la concentration de testostérone freine les sécrétions de GnRH, FSH et LH; On parle d'un rétrocontrôle inhibiteur (Figure 11).

D'autres hormones circulantes peuvent participer à la régulation des fonctions testiculaires : la prolactine (PRL) induit l'expression des récepteurs de la LH au niveau des cellules de Leydig. Une hyper-prolactinémie chronique se traduit par une inhibition de l'axe hypothalamo-antéhypophysaire et à une diminution de la sécrétion de testostérone. Par

Chapitre I Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital masculin

conséquent, elle entraîne une réduction de la spermatogénèse ; quant à l'insuline, elle a pour effet d'augmenter la stéroïdogénèse (Lakhdari, 2013).

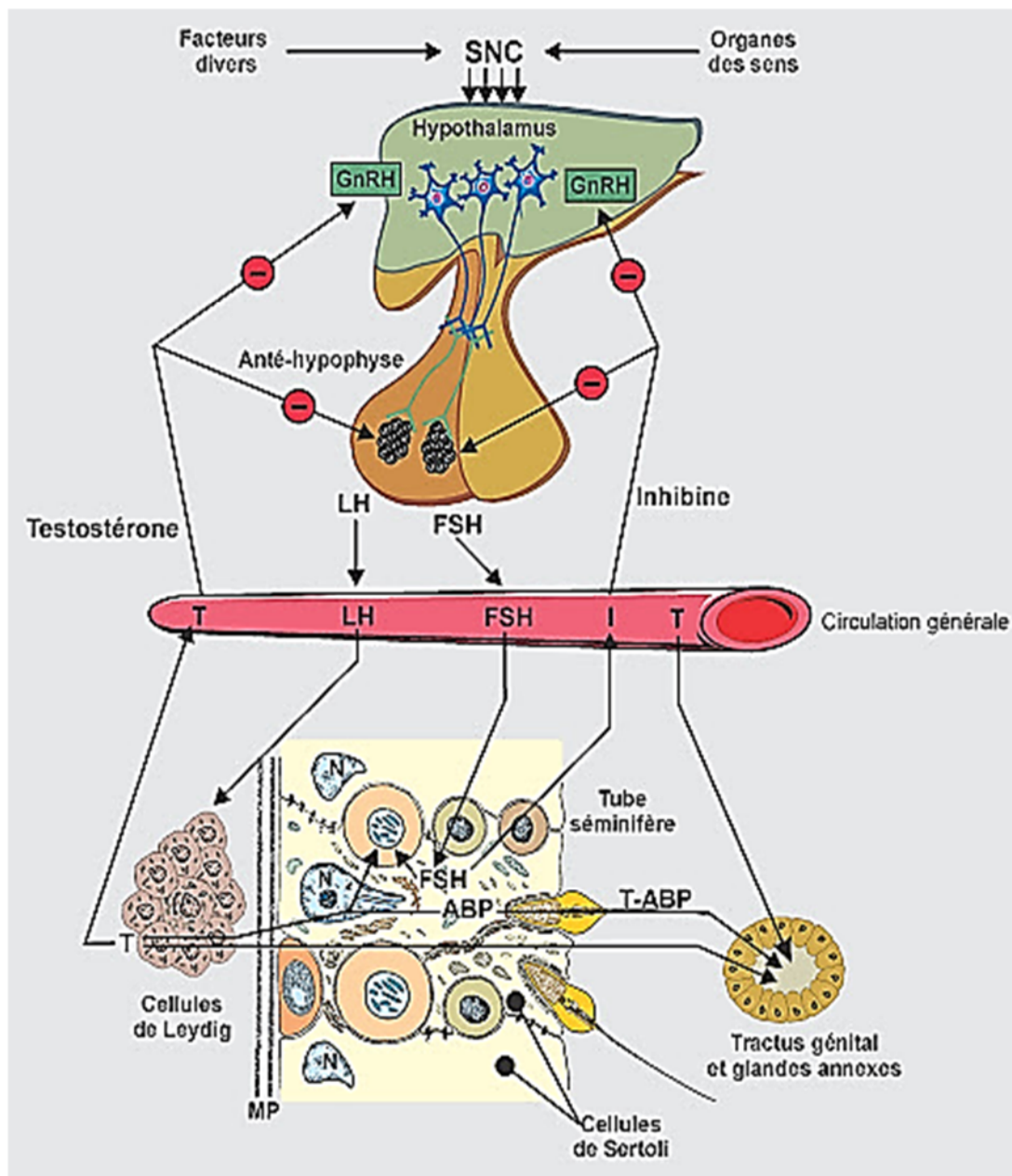


Figure 11 : Contrôle endocrinien des fonctions testiculaires (Adapté de Darszon, 1999 et Manjunath, 2002).

2.5. Sperme et physiologie du spermatozoïde

2.5.1. Sperme

Le sperme est un liquide opaque, blanchâtre produit par l'éjaculation, composé de spermatozoïdes en suspension. Il est un mélange des sécrétions provenant du testicule, de l'épididyme, des vésicules séminales, de la prostate, ainsi que des glandes bulbo-urétrales

Chapitre I **Rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil** **génital masculin**

(Carpino et Siciliano, 1998). Le sperme est composé pour 90% de liquide séminal et pour de 10% de spermatozoïdes. Son PH est alcalin (7,2 à 7,6) ce qui aidera à neutraliser l'acidité naturelle du vagin, favorisant ainsi la progression et la survie des spermatozoïdes dans les organes de la femme. La quantité de sperme émise lors d'une éjaculation est d'environ 2 à 5 ml, chaque millilitre renfermant entre 50 et 130 millions de spermatozoïdes. 15.2 % du volume de l'éjaculat provient des sécrétions prostatiques ; 12.1 % des épидидymes et les déférents ; 68 % des vésicules séminales. Un volume trop faible peut évoquer une éjaculation incomplète (Carpino et Siciliano, 1998).

Le sperme contient deux vitamines, C et B12, de nombreux sels minéraux comme le calcium, le magnésium, le phosphore, le potassium et le zinc, deux sucres : le fructose et le sorbitol. Il est aussi riche en protéines, en sodium et en cholestérol. Le sperme est un élément corporel qui contient de nombreuses cellules lymphocytaires, cela explique la possibilité de transmission par voie sexuelle de certaines maladies virales; HIV, Hépatite, B et C, et d'autres virus comme CMV (Rougerie et Vidal, 1979).

2.5.2. Physiologie des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes formés se retrouvent dans la lumière des tubes séminifères, mais ils ne sont pas féconds à leur sortie du testicule (Auger et Jouannet, 2005). Pour qu'ils deviennent féconds un passage au niveau de l'épididyme est nécessaire, permettant la maturation des spermatozoïdes *via* des remaniements membranaires au niveau protéique, lipidique et glycoprotéique, d'où l'apparition de récepteurs membranaires susceptibles de reconnaître la zone pellucide de l'ovocyte. Les sécrétions des glandes annexes (vésicules séminales, prostate et glandes bulbo-urétrales), permettent la mise en place des protections et la nutrition des spermatozoïdes. L'étape de capacitation des spermatozoïdes et l'acquisition du pouvoir fécondant se passent dans les voies génitales femelles (Flesch *et al.*, 2001). Le spermatozoïde doit d'abord quitter le liquide séminal avant d'être capacité. Cette séparation à lieu au niveau du col utérin, l'élimination du plasma séminal ne suffit pas à la capacitation ; elle nécessite la présence de protéines utérines (Kidd *et al.*, 2001). Les spermatozoïdes capités sont qualifiés d'hypermobiles. La capacitation permet le déroulement des premières étapes de la fécondation, et démasque au niveau de la membrane cytoplasmique du spermatozoïde le récepteur membranaire de la zone pellucide de l'ovocyte (Flesch *et al.*, 2001).



Chapitre II

Infertilité masculine

1. Définition

L'infertilité est définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) par l'absence de conception après au moins douze mois de rapports sexuels réguliers et non protégés (WHO, 2000).

L'infertilité masculine est l'incapacité pour un homme d'assurer une procréation du fait d'une défaillance des paramètres spermatiques, ce qui établit de façon significative la différence biologique entre population fertile et infertile (Pontonnier *et al.*, 1993).

Certaines définitions s'avèrent nécessaires afin de bien distinguer les termes suivants :

- **La fertilité** : définit une aptitude à concevoir : elle est une potentialité.
- **La stérilité** : c'est l'incapacité totale et définitive de concevoir, diagnostic qui ne peut être posé que devant une cause évidente et non curable d'infertilité. Trois à quatre pour cent (3 à 4 %) des couples sont stériles (Schlosser *et al.*, 2007).
- **La fécondité** : représente le fait d'avoir eu un enfant (Moussa *et al.*, 2016).
- **L'infécondité** : un couple est infécond tant qu'il n'a pas eu d'enfant de manière volontaire ou involontaire. Elle peut être selon Moussa *et al.* (2016) :
 - Primaire : si la femme n'a jamais été enceinte.
 - Secondaire : qui survient après une grossesse que celle-ci ait abouti ou non à la naissance d'un enfant vivant.
- **La fécondabilité** : c'est la probabilité de concevoir à chaque cycle menstruel (Thonneau *et al.*, 1988-1989).

2. Epidémiologie

Des recherches menées par l'OMS estiment qu'en 2010, 48,5 millions de couples dans le monde étaient infertiles (Warren-Gash, 2013).

Dans les pays industrialisés, 15 à 20% de couples ont des difficultés à concevoir. Un tiers des infertilités est d'origine masculine, un tiers d'origine féminine et un tiers a une étiologie mixte (Frédéric, 2014).

Selon les enquêtes nationales menées par le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière entre 1992 et 2002, l'Algérie compte plus de 300.000 couples souffrant de stérilité, soit une proportion de 10% à 12% de la population ciblée (Hamdi *et al.*, 2013). En 2012, les statistiques fournies par l'agence de presse Algérienne (APS), le taux d'infertilité en Algérie se situe aux environs de 15%. L'infertilité est plus masculine que féminine. Elles seraient de près de 65 % chez les hommes et seulement de 35% chez les femmes (APS, 2012).

Un homme des années 2000 produit deux fois moins de spermatozoïdes que son propre père soit une diminution de 2% par an (Slama *et al.*, 2006). Aujourd'hui, nul ne peut définir l'incidence exacte de l'infertilité masculine, car elle peut varier considérablement en fonction des facteurs géographiques et de différents risques (Agarwal *et al.* 2015).

3. Types d'infertilité masculine

Infertilité masculine primaire : Ce terme est utilisé lorsqu'un homme n'a jamais fécondé une femme, féconder signifie que la conception a eu lieu, indépendamment de l'évolution de la grossesse (Boudechiche et Rouibah, 2015).

Infertilité masculine secondaire: Ce terme est utilisé lorsqu'un homme a fécondé une femme, indépendamment du fait qu'elle soit la partenaire actuelle et indépendamment de l'évolution de la grossesse (Boudechiche et Rouibah, 2015).

4. Anomalies spermatique

- **Aspermie** : C'est l'absence d'éjaculat ou le volume de sperme est inférieur à 0,5 ml peut-être à cause d'une éjaculation rétrograde, anéjaculation ou agénésie des vésicules séminales (Comhaire *et al.*, 1976).

- **Hypospermie** : Le volume total de l'éjaculat est inférieur à 1,5 ml. L'hypospermie peut être due soit à une abstinence très courte, un problème technique de recueil de sperme, une éjaculation rétrograde partielle, l'âge, un déficit de sécrétion glandulaire, ou à un hypogonadisme (Benabbou et Bendahmane, 2011).

- **Hyperspermie** : Le volume total de l'éjaculat est supérieur à 6 ml ; elle évoque la présence d'une infection des glandes annexes ou une abstinence sexuelle trop longue. Elle peut être due aussi à une éjaculation rétrograde (Ounis, 2014).

- **Azoospermie** : L'azoospermie se définit comme l'absence de spermatozoïde lors de la réalisation d'au moins trois spermogrammes pratiqués dans des conditions optimales. L'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat peut être due à une altération de la spermatogénèse ; origine sécrétoire, ou présence d'un obstacle sur les voies excrétoires ; origine excrétoire (Hammamah *et al.*, 1999).

- **Oligospermie**: Elle se définit par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat, inférieur à 15 millions par mL (WHO, 2010).

- **La cryptozoospermie** : Présence de très rares spermatozoïdes, inférieurs à 100.000 dans la totalité de l'éjaculat (Matzuk *et al.*, 2008).

- **Asthénospermie** : Au moins 32 % des spermatozoïdes présente une bonne mobilité (a+b) (WHO, 2010).

- **Nécrozoospermie** : Le pourcentage des spermatozoïdes vivants est au-dessous de 58 %. La nécrozoospermie est généralement causée par des infections urogénitales, présence anticorps anti-spermatozoïdes dans le sperme. Mais parfois, l'affection reste inexplicée (WHO, 2010).

- **Leucospermie** : La numération des leucocytes supérieure à 1 million /ml ; elle évoque une infection ou un processus inflammatoire (Young, 2016).

- **Anomalie de pH** : Un pH acide inférieur à 7,2 témoigne d'un défaut du fonctionnement des vésicules séminales. Un pH supérieur à 7.8 évoque le diagnostic d'une insuffisance prostatique ou une infection (Ounis, 2014).

- **Tératospermie** : Les spermatozoïdes présentent des défauts de morphologie. Si la proportion de spermatozoïdes normaux est inférieure à 30 %, pour l'O.M.S. 1999, ou moins de 4% selon la classification de Kruger, ou 15% selon la classification de David modifiée, une tératospermie est suspectée (Auger *et al.*, 2000). Les anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont analysées grâce à un spermocytogramme.

5. Causes de l'infertilité masculine

Le mécanisme de production et d'acheminement du sperme étant un processus complexe, toute altération de ce processus peut entraîner une infertilité.

Les causes de l'infertilité masculine peuvent être classées en trois principaux types. Il s'agit de causes pré-testiculaires, testiculaires et post-testiculaires. A côté de ces principaux mécanismes, il reste des infertilités masculines dites « idiopathiques » où l'étiologie est difficile à identifier. La fertilité masculine est influencée par des facteurs immunologiques (Young, 2016).

5.1. Causes pré-testiculaires ou endocriniennes ou déficits gonadotropes

Toute atteinte génétique, anatomique tumorale, ishémique (drépanocytose), toxique de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui entraîne la spermatogenèse à l'âge adulte, est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (Tableau 01 : Boitrelle *et al.*, 2012). Il s'agit d'une insuffisance de fonctionnement des testicules, due à un trouble de leur contrôle hormonal (De la Calle *et al.*, 2001).

Le déficit peut être constitutionnelle comme dans le syndrome de Kallmann De Morsier ou secondaire à une pathologie lésionnelle hypothalamo-hypophysaire (tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire) ou des altérations fonctionnelles (Young, 2016).

Tableau 01 : Étiologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) et acquis (HHA) responsables d'infertilité par atteinte pré-testiculaire (Young, 2016).

Anomalie	Causes	
Hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (HHC)	HHC normosmique isolé	Mutations de GNRH1, GNRHR, KISS1, KISS1R, TAC3, TACR3
	Syndrome de Kallmann (= HHC + anosmie/hyposmie)	Mutations de KAL1 (ANOS1), FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, WDR11, CHD7, SEMA3A, SOX10, FEZF1, IL17RD, FGF17
	Hypopituitarisme congénital (interruption de tige et autres...)	
Hypogonadismes hypogonadotropes acquis (HHA)	Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire	-Crâniopharyngiome -Adénomes hypophysaires -Dysgerminomes, gliomes
	Processus infiltratifshypothalamo-hypophysaires	-Hémochromatose juvénile et post transfusionnelle -Hypophysite ou infundibulite -Sarcoïdose -Histiocytose
	Iatrogéniques et traumatiques	-Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire -Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique -Traumatisme crânien
	Fonctionnels	-Hyperprolactinémie -Carence nutritionnelle (anorexie mentale, maladies chroniques, activité physique excessive) -Hypercortisolisme, tumeurs féminisantes -Causes médicamenteuses (androgènes, anabolisants, oestroprogestatifs, agonistes de la GnRH, corticoïdes) -Bloc en 21 hydroxylase avec sécrétion excessive de progestérone et de 17-OH-progestérone

5.1.1. Hypogonadisme hypogonadotrophique congénital

L'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC) est une Pathologie congénitale, caractérisée par un défaut de sécrétion de GnRH hypothalamique et par conséquent absence de sécrétion de gonadotrophine (FSH, LH) ainsi une diminution des hormones sexuelles et absence de puberté (Prisant *et al.*, 2011).

5.1.1.1. Syndrome de Kallmann-De Morsier

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive, caractérisée par l'absence de sécrétion pulsatile de GnRH résultant de l'absence de migration des neurones fœtaux qui sécrètent la GnRH vers l'hypothalamus. Il est associé à une anosmie ou hyposmie, des testicules de petite taille, un micropénis (Bourcigaux, 2008), une hypotonie centrale, une obésité, une petite taille avec un déficit en GH, un syndrome dysmorphique avec retard intellectuel et un hypogonadisme hypogonadotrophique (El Ansari, 2011). Plusieurs gènes ont été identifiés comme impliqués dans ce syndrome, le gène KAL1 (code pour l'anosmine-1 impliquée dans la croissance et la migration des neurones à GnRH vers l'hypothalamus, le gène KAL2, le gène de prokinéticine et le gène de son récepteur (Bourcigaux, 2008).

5.1.2. Hypogonadisme hypogonadotrophique acquis

L'hypogonadisme hypogonadotrophique acquis peut être en rapport avec une tumeur de la région hypothalamohypophysaire ou altérations fonctionnels, iatrogéniques et traumatiques (Young, 2016).

5.1.2.1. Causes tumorales

5.1.2.1.1. Adénomes hypophysaires

L'adénome à prolactine est le plus fréquent de tous les adénomes. L'hyperprolactinémie majeure freine la sécrétion pulsatile de GnRH. Le déficit gonadotrope se manifeste chez l'homme par une impuissance, une gynécomastie, et des altérations de la spermatogénèse. L'adénome à ACTH : L'hypersécrétion de cortisol freine la GnRH et donc les gonadotrophines et la testostérone, le patient présente une maladie de Cushing avec prise de poids, une répartition facio-tronculaires des graisses, des vergetures pourpres et une hypertension artérielle (Boitrelle *et al.*, 2012).

5.1.2.1.2. Autres tumeurs

Les Craniopharyngiomes, les dysgerminomes et les gliomes, tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique acquis (Young, 2016).

5.1.2.2. Causes iatrogéniques et traumatiques

C'est le cas de chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire, de radiothérapie hypophysaire ou encéphalique et traumatisme crânien qui entraînent un hypogonadisme hypogonadotrophique acquis (Young, 2016).

5.1.2.3. Causes hormonales et médicamenteuses

L'axe hypothalamo-hypophysaire est extrêmement sensible, et plusieurs substances peuvent avoir un effet freinateur, telles que : les hormones, les médicaments, des œstrogènes tumorale ou élevés en cas d'hyperthyroïdie et d'obésité, des androgènes tumorale ou d'une hyperplasie congénitale des surrénales ou d'une hypothyroïdie, et de la prolactine d'origine tumorale ou d'une hypothyroïdie primaire avec élévation de lathyrotropin-releasing hormone (Schlossera *et al.*, 2007).

5.2. Causes testiculaires

Le processus pathologique siège au niveau du testicule lui-même, et la fonction de la production des spermatozoïdes est souvent altérée de manière globale.

5.2.1. Causes génétiques

La spermatogénèse fait intervenir l'expression testiculaire d'un nombre considérable de gènes qui peuvent être impliqués comme cause génétique de certaines infertilités masculines. Des mutations ou des délétions de certains de ces gènes peuvent ainsi être responsables d'une altération de la spermatogénèse suite à une interruption d'une ou de plusieurs étapes de la cascade conduisant à la formation d'un spermatozoïde haploïde à partir d'une spermatogonie diploïde (Young, 2016).

5.2.1.1. Micro-délétions du bras long du chromosome Y

Elles sont trouvées chez plus de 10% des hommes avec azoospermie non obstructive et chez près de 5% des hommes avec oligospermie. Ces microdélétions entraînent des pertes, plus ou moins importantes, de la région située en Yq11 appelée AZF (pour AZoospermia Factor). Dans cette région sont situés 3 locus appelés AZFa (comprenant les gènes USP9Y et DBY/DDX3Y), AZFb et AZFc où se trouvent de nombreuses séquences d'ADN répétées qui prédisposent à la survenue de délétions (Figure 12). Celles-ci entraînent la perte d'un nombre variable de gènes nécessaires à la production des spermatozoïdes.

Les micro-délétions les plus fréquentes concernent la région AZFc. Elles toucheraient près d'un homme sur 2300. Elles sont à l'origine d'une perte plus ou moins importante des 4 copies

du gène DAZ (Delete in AZoospermia), situées dans la région AZF, qui sont nécessaires, dans leur ensemble, à la spermatogénèse (Young, 2016).

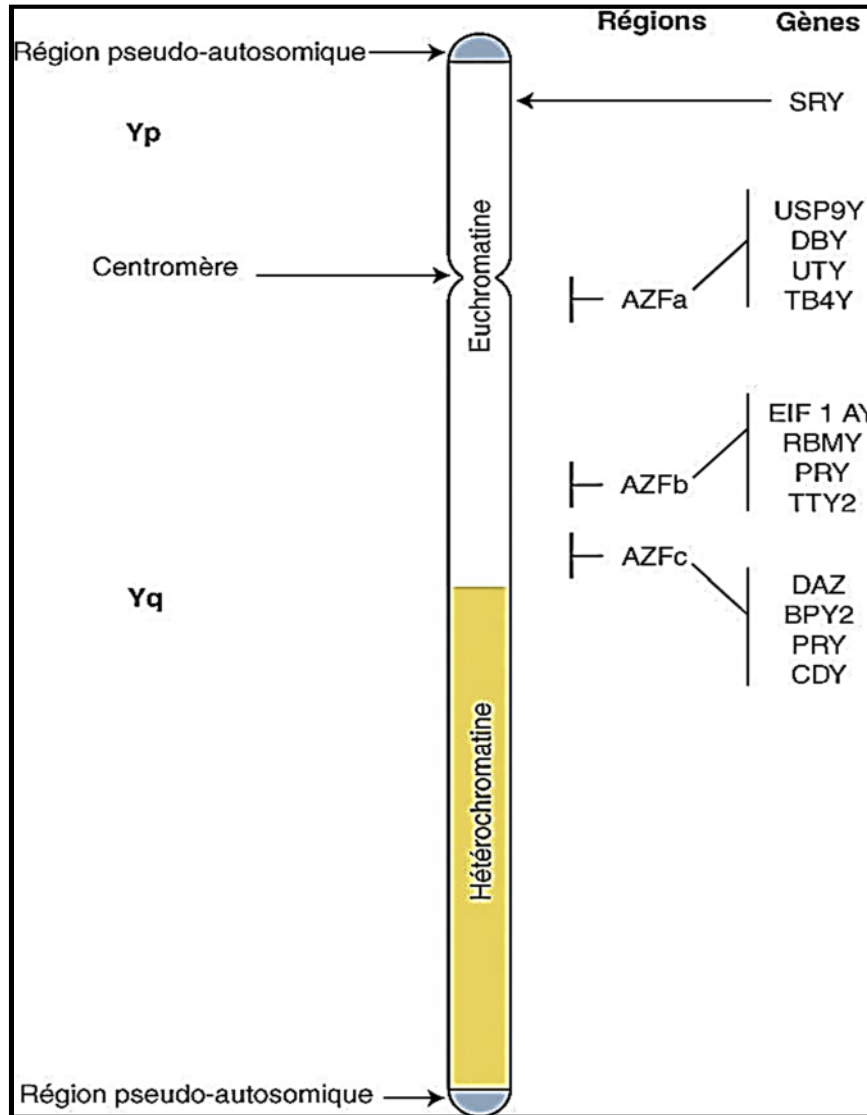


Figure 12 : Vision schématique du chromosome Y avec les microdélétions des régions AZF (Robin *et al.*, 2010).

5.2.1.2. Mutations du gène du récepteur de la FSH

Les mutations du gène du récepteur de la FSH empêchent la stimulation des cellules de Sertoli par cette gonadotrophine, par la suite la freination de la spermatogénèse (Oates, 2008).

5.2.1.3. Mutations de TEX11

TEX11 un gène situé dans le chromosome X et impliqué dans la méiose des cellules germinales, sa mutation est significativement plus élevée chez les azoospermiques (Yang *et al.*, 2015).

5.2.1.4. Anomalies des récepteurs aux androgènes

Elles sont caractérisées par la présence d'un développement génital anormal chez un individu de caryotype 46,XY, avec des testicules normalement développés et une réponse partielle aux androgènes. La maladie est due à des mutations faux-sens au niveau du gène du récepteur aux androgènes AR (Xq11-12), codant pour le facteur de transcription nucléaire du gène AR, et est étroitement liée au développement de la sphère génitale masculine et à la spermatogénèse à partir de la puberté (Wallerand *et al.*, 2001).

5.2.2. Causes chromosomiques

La spermatogénèse peut être aussi directement affectée par des anomalies chromosomiques touchant les gonosomes (chromosomes sexuels X ou Y) ou les autosomes (Krausz *et al.*, 2015). Six à 13 % des hommes infertiles ont des anomalies chromosomiques sur leur caryotype (Ounis, 2014).

5.2.2.1. Le syndrome de Klinefelter (SK)

Le syndrome de Klinefelter est la cause chromosomique d'infertilité masculine la plus fréquente dans la population générale. La prévalence de ce syndrome est de 11% des patients présentant une azoospermie et 4 % des hommes infertiles (Fanget *et al.*, 2008). Ce syndrome associe une atrophie des testicules, une azoospermie, une gynécomastie et une pilosité sexuelle masculine plus discrète (Pambou, 1999). Le chromosome X surnuméraire induit une altération du renouvellement des cellules souches spermatogoniales et une apoptose des spermatogonies, ce qui provoque une interruption précoce de la spermatogénèse à un stade pré-méiotique (Young, 2016), une anomalie de la méiose par la perturbation de la formation du complexe synaptonémal de l'X et l'Y dans la vésicule sexuelle qui entraîne une surexpression de gènes situés sur le chromosome X. Il existe des cas de syndrome de Klinefelter en mosaïque, associant des cellules 47 XXY majoritaires à une faible proportion de cellules 46 XY, où l'on retrouve des spermatozoïdes lors d'une biopsie testiculaire ou, beaucoup plus rarement, dans l'éjaculat (Morel *et al.*, 2007).

Autres mosaïques existent :

- Hommes 46 XX (SRY + ou -) où le gène SRY est transloqué sur le chromosome X, ils peuvent être des hommes (XX, SRY +) qui présentent systématiquement une infertilité liée à une azoospermie et à une atrophie testiculaire avec hyalinisation des tubes séminifères. Ou dans les rares cas, hommes (XX, SRY -) sans ambiguïté sexuelle présentant une mutation d'un gène impliqué dans la détermination sexuelle autosomique (Boudechiche et Rouibah, 2015).

- Surcharges chromosomiques (48XXYY, 48XXXY, 49XXXXY, 49XXYY) peuvent être observées (Boudechiche et Rouibah, 2015).

5.2.2.2. Translocations réciproques

Les translocations réciproques résultent d'échanges de matériel chromosomique entre deux chromosomes non homologues, cependant elles peuvent perturber le processus normal de méiose, et ainsi être responsables de troubles de la spermatogenèse. Des défauts d'appariement des chromosomes durant la prophase de la première division méiotique peuvent apparaître notamment dans la région des points de cassure, entraînant un arrêt précoce de la méiose et une mort cellulaire. Des études réalisées chez l'homme ont montrées que ces défauts d'appariement pouvaient être à l'origine d'une baisse de fertilité, voire même de stérilité (Oliver-Bonet *et al.*, 2005).

5.2.3. Causes lésionnelles acquises

La spermatogenèse peut être affectée considérablement et directement par des agressions physiques, chimiques et infectieuses (Young, 2016).

5.2.3.1. La chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie peut léser de façon grave et durable le tissu germinal et, à moindre degré le tissu leydigien. Elle altère la spermatogenèse et entraîne une oligospermie voire une azoospermie (Roussillon *et al.*, 1999). Selon la posologie administrée, et l'âge du patient l'azoospermie peut être définitive après une poly chimiothérapie et après de fortes doses de traitement. La restauration de la spermatogenèse est lente après l'arrêt du traitement. Il faudra attendre 2 ans pour qu'un patient sur deux récupère la fertilité, et l'autre moitié la récupérera dans les 5 ans qui suivent. On note 5% des patients resteront azoospermiques de façon définitive (Mottet, 2000).

5.2.3.2. Orchite ourlienne

Les oreillons peuvent se compliquer d'une orchido-épididymite (inflammation du testicule et l'épididyme) parfois bilatérale et provoque une altération sévère de la spermatogenèse pouvant aller jusqu'à l'azoospermie, dû à l'action des anticorps produits par l'infection du virus des oreillons qui agissent contre les spermatozoïdes, et l'atrophie testiculaire en cause d'une insuffisance d'apport en sang au testicule qui est due à l'inflammation chez des sujets adultes. Une atrophie bilatérale des testicules s'observe dans 10% des orchites ourliennes (De la Calle *et al.*, 2001).

5.2.3.3. Autres lésions

- Traumatismes testiculaires : coup de pied, accident de vélo ou de voiture (Imade *et al.*, 1993).
- Torsion du cordon spermatique entraînant une nécrose ischémique testiculaire ; trouble de la vascularisation du testicule (De la Calle *et al.*, 2001).
- Antécédent de chirurgie : hernie inguinale, torsion du cordon spermatique (De la Calle *et al.*, 2001).

5.2.4. Causes congénitales

5.2.4.1. Cryptorchidie

Elle se définit comme l'arrêt de migration du testicule et sa non descente dans sa localisation définitive, qui est le scrotum. Le testicule peut être abdominal, inguinal, ou à l'orifice supérieur du scrotum. Cette situation entraîne une altération de la spermatogénèse chez l'adulte du fait de l'environnement thermique supérieur à celui de la cavité scrotale et responsable d'infertilité (Mieusset, 2010). Les gonades sont toutefois fonctionnelles, mais il est nécessaire de les replacer dans leur position anatomique normale, car l'exposition continue à la chaleur du corps peut vite les altérer (Cohen-Barcie, 2000). Il est actuellement établi que l'incidence de la cryptorchidie est en augmentation récente dans les pays industrialisés (Thonneau *et al.*, 2003).

5.2.4.2. Varicocèle

La varicocèle est une dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique, située dans les bourses, au-dessus et autour de chaque testicule. Des études épidémiologiques ont démontré que la fréquence de la varicocèle peut aller jusqu'à 22% des hommes de la population générale et 15% des adolescents. La varicocèle est parmi les causes d'hypofertilité (Wagner et Tostain, 2006). Elle est mise en évidence chez 21 à 41% des hommes présentant une altération de leur spermogramme (Takahara *et al.*, 1991).

La varicocèle s'accompagne d'un volume d'éjaculat normal, voire d'une hyperspermie, parfois d'une augmentation de la leucospermie. Le spermocytogramme montre classiquement des anomalies de la tête des spermatozoïdes : tête allongées ou amincies, des anomalies de la pièce intermédiaire à type de reste cytoplasmique ou encore des anomalies flagellaires à type d'enroulement (Wagner et Tostain, 2006).

5.3. Causes post-testiculaires par obstacle des voies excrétrices

L'infertilité masculine peut être due à un obstacle au niveau des voies génitales empêchant les spermatozoïdes de venir se mélanger au liquide séminal au moment de l'éjaculation. Elle peut être due à plusieurs pathologies (Young, 2016) :

5.3.1. Agénésie bilatérale des canaux déférents

L'agénésie vésiculo-déférentielle congénitale bilatérale est considérée comme une forme génitale de mucoviscidose. Celle-ci affecte le poumon, les glandes sudoripares, le tube digestif et le pancréas, elle est due à des mutations du gène CFTR pour cysticfibrosistransmembrane conductance regulator (Young, 2016). Des mutations du gène CFTR peuvent également être retrouvées chez les patients azoospermiques porteurs d'une agénésie défférentielle unilatérale ou dans les rares cas d'obstruction bilatérale des canaux éjaculateurs avec deux déférents normaux. L'agénésie bilatérale des canaux déférents représente environ 2% des cas d'infertilité masculine et près de 25% des azoospermies obstructives (Vialard et Albert, 2009). L'obstruction acquise peut être de nature tumorale, infectieuse ou iatrogène, principalement après chirurgie de la bourse ou de l'aine (Schlosser *et al.*, 2007).

5.3.2. Infection du tractus génital mâle

L'infection du tractus génital mâle souvent asymptomatique, peut résulter d'une agression le plus souvent d'origine bactérienne parfois d'origine virale (Askienazy-Elbhar, 2005). L'origine de ces germes peut être urogénitale ou sexuellement transmissible. Ces germes ont un effet délétère sur les caractéristiques spermatiques et pourrait avoir un impact péjoratif sur la fertilité du couple. La recherche d'une infection du tractus génital mâle dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP) représenterait à elle seule environ 15 % des cas d'infertilité d'origine masculine (Pellati *et al.*, 2008).

5.3.3. Obstruction post chirurgicale

Des ligatures involontaires des déférents lors de chirurgies pour hernie inguinale ou volontaires pratiquées lors des vasectomies qui consiste à interrompre les canaux déférents dans un but contraceptif, sont parmi les causes d'obstacle post-testiculaires (Young, 2016). Le pronostic est relativement bon puisqu'en principe la spermatogenèse est normale et le prélèvement de spermatozoïdes en amont de l'obstacle permet de réaliser une ICSI avec de bonnes chances de succès (Inserm, 2011).

5.4. Facteurs immunologiques

En conséquence de certains problèmes immunologique, épидidymites et vasectomie, une attaque du système immunitaire contre les spermatozoïdes se manifeste. Les anticorps anti-spermatozoïdes se lient à la surface des spermatozoïdes ce qui engendre la formation d'agglutinations des spermatozoïdes entre eux et diminue leur mobilité et leur pouvoir fécondant (Cazaban *et al.*, 2005).

5.5. Facteurs physiologiques

Le déroulement de la spermatogenèse humaine nécessite un rapport quantitatif et qualitatif convenable de protéines notamment certains acides aminés dont l'arginine, les acides gras et les vitamines (A, C, E par exemple). Les testicules sont très sensibles à l'ischémie (Ounis, 2014).

5.6. Facteurs exogènes

Le stress et les conflits socio-professionnels peuvent influencer la fertilité masculine (Ounis, 2014).

5.7. Troubles de l'éjaculation

Les troubles de l'éjaculation peuvent également être à l'origine d'une infertilité masculine. Ils s'accompagnent d'hypospermie ou d'aspermie. Il peut s'agir d'une :

- **Anéjaculation** : Correspond à l'absence d'éjaculation, les causes sont multiples : organiques tels que les traumatismes de la moelle épinière ou les lésions des nerfs commandant l'éjaculation, causes psychologiques (réactions d'anxiété, de dégoût, des facteurs interpersonnels dans le couple...). La consommation de quelques médicaments et certaines substances toxiques peut également être à l'origine d'une anéjaculation (Matzuk et Lamb, 2008).

- **Ejaculation rétrograde** : L'éjaculat passe dans la vessie et se mélange aux urines. Elle se voit surtout après chirurgie de l'adénome de prostate (endoscopique ou ouverte) mais peut être due à une neuropathie diabétique ou certains médicaments (Matzuk et Lamb, 2008).

5.8. Infertilités idiopathiques

Elles sont à l'origine de près de 50% des infertilités. Le profil des sujets infertiles associe une fonction gonadotrope normale et chez qui l'exploration des voies excrétrices n'a pas permis de mettre en évidence d'obstacle, chez ces patients le caryotype et les explorations génétiques ne montrent pas d'anomalie. Les altérations de la spermatogenèse testiculaire sont fréquentes, ce qui suggère une maladie primitivement testiculaire (Young, 2016).

6. Facteurs de risques de l'infertilité masculine

6.1. Age

Les études démographiques ont fourni la première preuve de l'effet de l'âge paternel sur la fertilité. La probabilité d'avoir un enfant diminue lorsque l'âge paternel augmente. Il a été montré que les taux de fécondité maximum se produisaient lorsque l'homme était âgé de 30 à 34 ans et que ces taux diminuaient lentement avec l'âge. À l'âge de 50 à 59 ans, l'effet de l'âge paternel était plus fort que l'effet d'un âge maternel de 40 à 44 ans (Houssein, 2017).

Plusieurs études ont montré qu'avec l'âge, le volume spermatique et la mobilité des spermatozoïdes diminuent alors que la morphologie des spermatozoïdes s'altère. L'étude histologique des testicules de sujets âgés montre une dégénérescence des cellules germinales et somatiques, ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur de la membrane propre lorsque la spermatogenèse est arrêtée. Toutefois, la spermatogenèse peut être maintenue jusqu'à 95 ans. Les études concernant l'effet de l'âge sur les accidents chromosomiques restent controversées (Martin *et al*, 1997).

6.2. Antécédents d'infertilité dans la famille

Selon Houssein (2017) les antécédents d'infertilité dans la famille constituent un facteur de risque non négligeable dans la compréhension et la prise en charge d'un homme infertile, on cite :

- La notion de cancer de l'appareil urogénital chez le grand-père, le père, l'oncle ou le frère (cancer du rein, de la prostate, des testicules, de la verge).
- La notion d'une hypofertilité ou histoire familiale de difficulté de conception.
- La notion de maladie génétique ou anomalie chromosomique dans la famille notamment la mucoviscidose, la trisomie, syndrome de Klinefelter.

6.3. Exposition aux perturbateurs endocriniens

Le développement de l'industrie chimique exposerait la population à des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangers à l'organisme, pouvant interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur sa descendance. Elles seraient responsables de la diminution de la fertilité humaine par action oestrogène-mimétique ou anti-androgénique (WHO, 2002).

6.4. Effet de la chaleur

Plusieurs études ont pu lier la température ambiante du poste de travail et/ou la température scrotale de certains salariés (boulangers, soudeurs, chauffeurs) à la diminution des paramètres

du sperme. Les mécanismes d'action suspectés de la chaleur sur la spermatogenèse sont l'induction d'une apoptose dans les cellules germinales immatures au stade spermatocytes et spermatides rondes, et/ou une atteinte fonctionnelle des cellules de Sertoli, par dédifférenciation. La chaleur pourrait également diminuer l'expression de la cold-inducible RNA-binding protéine (CIRP), protéine intervenant dans l'inhibition de la mitose après différenciation des spermatogonies en spermatocytes (Drissi *et al.*, 2015).

6.5. Effets des radiations

Les radiations peuvent affecter la mobilité, le nombre et la morphologie des spermatozoïdes. Les radiations ionisantes entraînent des lésions létales ou sublétales aux niveaux de l'ADN cellulaires (Matzuk et Lamb, 2008).

6.6. Médicaments et drogues

Les psychotropes et les médicaments hypotenseurs ou diurétiques peuvent entraîner des troubles sexuels et par conséquent influencer sur la fertilité par altération de la qualité des rapports. On pourra citer comme exemple :

- L'effet sédatif des drogues adrénolytiques à impact central et celles d'impact périphérique entraînant une perturbation de la fermeture du sphincter interne et une difficulté à l'émission du sperme.
- L'effet anti dopaminergique et hyperprolactinémiant des neuroleptiques.
- L'effet anti gonadotrope de certaines molécules diminuant la sécrétion de testostérone.
- L'effet anti androgène et/ou hyperprolactinémiant des médicaments à impact hormonal (Houssein, 2017).

6.7. Caféine

Les résultats d'une étude de cohorte menée auprès de 445 hommes consultant en clinique de fertilité montrent qu'une consommation de deux tasses de café/jour pourrait affecter la motilité des spermatozoïdes (Marie lou, 2017).

6.8. Tabac

De récentes études ont montré qu'il existe un passage de la barrière hémato-testiculaire de certaines substances contenues dans la fumée de cigarette (nicotine, cotinine, cadmiums...). La présence de tels composés dans le liquide séminal des fumeurs entraîne une altération de la qualité nucléaire des spermatozoïdes avec une augmentation de la fragmentation de l'ADN du fait du stress oxydatif qu'elles provoquent (Benabbou et Bendahmane, 2011). On note une tendance à l'oligospermie et une diminution relative de la vitalité des spermatozoïdes. La

mobilité spermatique semble être altérée comme la morphologie des gamètes qui apparaissent microcéphales (Sepaniaket *al.*, 2004).

6.9. Alcool

La consommation exagérée d'alcool a des effets néfastes sur la spermatogenèse car il inhibe la synthèse de la testostérone et agit essentiellement sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes (Marie lou, 2017).

6.10. Obésité

L'obésité se définit par un excès de tissu adipeux et est liée à un déséquilibre chronique entre la dépense énergétique et l'apport alimentaire.

L'obésité peut affecter négativement la fertilité masculine par endocrinologie, mécanismes thermiques, génétiques et sexuels. D'autres facteurs peuvent inclure des aspects de style de vie et une accumulation accrue de toxines reproductrices dans les tissus adipeux (Marie lou, 2017).

7. Diagnostic et prise en charge de l'infertilité masculine

7.1. Diagnostic de l'infertilité masculine

Le diagnostic d'infertilité masculine se compose de plusieurs étapes comportant tout d'abord un interrogatoire complet qui doit être le plus exhaustif possible, un examen clinique minutieux, des examens du sperme qui constitue l'étude cytologique et bactériologique des spermatozoïdes, une biopsie testiculaire et d'autres examens complémentaires.

7.1.1. Interrogatoire / Anamnèse

Présenté sous forme d'un questionnaire-type, il informe sur l'âge, une éventuelle exposition professionnelle (chaleurs, radiations, toxiques), le type et la durée de l'infertilité, la fréquence des rapports sexuels avec ou sans contraception, la présence ou non de troubles érectiles et/ou éjaculatoires, les antécédents familiaux d'infertilité et échecs de la reproduction, les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, traumatismes, malformations et infections, consommation de substances additives ou de médicaments (Ounis, 2014).

7.1.2. Examen clinique

L'examen clinique est un élément clé et incontournable dans la prise en charge de l'homme infertile. Il permet de suspecter un certain nombre d'étiologies et d'orienter au mieux le bilan paraclinique. Il comprend un examen général qui est basé sur la recherche d'une gynécomastie, diminution de la pilosité, cicatrices chirurgicales abdominales et inguinales, baisse de la libido,

répartition gynoïde des graisses..., et une attention plus particulière sur les organes génitaux externes de l'homme, il comprend selon Ounis (2014):

- La palpation testiculaire avec évaluation du volume, de la consistance (normalement ferme) et recherche de nodule.
- La palpation des épидидymes à la recherche d'une dilatation évoquant un obstacle d'aval.
- La présence ou non des canaux déférents au niveau du cordon.
- La recherche d'une dilatation veineuse au niveau du cordon et du pôle supérieur du testicule (varicocèle).
- La taille de la verge et position du méat urétral (recherche un hypospadias).
- Un toucher rectal pour examiner la prostate et les vésicules séminales est recommandé en cas d'antécédents d'infection urogénitale, de suspicion d'anomalie obstructive des voies génitales, de signes fonctionnels urinaires ou si l'âge du patient, plus de 50 ans, justifie un dépistage du cancer de la prostate.

7.1.3. Examen paraclinique ou examen du sperme

L'analyse du sperme fait partie du bilan de première intention dans l'exploration du couple infertile. La réalisation d'un spermogramme et d'un spermocytogramme, est l'un des premiers examens de l'exploration de la fertilité du couple (Hamamah et Barthelemy, 1997). On parle d'infertilité lorsque des anomalies sont retrouvées dans deux spermogrammes faits à six ou huit semaine d'intervalle (Comean, 2002).

7.1.3.1. Spermogramme

Le spermogramme est un élément primordial de l'évaluation de la fertilité masculine. Le recueil du sperme doit être réalisé au laboratoire, par masturbation, après un délai de 2 à 5 jours d'abstinence. Il est réalisé systématiquement, il consiste en l'étude de la fraction liquidienne du sperme soit le liquide séminal et sa fraction cellulaire soit les spermatozoïdes. (Schlosser *et al.*, 2007). Il permet d'identifier les altérations quantitatives (azoospermie, cryptozoospermie, oligospermie) et/ou qualitatives (asthénospermie, tératospermie, nécrospermie) des spermatozoïdes (Lakhdari, 2013).

Les normes d'interprétation du spermogramme, selon les dernières corrections de l'OMS de 2010 sont reprises dans le tableau 02.

Tableau 02 : Les valeurs normales du spermogramme selon l’OMS, 2010 (Young, 2016).

Paramètre	Valeurs normales	Définition de l’anomalie
Volume	1,5 → 6 mL	< 1,5 mL → Hypospermie > 6 mL → Hyperspermie
pH	7,2 - 8	
Concentration	> 15 millions/mL > 39 millions/ éjaculat	0 → Azoospermie < 15 millions → Oligospermie > 200 millions → Polyspermie
Mobilité	> 30% de mobilité progressive (a+b)	< 30% → Asthénospermie
Morphologie	OMS-1999 : ≥ 30% de formes typiques (selon la classification David) OMS-2010 : ≥ 4% de formes typiques (selon la classification Kurger)	OMS-1999 (classification David) : < 30% → tératospermie OMS-2010 (classification Kurger) : < 4% → Tératospermie
Vitalité	> 58% de formes vivantes	< 58% → Nécrospermie
Leucocytes	< 1 million/mL	> 1 million → Leucospermie
Agglutinats	Absence.	

7.1.3.1.1. Paramètres du sperme

Juste après l’éjaculation le sperme est immédiatement déposé dans une étuve à 37°C pendant 30 min pour assurer sa liquéfaction. Une fois les 30 minutes écoulées, l’examen est réalisé (Pinatel, 1985). Les valeurs de références les plus récentes concernant les mesures séminales conventionnelles qui ont été rapportées par l’OMS en 2010 (WHO, 2010) sont:

- **L’aspect du sperme** : L’échantillon liquéfié est normalement d’aspect laiteux (gris opalescent). Il peut également avoir une coloration plus jaunâtre si le patient souffre d’ictère ou

prend certains suppléments de vitamines ou médicaments. Un sperme brunâtre doit faire rechercher une hémospemie.

- **Le volume** : le volume normal de l'éjaculat pour 3 jours d'abstinence sexuelle se situe entre 2 et 6 ml.

- **La viscosité du sperme** : Le sperme de viscosité normale se coagule dès l'émission et se liquéfie dans un délai de 30 à 60 minutes grâce aux enzymes protéolytiques d'origine prostatiques devenant visqueux. La viscosité s'apprécie à la pipette. Une liquéfaction supérieure à 1 heure voire impossible avec une hyperviscosité témoignent d'une dysfonction prostatique.

- **Le pH** : normal entre 7,2 et 8. Il est le témoin indirect des sécrétions des glandes annexes ; sécrétions prostatiques acides et sécrétions des vésicules séminales basiques.

- **La numération des spermatozoïdes** : Selon les nouvelles normes de l'OMS-Mai 2010, la numération normale de spermatozoïdes dans l'éjaculat est supérieure à 15 millions/ml et supérieure à 39 millions par la totalité de l'éjaculat. Si aucun spermatozoïde n'est observé par la technique classique, il est nécessaire de rechercher les spermatozoïdes dans le culot de centrifugation du sperme, avant de conclure ou non à une azoospermie.

- **La mobilité des spermatozoïdes** : La mobilité est décrite selon quatre types : progressif (a), peu progressif (b), mobile sur place (c), immobile (d). Selon les nouvelles normes de l'OMS -Mai 2010, dans l'éjaculat, au moins 30 % des spermatozoïdes doivent avoir une mobilité normale (catégories a+b), et aussi, dans l'éjaculat, au moins 40 % des spermatozoïdes doivent avoir une mobilité de catégorie "a+b+c". On parle d'asthénospermie si le taux (a) + (b) < 30%.

En cas d'asthénospermie, il faut chercher une infection, la présence d'anticorps anti spermatozoïdes, une varicocèle.

- **La vitalité** ou le pourcentage des spermatozoïdes vivants à l'éjaculation doit être égale ou supérieur à 58 % de l'ensemble des spermatozoïdes. La nécrospermie définit l'absence totale de spermatozoïdes vivants dans l'éjaculat.

- **La morphologie** : Selon les normes de l'OMS-1999, en se basant sur la classification de " David " des anomalies morphologiques des spermatozoïdes, au moins 30 % des spermatozoïdes doivent avoir une morphologie normale. Ou celle de Kruger selon les nouvelles normes de l'OMS -Mai 2010, au moins 4 % des spermatozoïdes doivent avoir une forme normale, au-dessus de cette valeur le sperme est classé dans la catégorie des tératoospermies.

- **Présence ou non d'agglutinats de spermatozoïdes** : La présence d'une agglutination est en faveur de l'existence d'un facteur immunologique, ou la présence d'une infection

génitale. Il est donc recommandé en cas d'agglutination, de réaliser une spermoculture afin d'éliminer une infection, et d'autres tests à la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes.

- **La numération de globules blancs contenus dans le sperme** ; normalement la numération des leucocytes est inférieure à 1 million/mL.

7.1.3.2. Spermocytogramme ou Analyse cytomorphologique des Spermatozoïdes

Pratiqué au décours du spermogramme, le spermocytogramme permet une analyse cytologique et morphologique des spermatozoïdes au microscope, avec une évaluation du pourcentage de gamètes morphologiquement normaux ainsi que de l'incidence des différents types d'anomalies morphologiques (Agarwal *et al.*, 2015).

La classification de David modifiée par Auger et Eustache en 2000 subdivise les anomalies morphologiques des spermatozoïdes en 7 anomalies de la tête, 3 anomalies de la pièce intermédiaire et en 5 anomalies du flagelle (Figure 13 ; Auger et Eustache, 2000).

- **Anomalies de la tête**

Spermatozoïdes micro céphaliques

Spermatozoïdes macro céphaliques

Spermatozoïde à tête allongée

Spermatozoïde à tête multiple

Spermatozoïde à tête amincie

Spermatozoïde présentant un acrosome anormal ou absent

Spermatozoïde présentant une base (région post acrosomique) anormale.

- **Anomalies de la pièce intermédiaire**

Pièce intermédiaire avec restes cytoplasmiques

Pièce intermédiaire grêle

Pièce intermédiaire angulée

- **Anomalies du flagelle**

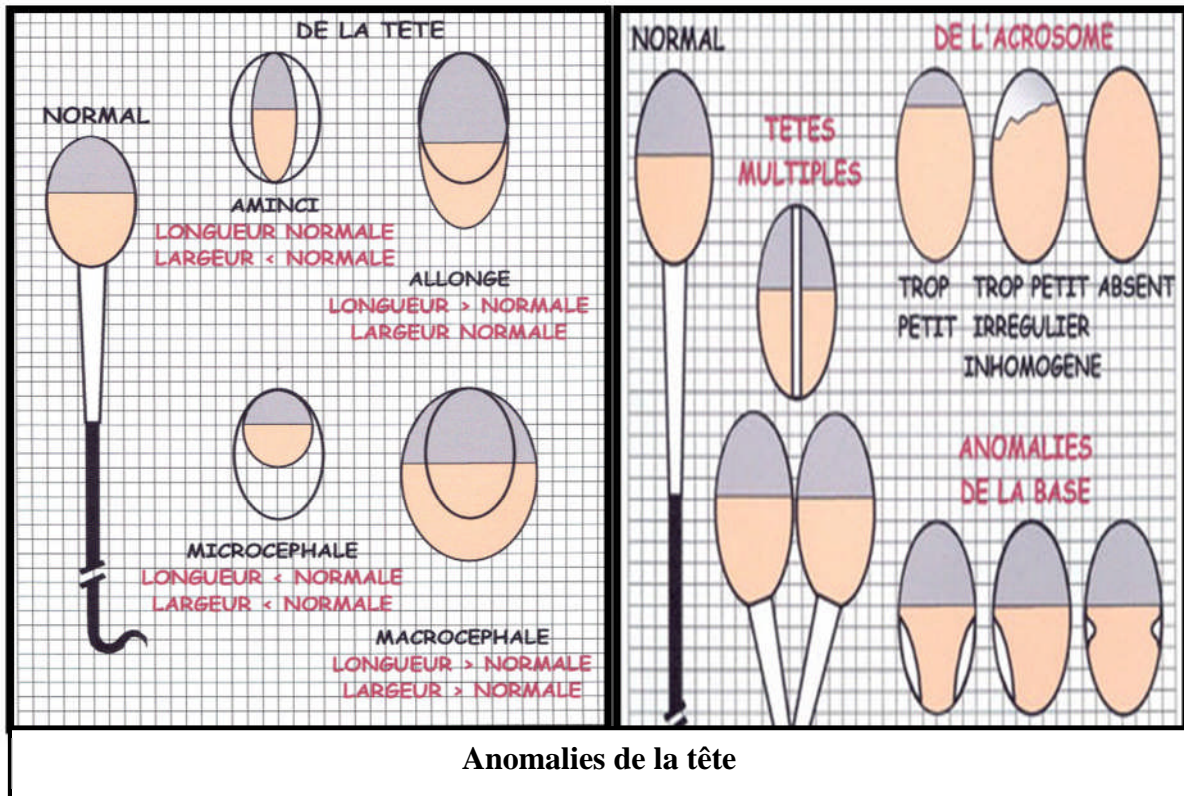
Spermatozoïde à flagelle absent

Spermatozoïde à flagelle enroulé

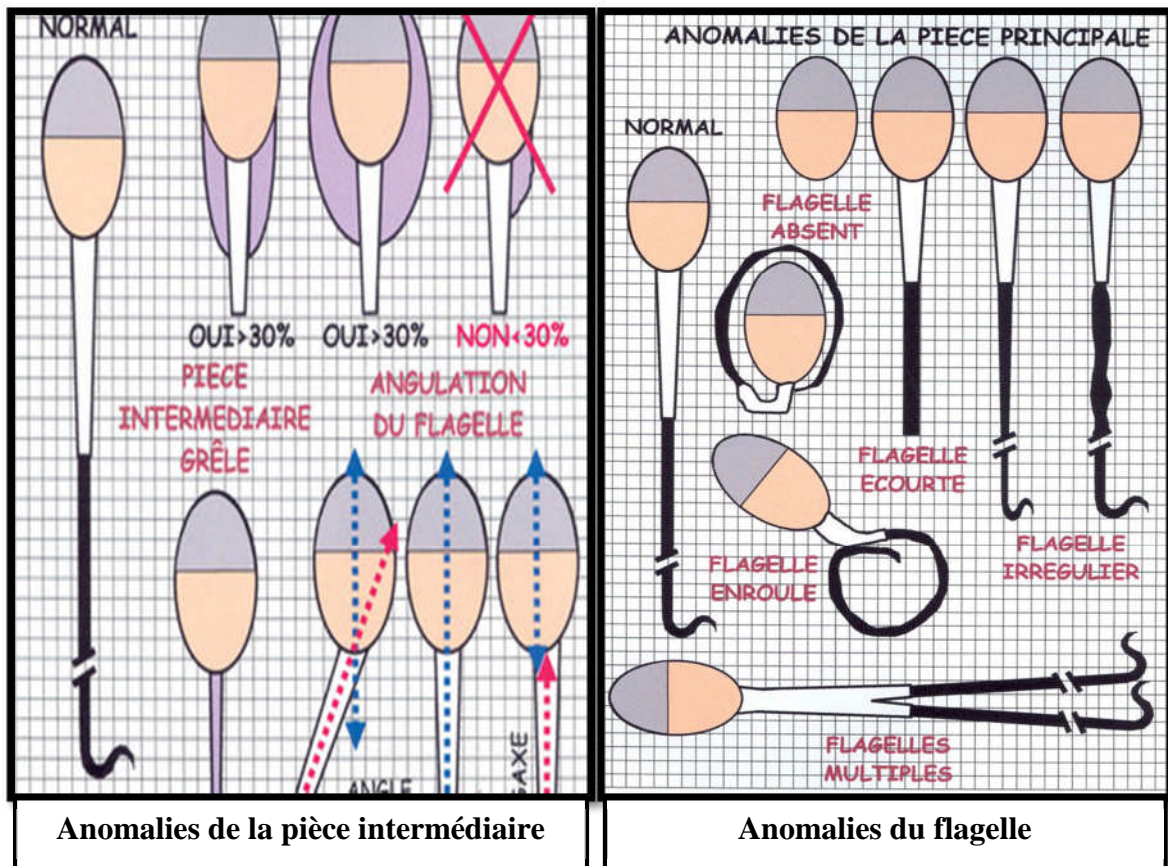
Spermatozoïde à flagelle écourté

Spermatozoïde à flagelle multiple

Spermatozoïde à flagelle de calibre irrégulier



Anomalies de la tête



Anomalies de la pièce intermédiaire

Anomalies du flagelle

Figure 13 : Principales anomalies de la tête, de la pièce intermédiaire et du flagelle des spermatozoïdes humains (Auger et Eustache, 2000).

7.1.4. Biopsie testiculaire

Selon Dadoune (2006), la biopsie testiculaire est un acte chirurgical consistant à prélever un ou plusieurs fragments de tissus du testicule. Praticué sous anesthésie générale, cet examen est réalisé en effectuant une incision au niveau de la bourse testiculaire ou dans la zone inguinale. La biopsie testiculaire est réalisée à visée thérapeutique chez les patients présentant les azoospermies (obstructive, sécrétoire), les oligoasthénospermies sévères (moins d'un million par mL de spermatozoïde) sans causes évidentes et persistant à plusieurs spermogrammes. Elle permet aussi d'affiner le diagnostic.

7.1.5. Autres examens

D'autres moyens d'explorations peuvent être mis en évidence dans l'infertilité masculine (Lévêque, 2003) :

- Le bilan hormonal : FSH, LH, Inhibine, Testostérone et la prolactine pour évaluer la fonctionnalité endocrinienne de la reproduction.
- L'imagerie avec l'échographie.
- Le caryotype comme examen génétique.
- Les tests immunologiques comme la recherche des anticorps anti-spermatozoïdes.
- La spermoculture : l'examen cyto-bactériologique du sperme, indiqué en cas d'antécédents infectieux génito-urinaires ou de symptomatologie évocatrice et devant des anomalies du spermogramme. Elle sera, en revanche, systématique avant recours aux techniques d'AMP.
- Le test de HUHNER ou test post-coïtal consiste à rechercher le nombre de spermatozoïdes vivants et mobiles dans la glaire cervicale, 6 à 12 heures après un rapport sexuel complet et si possible après 3 à 5 jours d'abstinence.
- Biochimie du liquide séminal consiste à doser dans le sperme, les substances suivantes: phosphatases acides, citrate, fructose, zinc, L-carnitine libre, alpha-glucosidase. Ces dosages se font lorsqu'une anomalie a été détectée au spermogramme, elle a surtout un intérêt pour comprendre l'origine des oligospermies et les azoospermies d'obstacle sur les voies génitales masculines.

7.2. Prise en charge et traitement de l'infertilité masculine

Pour permettre une prise en charge efficace du patient, il est important de repérer tous les facteurs de risques suscités et de diagnostiquer les étiologies éventuellement curables afin de repositionner le couple dans les meilleures conditions possibles de procréation naturelle. Les

traitement sont proposés après un diagnostic étiologique précis et doivent être biologiquement argumentés.

7.2.1. Traitement médical

Dans le cas des infections aiguës ou chroniques des glandes sexuelles, une antibiothérapie adaptée pourrait être bénéfique et améliorerait la fertilité. Les déséquilibres hormonaux, liés à un dysfonctionnement hypothalamique, hypophysaire ou testiculaire, les troubles de la production des spermatozoïdes dus à une hyperprolactonémie, les oligospermies ou les asthénospermies sont corrigés par un traitement hormonal à l'aide de gonadotrophines conduit à un taux de succès élevé (Levy-Dutel, 2009).

7.2.2. Traitement chirurgical

La varicocèle, les obstacles anatomiques empêchant la production et la maturation des spermatozoïdes ou l'éjaculation seront éliminés par des interventions chirurgicales. La vasectomie employée comme méthode de contraception peut être réversible grâce à des techniques de microchirurgie (Levy-Dutel, 2009).

7.2.3. Techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP)

Les techniques d'AMP est un ensemble de pratiques permettant la procréation en dehors du processus naturel, en faisant intervenir un ou plusieurs tiers dans la conception (médecins et donneurs). Elle représente de nos jours un outil indispensable destiné à pallier l'infertilité d'un couple ou à éviter la transmission d'une maladie génétique d'une gravité particulière (Dadoue, 2006).

7.2.3.1. Insémination artificielle ou insémination intra-utérine (IIU)

L'insémination intra-utérine est une technique qui consiste après stimulation ovarienne à déposer le jour de l'ovulation des quantités relativement importantes de spermatozoïdes sélectionnés soit à l'entrée du col de l'utérus, soit à l'intérieur de l'utérus en passant le col, pour leur permettre d'accéder directement aux trompes de Fallope (Figure 14). L'inséminât doit contenir 500 000 à 1 million de SPZ mobiles concentrés dans un volume de 0,2 à 0,3 ml. Pratiquée soit avec sperme du conjoint (IIU-C) dans le cadre d'un trouble sexuel (anomalie de l'éjaculation : éjaculation rétrograde), d'une oligospermie isolée, de certaines pathologies auto-immunes. Soit avec sperme d'un donneur (IIU-D) dans le cadre d'une azoospermie sécrétoire avec biopsie testiculaire négative, en l'absence de cause féminine associée (Dadoue, 2006).

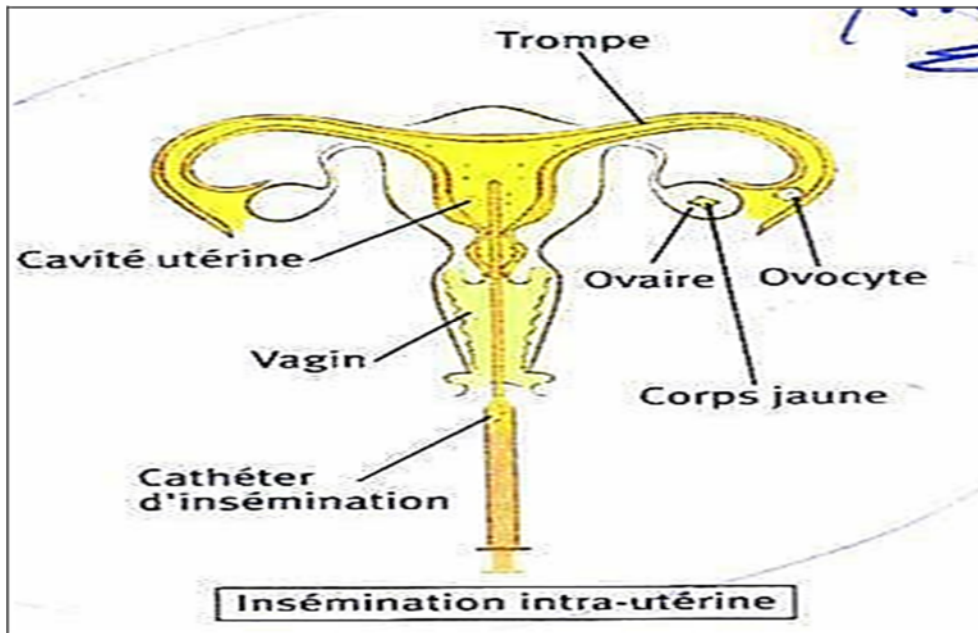


Figure 14 : Insémination Intra utérine (Albert *et al.*, 2008).

7.2.3.2. Fécondation in vitro (FIV)

Au cours de cette technique, les ovocytes sont mis en contact avec une préparation de 50 000 à 200 000 spermatozoïdes /mL, sélectionnés sur gradient de densité. Quatre-vingt-huit à 48 heures après l'insémination, deux voire trois embryons sont sélectionnés et transférés dans la cavité utérine, Les chances de grossesse après transfert embryonnaire sont de l'ordre de 27 % pour chaque embryon transféré. Les infertilités masculines, immunologiques ou inexplicables peuvent bénéficier avec succès de la FIV (Ounis, 2014).

7.2.3.3. Technique de fécondation avec micromanipulation : injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)

Cette technique de micromanipulation permet l'interaction ovocyte-spermatozoïde en supprimant les obstacles mécaniques que constituent la zone pellucide et la membrane plasmique ovocytaire. Le spermatozoïde sélectionné et injecté dans l'ovocyte doit être de morphologie normale et vivant. Il peut être frais ou congelés, prélevés au niveau déférentiel, épидидymaire ou testiculaire. Les taux de grossesse clinique sont de l'ordre de 25 % par transfert. L'ICSI est réservée aux infertilités sévères azoospermie avec prélèvement chirurgical des spermatozoïdes, oligo et/ou asthénospermie et/ou tératospermie majeure et auto-immunisation anti spermatozoïde sévère et aux échecs de la FIV (Ounis, 2014).

Chapitre III

Impact de l'obésité sur la fertilité masculine

1. Obésité

L'obésité est définie comme une accumulation excessive du tissu adipeux, généralisée ou localisée dans le corps. Elle résulte d'une balance énergétique positive entre les apports nutritionnels et les dépenses de l'organisme (Marie *et al.*, 2013 ; Reilly *et al.*, 2017).

L'hypertrophie du tissu adipeux chez les sujets obèses peut conduire au développement de plusieurs problèmes de santé comme le diabète de type 2, les problèmes cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle, et même de certains cancers (Hruby *et al.*, 2016). En plus de ces effets, il est maintenant reconnu que l'obésité paternelle a un effet néfaste sur la fertilité masculine, notamment sur la composition biochimique du liquide séminal et sur la qualité des spermatozoïdes (Mihalca et Fica, 2014). Par la qualité du spermatozoïde, nous entendons évidemment les paramètres classiques, tels que la concentration, la mobilité et la morphologie mais également les paramètres moléculaires, indispensables pour engendrer un individu « en bonne santé », fonction principale du spermatozoïde.

1.1. Indice de la masse corporelle

Le moyen de mesure standard le plus simple de l'obésité est la mesure de l'indice de la masse corporelle (IMC) qui est le rapport du poids (en kg) sur la taille (en m) au carré. L'IMC est un paramètre couramment utilisé aujourd'hui, l'OMS a ainsi établi une classification pondérale en fonction de la valeur calculée (Tableau 03 ; Saula, 2017).

Tableau 03 : Classification pondérale en fonction de l'indice de masse corporelle (Saula, 2017).

Classification	IMC (kg/m ²)
Insuffisance pondérale	< 18,5
Poids normal	18,5 – 24,9
Surpoids	25 – 29,9
Obésité (classe 1)	30 – 34,9
Obésité (classe 2)	35 – 39,9
Obésité (classe 3)	≥ 40

1.2. Epidémiologie

La prévalence de l'obésité s'est accrue de manière épidémique dans le monde. Des statistiques récentes montrent que près des deux tiers de la population adulte mondiale, âgée de plus de 20 ans, serait en surpoids, avec un IMC ≥ 25 , dont 25 % obèses, c'est-à-dire avec un IMC ≥ 30 (Finucane *et al.*, 2011).

En France, selon la dernière enquête épidémiologique, l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) touche 14,5 % des français avec une prévalence légèrement plus élevée chez les femmes 15,1 % *versus* 13,9 % chez les hommes (Julie *et al.*, 2012). Quelques années plus tôt, une cohorte réalisée en 2013, sur 28 895 participants, âgés de 30-69 ans, a révélée, près de 40 % d'hommes français en surpoids et 16 % en état d'obésité (Matta *et al.*, 2018).

L'incidence de l'obésité chez ceux souffrant d'hypofertilité est retrouvée trois fois supérieure que dans la population générale (Magnusdottir *et al.*, 2005).

1.3. Types d'obésité

L'obésité gynoïde consiste en un dépôt lipidique excessif sur la partie basse du corps, au niveau des hanches essentiellement. L'obésité androïde se définit par un dépôt lipidique au niveau abdominal, sous-cutané et viscéral.

La distinction entre ces deux formes est importante car de nombreuses études ont démontrées que les troubles métaboliques observés chez les patients obèses sont dus en majorité, si ce n'est complètement, à l'excès de tissu adipeux abdominal (Hollmann *et al.*, 1997)

L'obésité abdominale est associée à un risque considérablement élevé de diabète de type 2, d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires (Lean *et al.*, 1995).

1.4. Physiopathologie de l'obésité

La physiopathologie de l'obésité relève de causes multifactorielles. Il s'agit d'une maladie chronique évoluant en plusieurs phases, la première étant la prise de poids (ou phase de constitution), reconnue par des modifications rapides des habitudes alimentaires (prise d'aliments extra prandiale, une teneur calorique des repas augmentée en fin de journée, une baisse des glucides complexes au profit d'une augmentation des rations lipidiques, etc...) et la promotion des activités sédentaires, qui contribuent largement à l'accroissement de la prévalence de l'obésité. Cette dernière peut aussi être favorisée par le statut génétique, environnemental ou encore émotionnel du sujet. Lors de la phase de constitution, peu de complications sont observées. Au contraire, lors de la phase de stabilisation où un équilibre s'installe entre les apports et les dépenses, les complications apparaissent (Basdevant, 2004).

Sur le plan métabolique, l'obésité est le plus souvent associée à une insulino-résistance (un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles que sont le muscle cardiaque, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie), conduisant à terme au diabète de type 2. Elle serait liée à l'infiltration des tissus, notamment musculaires, par des lipides ; accompagnée généralement d'un dysfonctionnement mitochondrial du muscle squelettique,

dysfonctionnement qui a été récemment proposé comme le principal facteur causal responsable des pathologies métaboliques associées à l'obésité (Abdul-Ghani *et al.*, 2010).

L'augmentation de la prévalence des pathologies cardiovasculaires en cas d'obésité est démontrée depuis longtemps. Le syndrome métabolique qui associe hypertension artérielle, hypercholestérolémie et l'insulinorésistance est parmi les causes de cette pathologie. Le meilleur indicateur du risque cardiovasculaire en cas d'obésité est le ratio tour de taille sur tour de hanche T/H (Czernichow *et al.*, 2011).

Sur le plan articulaire, l'excès de poids expose les articulations à une usure prématurée, due aux forces supplémentaires qui s'exercent sur elles. Les premières cibles touchées sont les genoux puis les hanches et ainsi de suite. L'atrophie musculaire qui s'ajoute suite à l'infiltration des lipides dans les tissus musculaires amplifie ce phénomène.

Chez les obèses, la prévalence des cancers est augmentée. En effet, une augmentation des médiateurs de l'inflammation comme le TNF- α , l'IL-6 ou le PAI-1 qui potentialisent le développement tumoral chez ces obèses a été rapportée. En outre, l'insulinorésistance provoque une stimulation d'IGF et une baisse d'adiponectine, favorisant également le développement de cellules cancéreuses. Enfin, l'hypoxie inhérente à l'obésité amplifie le développement de molécules pro-angiogéniques (TGF β , MMPs) créant ainsi un microenvironnement idéal pour le développement de cellules tumorales (Divella *et al.*, 2016).

1.5. Mécanismes de régulation de l'obésité / médiateurs de l'obésité

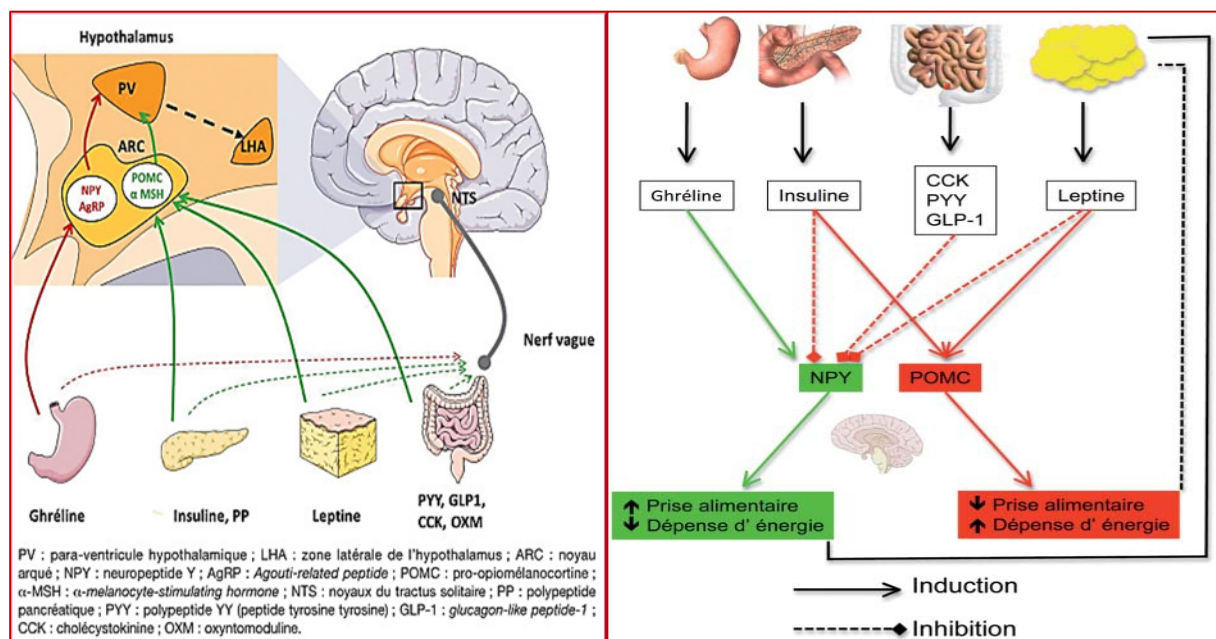


Figure 15 : Régulation centrale du poids (Ghomari-Boukhatem, 2019).

Il existe plusieurs médiateurs périphériques qui envoient un signal au système nerveux central et le renseignent sur l'état des réserves énergétiques (Figure 15), parmi eux :

1.5.1. Leptine

La leptine est une adipokine, une protéine produite du gène *ob*, synthétisée par les adipocytes du tissu adipeux blanc. Elle favorise la satiété, par action directe sur l'hypothalamus, stimule la lipolyse adipocytaire et inhibe la lipogenèse dans les tissus autres que le tissu adipeux. Elle augmente aussi la dépense énergétique, en majorant la thermogénèse (Abbes, 2017).

La leptine est une hormone satiétogène. Ses récepteurs ont été localisés dans le système nerveux central, plus exactement au niveau de l'hypothalamus et dans tous les tissus périphériques, notamment : les poumons, les reins, les muscles et les gonades (Tartaglia *et al.*, 1995 ; Sinha *et al.*, 1996 ; Löllmann *et al.*, 1997). La présence de leptine au niveau des récepteurs hypothalamiques du noyau arqué active la voie anorexigène hypothalamique ; une voie impliquant des neurones qui produisent des peptides l'a-melanocyte-stimulating hormone (a-MSH) et mélanocortines (MC4R), a effet catabolique ; médiée par les neurones à POMC/CART (POMC pour proopiomélanocortine et CART pour cocaine-and amphetamineregulated transcript), entraînant une diminution de l'apport alimentaire (Figure 16) et inhibe la voie orexigène hypothalamique ; voie impliquant des neurones qui secrètent des peptides a effet anabolique ; médiée par les neurones NPY/AgRP (NPY pour neuropeptide tyrosine et AgRP pour agouti-related peptide). A l'inverse, l'absence de cette hormone active la voie orexigène et inhibe la voie anorexigène hypothalamique entraînant la prise alimentaire (Abbes, 2017).

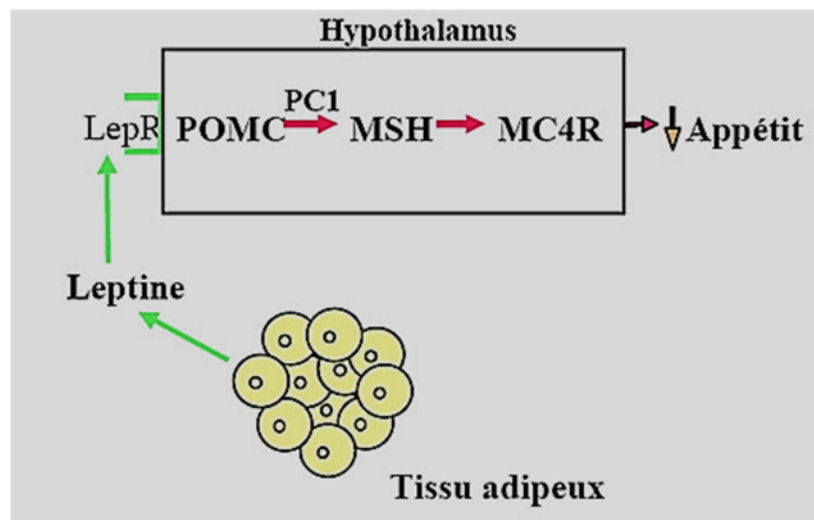


Figure 16 : Action de la leptine au niveau de l'hypothalamus (Abbes, 2017).

La leptinémie est fortement corrélée avec l'IMC, Une réduction pondérale d'environ 10 % chez un individu obèse se traduit par une baisse de la leptinémie de plus de 50 %, et à l'inverse, une augmentation de 10 % du poids provoque une multiplication par 3 des taux de leptine plasmatique (Considine *et al.*, 1996).

Les souris *ob/ob*, qui ont un défaut du gène *ob* codant pour la leptine entraînant l'inactivation de l'hormone, se caractérisent principalement par un excès de tissu adipeux. Elles sont diabétiques et stériles. Ces modèles animaux d'obésité génétique sont caractérisés par une hyperphagie, une hyperinsulinémie et une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien qui entraîne une augmentation des concentrations de corticostérone circulante. Dans le système nerveux central, les récepteurs de la leptine, situés dans l'hypothalamus sont normaux mais demeurent inoccupés ; ainsi, aucun rétrocontrôle négatif ne peut s'exercer et la concentration de NPY hypothalamique demeure élevée et conduit à une hyperphagie. Malheureusement chez les obèses de l'espèce humaine les taux de leptine circulante sont plus élevés que la normale, une leptino-résistance s'installe par défaut de pénétration de la leptine dans le cerveau (Ghomari-Boukhatem, 2019).

1.5.2. Neuropeptide Y (NPY)

C'est un polypeptide, produit dans le noyau arqué hypothalamique, noyau dont les axones contenant le NPY se projettent dans le noyau para ventriculaire de l'hypothalamus (Figure 15). Le neuropeptide Y est un stimulateur de l'appétit. La synthèse et la libération du NPY dans l'hypothalamus sont régulées notamment par des facteurs hormonaux, elle est inhibée par l'insuline et la leptine et stimulée par la ghréline et les gluco-corticoides. Le neuropeptide Y exerce, de plus, un feed-back sur la voie de la leptine et il modifie la sensibilité à l'insuline (Abbes, 2017).

1.5.3. Adiponectine

L'adiponectine est une protéine fortement exprimée et produite par le tissu adipeux. Elle est impliquée, entre autres, dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. L'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique et musculaire. Au niveau du foie, elle diminue la production de glucose et le contenu en triglycérides augmentant ainsi la sensibilité à l'insuline. Au niveau musculaire, l'adiponectine favorise l'entrée du glucose et augmente l'oxydation des acides gras, ce qui contribue également à améliorer l'insulinosensibilité en empêchant le développement de la lipotoxicité et elle participe à la prolifération des cellules musculaires lisses. L'adiponectine module la réponse

inflammatoire des cellules endothéliales vasculaires, elle participe également à la régulation de l'expression des molécules d'adhésion sur ces cellules (Figure 17).

Il existe deux sous-types de récepteurs à l'adiponectine, l'adipoR1, présent surtout dans le muscle et jouant un rôle dans la l'insulino-sensibilité via l'activation de l'AMPK (activated protein kinase) et l'adipoR2, principalement exprimé dans le foie et dont le rôle dans la régulation du métabolisme des acides gras et des glucides (Figure 17 ; Ghomari-Boukhatem, 2019).

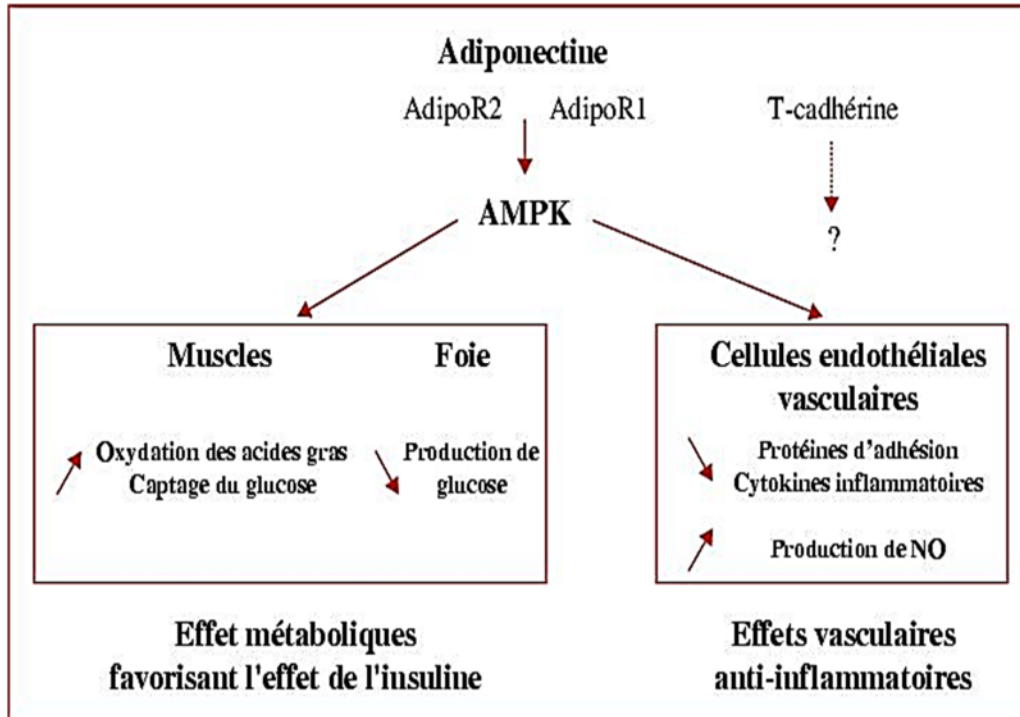


Figure 17 : Action périphérique de l'adiponectine (Ghomari-Boukhatem, 2019).

La réduction pondérale augmente l'adiponectinémie ainsi que l'expression de son gène chez l'homme, et l'inverse, l'excès pondérale diminue sa concentration. Cette concentration plasmatique basse chez le patient obèse pourrait être en partie responsable des désordres cardiovasculaires et de l'augmentation de la prévalence des cancers dans cette population (Divella *et al.*, 2016).

1.5.4. Hormones gastrointestinales

L'activité des neurones POMC/CART et NPY/AgRP est aussi modulée par les hormones digestives ghréline, cholécystokine (CCK), PYY et glucagon-like peptide 1 (GLP1) sécrétées par des cellules endocrines du tractus digestif. Les hormones gastrointestinales sont largement cataboliques représentant avant tout des signaux de satiété. Elles informent de l'état nutritionnel et régissent la fréquence et la durée des repas (Ghomari-Boukhatem, 2019).

1.5.3.1. Ghreline

Petit peptide synthétisé par des cellules de la muqueuse gastrique. Elle est une hormone orexigène qui agit sur l'hypothalamus en activant les neurones producteurs de neuropeptide Y et d'autres neuromédiateurs stimulant l'appétit (Figure 15). Son rôle principal est de déclencher la prise alimentaire par une augmentation de sa concentration (Taleb, 2011).

1.5.3.2. Cholécystokine (CCK)

Ce peptide est sécrété par certains anthérocytes dans la circulation en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale. Le message satiétogène de la CCK est relayé au cerveau par le nerf vague (Figure 15). Il a pour effet essentiel de limiter la durée des repas en induisant le phénomène de satiété (Taleb, 2011).

1.5.3.3. Autres modulateurs

Parmi les autres hormones gastrointestinales influençant la régulation pondérale, on retrouve deux produits des cellules intestinales de type « L », en occurrence le PYY et le GLP1 dont l'action est rassasiante et exercée via les voies sanguine et vagale (Figure 15).

Les hormones gastrointestinales circulantes sont en mesure d'atteindre le parenchyme cérébral, car elles franchissent la barrière hématoencéphalique. Le flot sanguin amène ces hormones non seulement dans le voisinage des neurones de l'ARC mais aussi dans celui du complexe dorsovagal (Taleb, 2011).

2. Impact de l'obésité sur la fertilité masculine

L'impact de l'obésité sur la reproduction est bien moins étudié. Cependant, un profil hormonal associant un hypogonadisme hypogonadotrope, une hyperestrogénie et une diminution de la SHBG a été décrit. Une augmentation des troubles de la fonction érectile a été constatée avec l'obésité dans une cohorte d'hommes de 40 à 70 ans passant de 17 à 45 % chez les hommes dont l'IMC était supérieur à 30 (Feldman *et al.*, 1994). Des anomalies quantitatives et qualitatives du spermogramme, notamment la mobilité et la concentration du sperme, ont été établies chez les hommes obèses (Jensen *et al.*, 2004 ; Kort *et al.*, 2006) Enfin, le surpoids et l'obésité ont été associés à un index de fragmentation de l'ADN plus élevé.

2.1. Type d'obésité et syndrome métabolique impliqué dans la fertilité

Il a été rapporté dans différents essais que la localisation du tissu adipeux était un facteur déterminant de la fécondité. Dans une étude menée par Zhang et ses collaborateurs en 1984, montre que les femmes présentant une obésité gynoïde n'ont généralement pas de perturbations du cycle menstruel, ni d'anomalies des taux d'androgènes, un des paramètres influant sur le fonctionnement normal de l'axe reproducteur, contrairement à ce qui a été

observé dans une étude menée sur deux groupes d'adolescents obèses, chez qui les taux d'hormones sexuelles ont été mesurés ; le premier groupe comprenait des jeunes filles présentant une obésité androïde avec un rapport taille/ hanche T/H > 0.86 (un rapport augmenté) et l'autre une obésité gynoïde avec rapport T/H < 0.80 (un rapport sans risque). Les résultats ont révélé une augmentation de la testostérone libre et une diminution de la SHBG chez les adolescentes avec un T/H augmenté comparativement à l'autre groupe. De plus, après une perte de poids d'environ 8 kg, une baisse de testostérone et une augmentation de SHBG ont été enregistrées mais avec une incidence beaucoup plus forte pour celui possédant l'obésité androïde (Wabitsch *et al.*, 1995).

L'obésité androïde semble ainsi jouer un rôle de perturbateur endocrine sur l'axe reproducteur en modifiant certaines sécrétions hormonales et en constituant un risque supplémentaire de troubles de la fertilité.

2.2. Impact de l'obésité sur les paramètres spermatiques

2.2.1. Concentration en spermatozoïdes

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'un effet significatif de l'excès de poids sur la concentration des spermatozoïdes. Les hommes de poids normal présentent une concentration en spermatozoïdes supérieure à ceux de ceux qui ont un excès de poids (Stephanie *et al.*, 2013). Différentes enquêtes ont montrés une corrélation négative entre la concentration spermatique du liquide séminal et l'IMC, ainsi que le rapport T/H, rappelant les risques d'une obésité androïde (Fejes *et al.*, 2005 ; Hammoud *et al.*, 2008).

Une étude Danoise sur la qualité séminale de jeunes militaires retrouve une concentration moyenne diminuée chez les individus en surpoids ou obèses, avec en moyenne 39 millions de spermatozoïdes par mL contre 46 millions/mL pour un poids normal. La prévalence de l'oligozoospermie (concentration spermatique < 20 millions/mL) est aussi supérieure chez ces individus 24.7% contre 21.7% chez les non obèses (Jensen *et al.*, 2004).

L'âge semble avoir une influence sur ce paramètre ; en effet, Une autre étude réalisée chez 1351 donneurs de 1973 à 1992 montre une baisse du nombre de spermatozoïdes de 2.5 % par an sur vingt ans, soit un passage de 89 millions/mL à 60 millions/mL alors que le volume du sperme reste inchangé (Figure 18 ; Auger *et al.*, 1995).

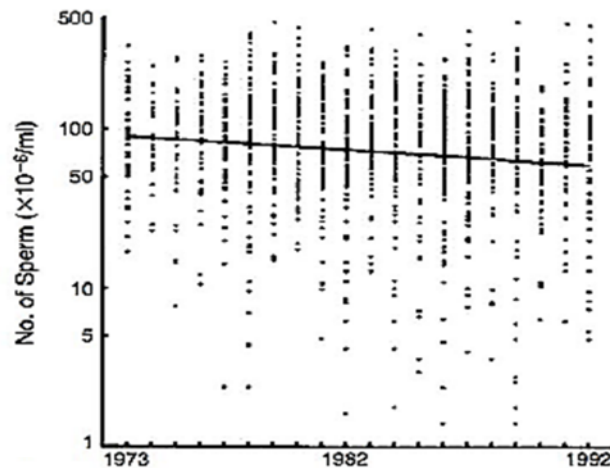


Figure 18 : Nombre de spermatozoïdes par ml chez 1351 donneurs de 1973 à 1992. (Auger *et al.*, 1995).

2.2.2. Motilité des spermatozoïdes

Des travaux confirment qu'il y a une corrélation négative entre le poids et la motilité des spermatozoïdes ; les hommes obèses présentent des spermatozoïdes moins mobiles et donc moins féconds (Fejes *et al.*, 2005 ; Kort *et al.*, 2006 ; Hammoud *et al.*, 2008 ; Nicole *et al.*, 2012). Une étude a constaté une diminution de 0,6 % de la motilité des spermatozoïdes par an sur vingt ans, soit en moyenne une baisse de 12 % (Figure 19 ; Auger *et al.*, 1995)

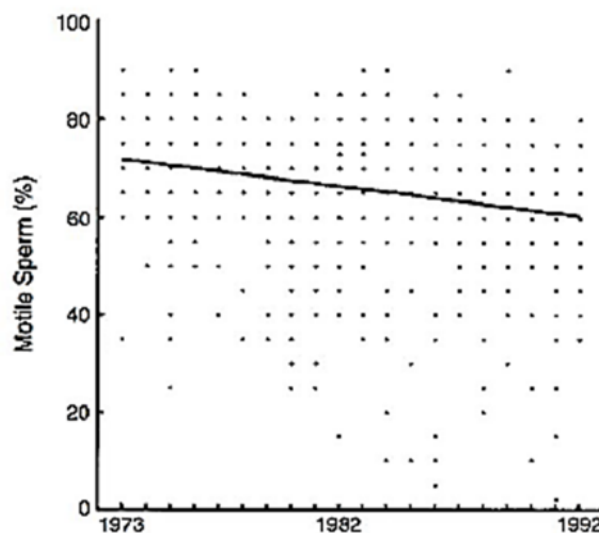


Figure 19 : Mobilité des spermatozoïdes en % chez 1351 donneurs entre 1973 et 1992. (Auger *et al.*, 1995).

Même chez les animaux, les résultats s'accordent à dire que le gain de poids diminue la motilité des spermatozoïdes. Une expérience rapportée par Thomas et Kratzsch en 2013, trouve ainsi une baisse de motilité dans le groupe de souris rendues obèses, avec 36 % de

spermatozoïdes « viables » contre 44 % chez les contrôles après 9 semaines d'un régime riche en lipides, à hauteur de 22 % est enregistrée contre 6 % chez les souris contrôle.

2.2.3. Morphologie des spermatozoïdes

Les résultats de l'impact de l'obésité sur la morphologie des spermatozoïdes chez l'homme sont encore très hétérogènes, même si environ la moitié des études retrouve une corrélation entre une augmentation de poids et l'augmentation d'anomalies morphologiques. (Nicole *et al.*, 2012 ; Guzick *et al.*, 2001).

Une baisse du pourcentage de formes typiques de 0,5 % par an sur vingt ans, en moyenne 10 % de spermatozoïdes morphologiquement anormaux en plus, issue d'une étude portée sur 1351 donneurs entre 1973 et 1992 (Figure 20 ; Auger *et al.*, 1995).

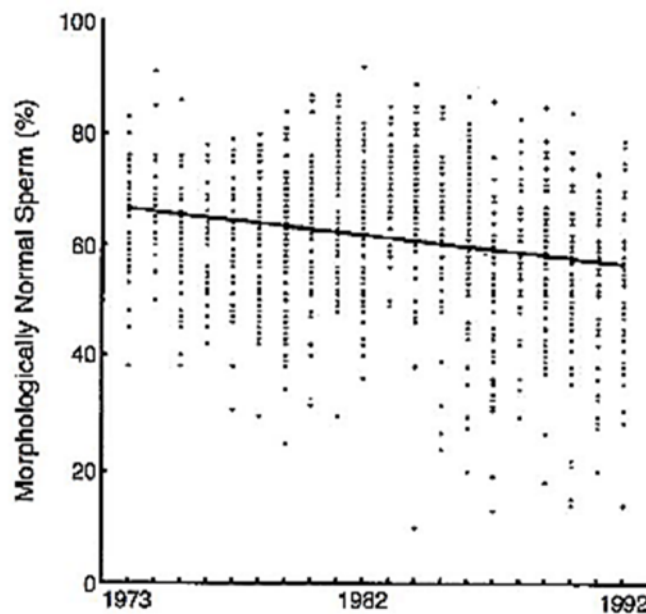


Figure 20 : Morphologie des spermatozoïdes en % de forme typique chez 1351 donneurs entre 1973 et 1992 (Auger *et al.*, 1995)

Des travaux sur des modèles animaux d'obésité ont mis en évidence une augmentation des anomalies morphologiques (Carla *et al.*, 2011 ; Nicole *et al.*, 2012). Il a été rapporté qu'après 18 semaines d'un « régime riche en lipides » vs « régime normal », les souris obèses présentent plus d'anomalies du flagelle comparativement aux contrôles (30.3 % contre 23.8 %), cependant, les anomalies morphologiques relatives à la tête des spermatozoïdes sont du même ordre. La soumission secondaire des souris obèses ayant reçu le régime « gras » à un régime normal et/ou de l'exercice physique diminue les anomalies du flagelle, montrant l'effet négatif mais réversible d'un gain de poids (Carla *et al.*, 2011 ; Nicole *et al.*, 2012).

2.2.4. Fragmentation de l'ADN

L'évaluation de la fragmentation de l'ADN spermatique permet d'identifier des cassures au niveau de l'ADN du gamète mâle. Le principe est d'incorporer des nucléotides marqués par un fluorochrome au niveau de l'ADN fragmenté puis de mesurer l'intensité de fluorescence. Le taux de fragmentation est considéré comme normal lorsqu'il est inférieur à 30%. Au-delà de ce seuil, le pronostic est considéré comme péjoratif pour concevoir avec ou sans PMA. De manière générale, le taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes est augmenté dans le sperme éjaculé par rapport au taux de fragmentation des spermatozoïdes testiculaires, ce qui suppose que les altérations de l'ADN des spermatozoïdes ont lieu au niveau post testiculaire, c'est-à-dire lors de la maturation épидидymaire, voire lors du contact avec le plasma séminal au moment de l'éjaculation (Greco *et al.*, 2005), car à ce niveau, selon l'étude Kort *et al.* (2006), l'environnement est très riche en médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-1 β ou encore l'IL-6, sont sécrétés en excès en présence d'une hypertrophie et d'une hyperplasie du tissu adipeux, créant ainsi un stress oxydant, qui aura pour effet d'induire une augmentation des radicaux libres de l'oxygène et ainsi d'augmenter l'index de fragmentation de l'ADN spermatique.

Il en résulte une baisse de fertilité, marquée notamment par une hausse des avortements et d'échec des techniques d'aide à la procréation. (Gopalkrishnan *et al.*, 2000 ; Brahem et Mehdi, 2011).

Cette altération de la chromatine, parallèle à la prise de poids est retrouvée chez l'homme (Kort *et al.*, 2006; Thomas et Kratzsch, 2013) et observée chez l'animal (Nicole *et al.*, 2012).

2.3. Dysfonctionnement érectile

L'érection étant déclenchée par un afflux sanguin, la compression provoquée par le contenu abdominal au niveau du petit bassin est susceptible de diminuer le flot sanguin et l'apport d'oxygène aux corps caverneux du pénis. Leur saturation en oxygène devient alors un facteur limitant de la rigidité de l'organe et un facteur de risque de dysfonctionnement érectile.

De nombreux travaux ont mis en lumière le rôle néfaste de l'obésité sur les troubles de l'érection ; ainsi, une équipe a montré qu'un IMC supérieur à 28.7 représente trente fois plus de risque d'atteinte de dysfonctionnement érectile chez l'homme (Bacon *et al.*, 2003). Une autre étude de Corona *et al.* (2006) a montré que 96.5 % des sujets atteints d'un syndrome métabolique (reflet d'une obésité abdominale) souffraient de dysfonctionnement érectile et que ces troubles augmenteraient avec le nombre de facteurs du syndrome métabolique. Selon Hammoud et Gibson (2008), 27 % des hommes infertiles rapportent des troubles de

l'érection contre 11 % des hommes fertiles, et parmi la population touchée, 79 % sont en surpoids ou obèses.

2.4. Tissu adipeux et son impact sur le métabolisme des hormones sexuelles

L'augmentation du poids et de la quantité de tissu adipeux induit une anomalie de la balance des stéroïdes sexuels. Les personnes se plaignant de difficultés à concevoir présentent ainsi dans la plupart des cas une hypotestostéronémie, hyperoestrogénémie, conduisant à un hypogonadisme hypogonadotrope (Pasquali *et al.*, 2003). Deux modifications majeures se distinguent dans le métabolisme des stéroïdes :

2.4.1. Diminution du taux de SHBG

En présence d'un excès pondéral, il y'a une baisse de la SHBG produite par le foie. Dans ce contexte, différentes études ont montré une corrélation négative entre les taux de SHBG, l'obésité, notamment viscérale, et des troubles de la fertilité (Tchernof et Després, 2000). L'effet délétère de l'obésité abdominale sur le métabolisme insulinaire (développement d'une hyperinsulinémie et une insulino-résistance) fait penser que l'insuline puisse rentrer en jeu dans la régulation de cette protéine porteuse et des stéroïdes en général (Figure 21).

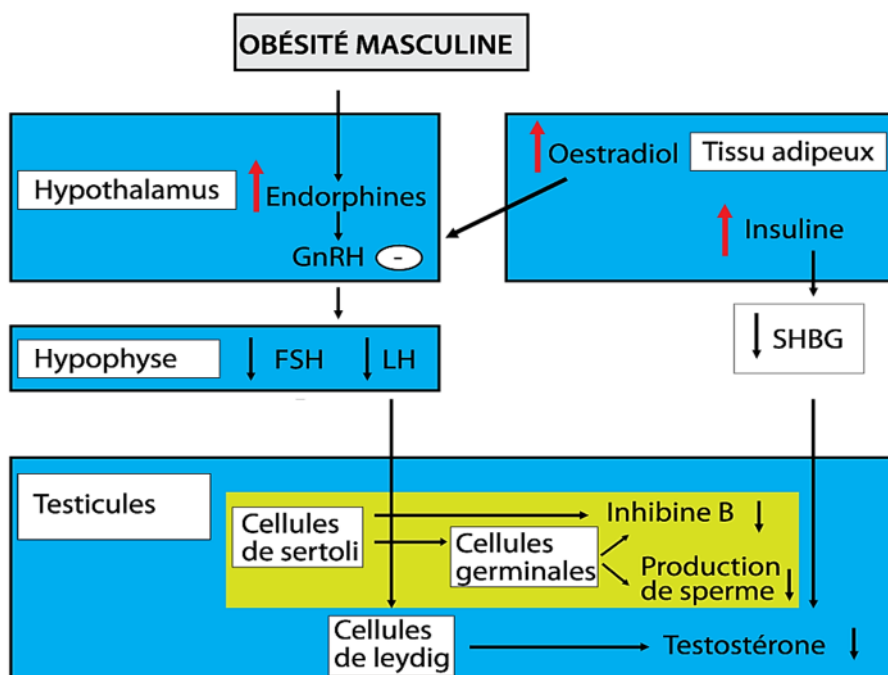


Figure 21 : Liens entre le tissu adipeux, la fonction reproductive masculine et le métabolisme des hormones sexuelles (Mammi *et al.*, 2012)

2.4.2. Altération du ratio testostérone/oestrogènes

Dans la population totale, il est reconnu que le taux d'aromatase de la testostérone en œstrogènes augmente avec l'âge et la masse grasse, ces phénomènes sont amplifiés chez les

personnes en surpoids ou obèses et conduisent à une production accrue d'œstrogènes par aromatisation périphérique (Longcope *et al.*, 1969).

Des études ont mis en évidence une diminution de la testostérone libre et totale associée à celle de la SHBG avec l'augmentation du poids corporel. Chez l'homme obèse, la baisse de la SHBG, dû à l'insulino-résistance, induit une augmentation relative de la testostérone libre d'une part, et d'une autre part un accroissement de l'aromatisation des androgènes en œstrogènes, engendrant une diminution du taux d'androgènes et l'augmentation de celui des œstrogènes. Par conséquent, les œstrogènes vont remplir leur action physiologique de rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-antéhypophysaire qui prendra le dessus sur les autres mécanismes de régulation, en diminuant la sécrétion de LH, à l'origine d'un hypogonadisme, accentuant d'autant plus la réduction de la stéroïdogénèse testiculaire, facteur supplémentaire expliquant l'état d'hypotestostéronémie chez l'homme (Vermeulen, 2002).

2.5. Impact des modifications hormonales sur la fertilité masculine

L'excès pondéral aboutit à des sécrétions inappropriées et à une perturbation des voies métaboliques dont certaines sont impliquées dans la reproduction.

2.5.1. Insuline / insulinoresistance

Le premier de ces changements concerne l'insuline, hormone qui en dehors de toute anomalie pondérale, joue un rôle hypoglycémiant en post-prandial, notamment en limitant la production de glucose par le foie, favorisant son oxydation et son stockage. Elle agit aussi sur le métabolisme lipidique en inhibant la lipolyse et favorisant la lipogénèse et la synthèse des acides gras. Chez les personnes obèses, un dérèglement de la sécrétion de l'insuline, engendre le syndrome métabolique avec un hyperinsulinisme qui à terme conduit à un état de résistance à l'insuline.

De nombreuses études mettent en avant le rôle de l'insulino-résistance dans les troubles de la fertilité (Froment *et al.*, 2001). Des études sur des hommes atteints d'un diabète de type II ont ainsi mis en évidence un hypogonadisme et une altération des paramètres séminaux dans cette population, avec une baisse du volume séminal et de la motilité des spermatozoïdes. Ces patients sont également à plus haut risque de dysfonctionnement érectile, dont l'incidence croît avec le degré d'insulino-résistance (Ferretti, 2014).

-- Action sur la sécrétion des gonadotrophines

L'insuline est impliquée dans la régulation centrale, au niveau hypothalamique, de l'axe gonadotrope. Les souris « NIRKO » qui présentent une délétion du récepteur à l'insuline dans les cellules neuronales présentent une hyperphagie, une obésité et un hypogonadisme central

(Bruning *et al.*, 2000). Des études *in vitro* ou sur des cultures cellulaires de neurones hypothalamiques de rats ont montré que l'insuline augmente l'expression et la sécrétion de GnRH (Burcellin *et al.*, 2003) par répression de l'expression du neuropeptide Y, car le neuropeptide Y inhibe l'expression de GnRH. Selon une autre étude, la stimulation par l'insuline augmente la sécrétion de l'hormone lutéïnisante alors que l'inactivation de son récepteur conduit à des taux faibles de LH (Bruning *et al.*, 2000). D'une autre manière, l'insuline active la libération de GnRH *via* ses récepteurs sur les neurones POMC/CART par activation de la voie de signalisation PI3K (Hill *et al.*, 2008). Une autre voie de signalisation celle des MAPK, semble être impliquée dans la régulation directe des neurones à GnRH par l'insuline. Plusieurs études ont démontré que les cellules sécrétant du GnRH, exprimant le récepteur à l'insuline, sont capables de répondre directement à sa stimulation, contrairement à la Leptine (Pralong, 2010).

– Impact sur les stéroïdes

L'insuline agit sur le taux de stéroïdes circulants *via* son action sur la SHBG mais possède également un effet direct au niveau gonadique par sa liaison à ses récepteurs (Denner *et al.*, 2010). La formation du complexe insuline/IGF-1 active différentes voies de signalisation qui vont agir à plusieurs niveaux du métabolisme gonadique des stéroïdes pour activer entre autre l'expression de gènes codant pour des protéines essentielles à la formation des différents intermédiaires (Wang *et al.*, 2003). Des expériences menées sur l'IGF-1 démontrent que sa présence augmente la production basale de testostérone et que des concentrations élevées activent d'autant plus cette production au niveau des cellules de Leydig (Gelber *et al.*, 1992).

Des études d'inhibition des voies PI3K/Akt, ERK, ou PLC/PKC chez les rats, connues pour être déclenchées par IGF-1, ont abouti à l'activation de l'aromatase, et cela en inhibant le facteur de transcription SF-1, engendrant donc l'augmentation de la production d'œstrogènes, mais l'ajout d'IGF-1 dans ce milieu reverse les effets. L'IGF-1 par les voies de signalisation PI3K/Akt, ERK, ou PLC/PKC active le facteur de transcription SF-1 qui a son tour agit sur l'aromatase et diminue la production d'œstrogènes, en parallèle augmentation d'androgènes (Sirianni *et al.*, 2007). Suite à ces observations, on pourrait penser que chez nos sujets en excès pondéral souffrant de problèmes de fertilité, l'effet de l'insuline est absent du fait de leur insulino-résistance.

L'équipe de Sheng Wu et ses collaborateurs (2012) a pu démontrer qu'en présence de fortes concentrations en insuline, alors que les tissus périphériques sont insulino-résistants, les gonades restent sensibles à l'effet de l'hormone. Cela s'explique par un degré de sensibilité des

récepteurs différent selon la localisation et la nécessité d'une concentration en insuline qui est supérieure au niveau gonadique que les autres tissus périphériques et le cerveau pour déclencher les mêmes voies de signalisation. (Wu *et al.*, 2012).

2.5.2. Secrétions adipocytaires

En présence d'une obésité ou d'un excès pondéral, les remaniements du tissu adipeux (hypertrophie, augmentation du nombre d'adipocytes) modifient les sécrétions d'adipokines qui seront soit augmentées dans la plupart des cas, soit diminuées, perturbant ainsi les fonctions organiques qu'elles régissent, notamment la fonction de reproduction.

2.5.2.1. Leptine

La Leptine joue un rôle certain sur la reproduction, comme l'attestent les diverses études menées notamment sur les animaux (Teerds *et al.*, 2011). Des modèles murins mâles ou femelles, déficients en Leptine, présentent en plus d'un phénotype obèse une stérilité et une spermatogenèse anormale, problèmes corrigés par une administration exogène en cette hormone (Ingalls *et al.*, 1997). De même, des souris possédant une mutation du gène codant le récepteur à la leptine présentent des altérations de la fonction de reproduction similaires mais dans ce cas, la supplémentation en leptine est incapable de restaurer la fertilité, le blocage se situant au niveau du récepteur qui n'est plus capable de transduire le signal (Kowalski *et al.*, 2005)

Les mêmes observations ont été faites chez l'homme ; en effet, des personnes présentant un déficit en cette adipokine, dû à une mutation très rare de son gène, développent très tôt une obésité sévère, des signes d'hypogonadisme avec une absence de développement des caractères sexuels secondaires (Clement *et al.*, 1998). Ces données impliquent fortement la leptine dans la fertilité qui paraît indispensable au fonctionnement normal de l'axe reproducteur.

Des études ont également été menées sur les voies de signalisation empruntées par la leptine, notamment la voie JAK/STAT, ont permis de confirmer le rôle capitale de cette voie dans la fonction de reproduction. La délétion de cette voie de signalisation au niveau du cerveau, en plus d'une obésité hyperphagique, provoque une augmentation des taux plasmatiques de corticostérone, glucose, insuline et une infertilité avec un développement déficient des organes reproducteurs (Bates *et al.*, 2003).

-- Action sur la sécrétion des gonadotrophines

La présence des récepteurs à leptine au niveau hypothalamo-hypophysaire semble être capable de réguler la libération des gonadotrophines. La leptine stimule indirectement la

libération de GnRH via l'activation des neurones POMC/CART, qui présentent des récepteurs à la leptine. Ces neurones secrètent des peptides qui réguleront d'autres inter neurones et ainsi de suite jusqu'à atteindre la cible principale, les neurones à GnRH, ou alors agiront eux-mêmes directement sur ces neurones à GnRH (Hill *et al.*, 2008).

De façon opposée, la leptine fait baisser le taux de sécrétion, à partir des neurones de l'hypothalamus dorsal et latéral, de peptides orexigènes. Ces derniers diminuent l'expression du NPY dans le noyau arqué, aboutissant à l'activation de l'expression de GnRH (Polkowska *et al.*, 2006), sachant que l'action du NPY conduit à l'inhibition des neurones à GnRH (Figure 22). Le même effet est obtenu avec la répression de la signalisation menée par l'AgRP peptide orexigène exprimé seulement dans le noyau arqué (Polkowska *et al.*, 2006). La Leptine agit aussi au niveau des neurones à GALP, plus de 85% d'entre-deux exprimant son récepteur (Takatsu *et al.*, 2001).

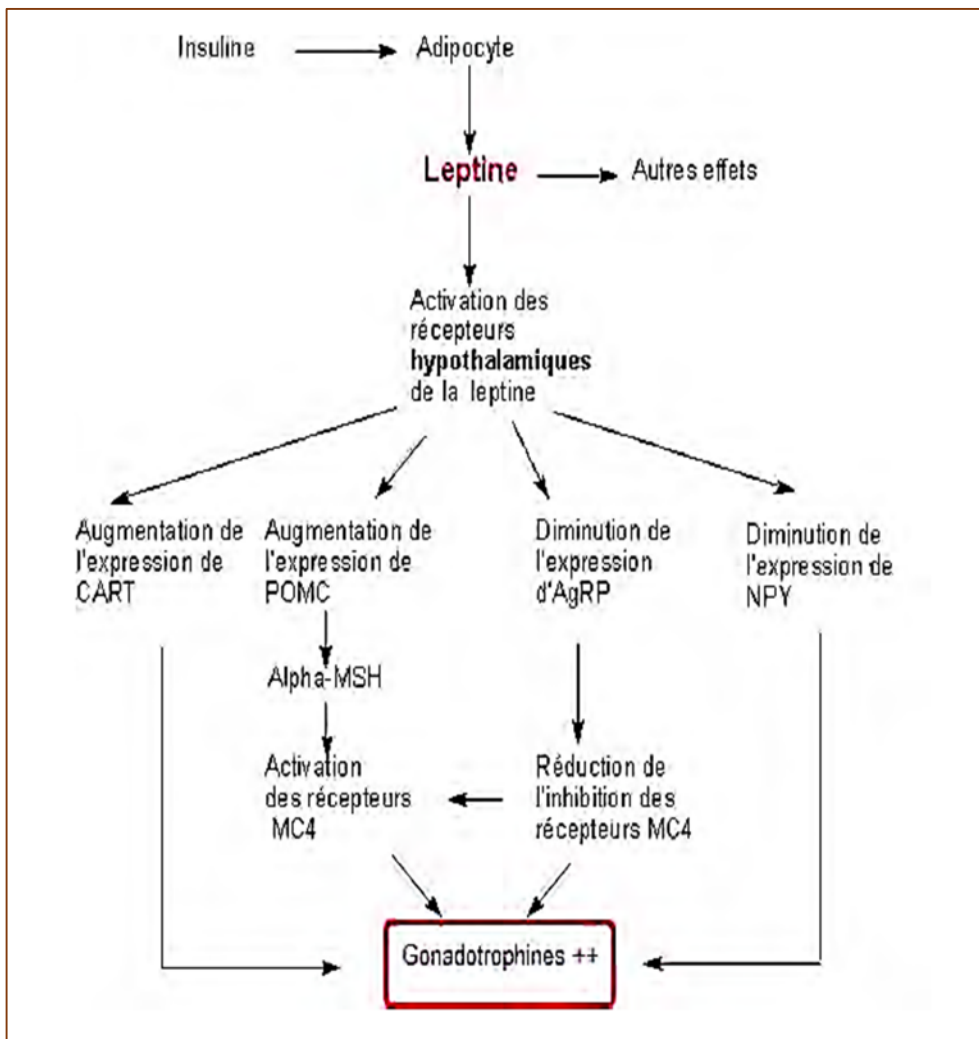


Figure 22 : Actions de la Leptine sur le système neuroendocrinien lors de conditions physiologiques (D'après Pharmacorama.com).

En ce qui concerne la sécrétion de LH et FSH, la leptine agit cette fois de manière directe au niveau de l'antéhypophyse et stimule leur sécrétion via l'activation de la NO synthase.

Le développement d'une hyperleptinémie puis d'une leptino-résistance chez le sujet obèse apparaît dès lors comme susceptible de contribuer, du moins en partie, à la répression de l'axe et à la survenue d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Dans ce cas de figure, les voies de signalisation décrites auparavant ne répondent plus à la stimulation par la leptine (désensibilisation des récepteurs), qui n'est plus capable d'activer les voies déclenchant la sécrétion de gonadotrophines, ni d'inhiber celles les réprimant. Cet état de leptino-résistance constitue donc un premier élément permettant d'expliquer la dérégulation de l'axe gonadotrope et apparaît comme un perturbateur majeur puisque une simple anomalie touchant cette adipokine entraîne invariablement une atteinte de la fertilité (Andzouana, 2015).

-- Action sur la production des stéroïdes sexuels

En plus de son action centrale la leptine exerce aussi une action directement sur les gonades. Ses récepteurs sont retrouvés à la surface des cellules de Leydig dans les testicules. (Caprio *et al.*, 2003) . An niveau testiculaire, la leptine corrèle négativement avec la testostéronémie. En effet, elle pourrait réguler l'axe gonadotrope par l'intermédiaire des kisspeptines. Des mutations du gène de la leptine ainsi que le gène du récepteur à la leptine sont responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrope associé à une obésité sévère et précoce (Roze *et al.*, 2009).

Chez l'homme, des observations montrent que l'administration de la leptine influence négativement la production d'androgènes médiée par LH et hCG (Tena-Sempere *et al.*, 1999). Au niveau des gonades, la leptine diminue le nombre de récepteurs LH/HCG sur les cellules de Leydig, d'où une diminution de la réponse des cellules de Leydig à la LH, aboutissant à une baisse de testostérone (Jones, 2007).

A doses physiologiques, les expériences ne notent aucun effet sur la sécrétion de stéroïdes par les gonades, alors qu'à doses élevées, comparables à celles rencontrées chez les individus obèses, une altération systématique est retrouvée. De ce fait, il a été suggéré que l'obésité par le biais de la leptine joue rôle important dans les troubles de fertilité et permet d'expliquer certains dysfonctionnements comme les états d'hypogonadisme.

Une expérience menée par Lin *et al.* (2009) sur des cellules de la granulosa humaine immortalisées, à démontrer que cette adipokine agit de façon dose dépendante sur la concentration en stéroïdes, et ce *via* une voie de signalisation qui va déréguler celle de l'AMPC et PKA, la voie primordiale dans la synthèse des hormones sexuelles. D'autres

travaux relèvent un effet inhibiteur de la Leptine sur l'expression des facteurs essentiels à la stéroïdogénèse et notent une baisse de l'expression de SF-1 : Steroidogenic Factor 1, StAR : la protéine régulatrice du transport intramitochondrial du cholestérol et P450_{scc} : l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (Lin *et al.*, 2009).

2.5.2.2. Adiponectine

Elle est la seule adipokine à être corrélée négativement à l'IMC (Escobar-Morreale, 2006). Ainsi, les personnes en surpoids ou obèses présentent des taux inférieurs en Adiponectine. Ses récepteurs présents notamment au niveau central, hypothalamus et antéhypophyse, et au niveau des tissus reproducteurs de l'homme, en l'occurrence les cellules de Leydig testiculaires (Michalakis et Segars, 2010).

Cette adipokine est ainsi décrite comme bénéfique pour la reproduction et le fait que ses taux soient diminués en cas d'excès pondéral renforce l'idée que sa sous-expression puisse être délétère sur l'axe reproducteur (Ledoux *et al.*, 2006). Elle agit également sur la synthèse des stéroïdes sexuels en inhibant l'effet de l'insuline sur leur production (Lagaly *et al.*, 2008). Il a été noté que chez les adolescents une baisse de son taux va de pair avec une augmentation des taux des androgènes.

L'adiponectine affecte la production de stéroïdes *via* ses récepteurs AdipoR1 et R2, co-localisés au même endroit et *via* la modulation du système insuline/IGF (Campos *et al.*, 2008). A taux physiologique, elle module l'expression génique des protéines de la stéroïdogénèse, notamment StAR, et diminue l'activité de l'aromatase. Ces effets se manifestent *via* son rôle insulino-sensibilisateur qui améliore les réponses cellulaires à l'insuline et entraîne l'activation de la voie des MAPK, conduisant à une augmentation de la sécrétion de progestérone et oestradiol (Ouchi, 2004) Elle promouvoit de la même manière l'action de la LH sur la production d'androgènes. Les taux d'adiponectine sont cependant corrélés négativement à la masse grasse et son effet sur la stéroïdogénèse s'en trouve perturbé chez les personnes obèses (Lagaly *et al.*, 2008).

2.5.3. Kisspeptine

Le système Kisspeptine/GPR54 (son récepteur) semble jouer un rôle important dans la régulation de la libération des gonadotrophines en agissant comme stimulateur potentiel de GnRH (Figure 23 ; Seminara *et al.*, 2003).

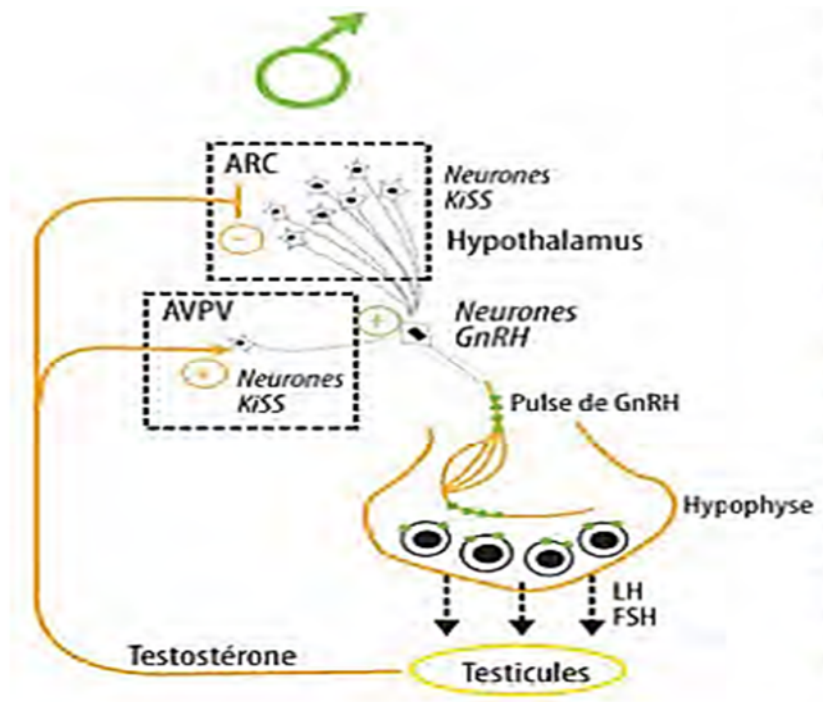


Figure 23 : Mécanisme d'action des kisspeptines sur l'axe reproducteur mâle. (Huijbregts *et al.*, 2008)

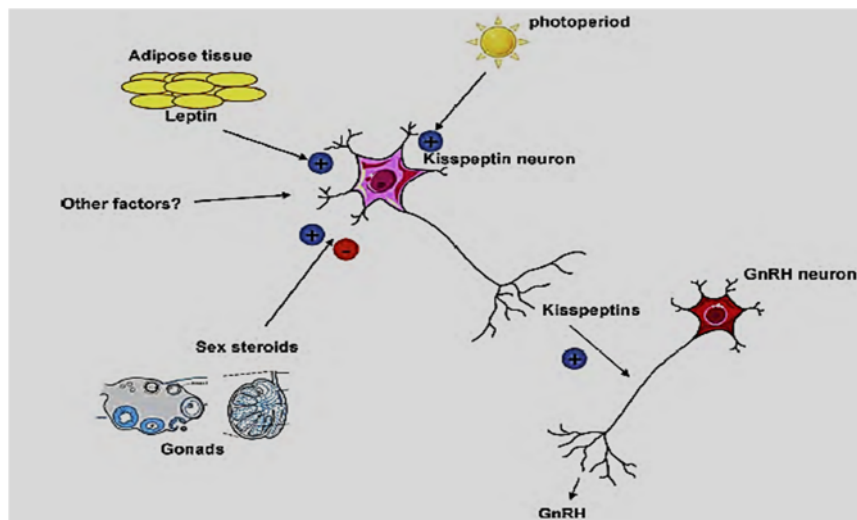


Figure 24 : Rôle pivot des neurones à Kisspeptine dans l'information des neurones à GnRH (D'après Oakley *et al.*, 2009)

Les stéroïdes sexuels agissent sur les sécrétions de l'axe gonadotrope par l'intermédiaire de neurones à kisspeptine qui vont transmettre l'influx nerveux dans l'hypothalamus aux neurones à GnRH, ce qui activera la cascade de signalisation (Hameed *et al.*, 2011). La leptine pourrait réguler l'axe gonadotrope par l'intermédiaire des kisspeptines. La perturbation des taux de kisspeptine rencontrée dans les états de surcharge pondérale, associée

à celle des stéroïdes sexuels peuvent ainsi représenter un facteur supplémentaire qui serait en mesure d'expliquer les troubles de la fertilité chez ces individus (Figure 24 ; Oakley *et al.*, 2009).

2.6. Impact sur la libération des facteurs de l'inflammation

L'hypertrophie du tissu adipeux induit une production accrue d'adipokines dont certaines jouent un rôle dans l'inflammation, tels que les facteurs pro-inflammatoires IL-6, TNF- α , CRP (Rajala *et al.*, 2003). Les cellules adipeuses présentent des signes d'hypoxie et de stress oxydatif qui ont pour effet d'augmenter l'angiogenèse et l'infiltration de cellules immunitaires

Toutes ces modifications entraînent un état inflammatoire chronique de bas grade, qui retentit sur les fonctions organiques et la fertilité.

Le TNF- α est impliquée dans la stéroïdogenèse, il est présent dans les gonades à un taux proportionnel à la masse adipeuse et influence négativement la production de stéroïdes (Hales, 2002). Il inhibe la stéroïdogenèse médiée par les gonadotrophines, hCG et l'AMPC dans les cellules de Leydig, en agissant sur la protéine StAR, enzyme impliquée dans la stéroïdogenèse (Xiong, *et al.*, 1993). Le TNF- α agit également sur les tissus non reproducteurs en favorisant l'expression du gène de l'aromatase dans les cellules adipeuses (Hong *et al.*, 2004). Sa présence excédentaire chez les personnes en surpoids peut ainsi expliquer l'augmentation de la production d'oestrogènes extragonadique.

-- Stress oxydatif

Une des réponses à l'excès de lipides intra-cellulaire, essentiellement des AG à longue chaîne, est le stress oxydatif au niveau des mitochondries. En effet, les taux élevés d'AG libres vont impacter l'intégrité structurale de la membrane des mitochondries et induire le relargage d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), hautement cytotoxiques, engendrant des dommages cellulaires notamment au niveau de l'appareil reproducteur masculin, des délétions d'ADN, peroxydation des lipides, oxydation des protéines (Agarwal *et al.*, 2003).

Au niveau des spermatozoïdes, entre 70 et 80 mitochondries sont à peu près retrouvées dans la pièce intermédiaire, qui serviront à produire l'énergie nécessaire aux mouvements du flagelle et à la motilité des spermatozoïdes (John *et al.*, 2000). L'excès de lipides induit l'élévation du taux de radicaux libres (ROS) qui vont entraîner des dommages mitochondriaux et plus généralement de la cellule elle-même, ces radicaux libres se fixent sur les acides gras polyinsaturés de la membrane plasmique des spermatozoïdes. Ainsi, chez les individus obèses, une augmentation du taux de peroxydation des lipides, qui affecte par la suite la fluidité de la membrane et les mouvements du flagelle (Figure 25 ; Wathes *et al.*, 2007). Ce

phénomène représente une possible explication des anomalies spermatiques et des troubles de la motilité retrouvés dans les gamètes mâles, qui rendront plus difficile l'atteinte de l'ovule et sa fécondation.

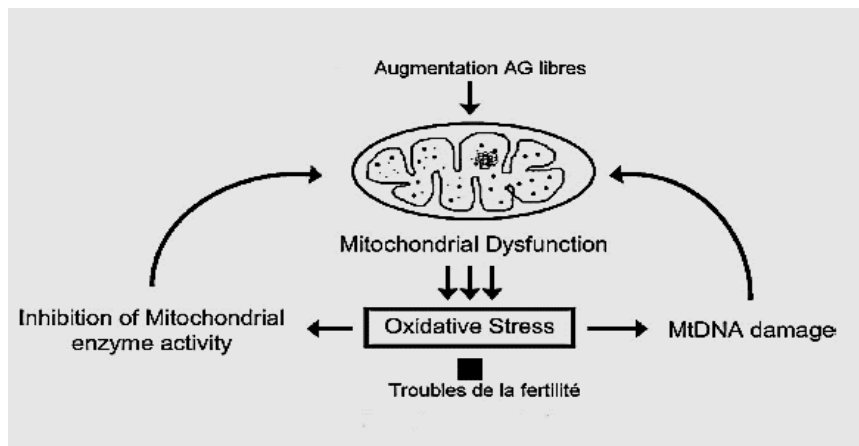


Figure 25 : Stress oxydatif mitochondrial (Su *et al.*, 2013).

Au niveau de la mitochondrie, le stress oxydatif va entraîner des anomalies moléculaires susceptibles de provoquer des mutations de l'ADNmt. Les radicaux libres réagissent avec les nucléotides en causant l'oxydation des bases ou leur modification (méthylation,...) qui pourront mener à des cassures de brins et à la fragmentation de l'ADN, paramètre corrélé à l'importance du surpoids et qui est délétère pour la fertilité masculine.

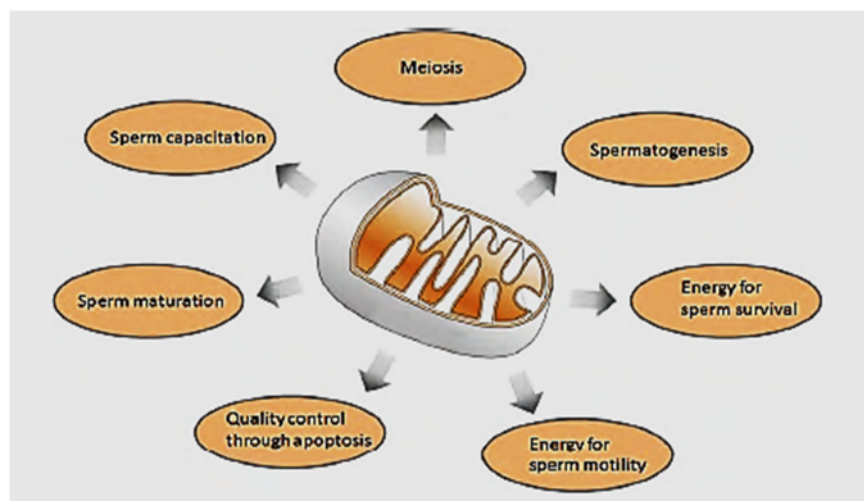


Figure 26 : Rôles de la mitochondrie au niveau de l'appareil reproducteur masculin. (Rajender *et al.*, 2010).

De nombreuses autres études sur le rôle des mitochondries dans la reproduction masculine ont montré que les mitochondries rentrent en jeu dans de nombreuses étapes de la maturation des gamètes, allant de la méiose à la capacitation, en passant par la fourniture

nécessaire d'énergie à la survie, au développement et à la motilité des spermatozoïdes (Figure 26). Les perturbations avérées de l'obésité sur les mitochondries sont donc susceptibles de toucher un de ces paramètres et de mener à une infertilité (Rajender *et al.*, 2010).

3. Solutions envisageables contre l'obésité

L'état d'obésité est toutefois réversible et il existe des moyens plus ou moins évidents à mettre en place afin de retrouver un IMC dans la norme, sous réserve d'une réelle envie et motivation du patient. Suite à toutes les dérégulations que l'on vient d'exposer, il apparaît évident que l'un des objectifs principaux pour pallier aux troubles de la fertilité dans la population en surpoids est de normaliser le taux de stéroïdes sexuels en diminuant avant tout l'insulino-résistance via une perte de poids et de lipides au niveau abdominal.

Pour cela, plusieurs alternatives sont envisageables, des plus simples à mettre en œuvre aux plus complexes, nécessitant une prise en charge chirurgicale.

L'obésité, en tant que maladie multifactorielle, est difficile à prendre en charge. Certains de ses déterminants peuvent être corrigés afin de limiter l'excès pondéral et d'améliorer la qualité de vie du patient. Certains d'autres ne sont pas modifiables ; facteurs génétiques, environnementaux, psychologiques...

3.1. Modification des habitudes de vie

Peu d'études ont été menées concernant les bénéfices d'une perte de poids sur la fertilité masculine. L'approche la plus évidente et à la portée de tous, consiste en la modification des habitudes de vie afin de retrouver un mode de vie sain et équilibré. Il est avéré qu'un contrôle de l'excès adipeux améliore le profil métabolique des patients et est donc susceptible d'atténuer les anomalies hormonales, nous l'avons évoqué, les paramètres spermatiques (Hakonsen *et al.*, 2011). De même, la réduction de l'obésité abdominale ne peut être que bénéfique sur la production locale de chaleur et les dysfonctionnements érectiles.

Ne reste plus qu'à mettre en place un rythme de vie adéquat, associant activité physique et régime alimentaire équilibré et adapté aux besoins.

3.1.1. Activité physique

Les bienfaits d'une activité physique sur la santé et la prévention de certains risques ne sont plus à démontrer et devraient faire partie du quotidien de chaque individu suivant ses capacités. Des études spécifiques ont été menées sur des sujets en excès pondéral afin de mettre en évidence une possible amélioration de la fertilité.

L'impact de l'activité physique a été étudié chez l'homme, mais de manière moins poussée. Grâce à des expérimentations animales, un parallèle a été fait entre l'exercice

physique et l'amélioration des paramètres spermatiques. L'utilisation des souris rendues obèses (10 semaines de nourriture enrichie) que l'on a soumis soit à une diète soit à des exercices physiques (natation) durant 8 semaines. Il s'est révélé amélioration de la sensibilité à l'insuline, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes et diminuer les dommages de l'ADN spermatique ainsi que les espèces réactives de l'oxygène avec une baisse du taux d'adiposité et de cholestérol. Chez l'homme, la comparaison entre un groupe de sujets actifs vs sédentaires montre aussi une amélioration des paramètres spermatiques et hormonaux (Vaamonde *et al.*, 2012)

Les bénéfices de l'activité physique sur les troubles reproductifs sont indéniables et en font un élément clé de la prise en charge de la personne obèse. Il est recommandé de pratiquer 30 minutes d'effort par jour. Une activité physique pré-conceptionnelle permet de réduire les troubles reproductifs.

3.1.2. Alimentation

Une alimentation équilibrée est définie par la présence de trois macronutriments en proportions variables. Idéalement, l'apport recommandé est de 12% de protéines, 30-32% de lipides et 55% de glucides. Chez les personnes en surpoids, cette balance n'est pas respectée aussi bien quantitativement que qualitativement. Il n'est pas question d'établir un « régime », au sens de « restriction » chez ce type de personne mais de revenir aux apports caloriques recommandés, à savoir environ 2000 Kcal/j pour l'homme.

Une alimentation à base principalement de glucides à index glycémique IG bas est recommandée pour éviter une trop forte libération d'insuline réactionnelle et les grignotages entre deux repas. Pour les lipides il est préférable de les consommer de manière équilibrée du règne animal et végétal. Une alimentation équilibrée devrait apporter en quantité égale les trois types d'acides gras, saturés, mono- et poly-insaturés, avec donc 2/3 de lipides poly-insaturés (végétal) pour 1/3 de saturés (animal). En fin, les protéines comme ils ne sont pas stockés dans l'organisme, leur apport doit donc être régulier et varié afin d'éviter les carences.

Sensibilisation du patient, qu'une perte de poids serait bénéfique à la fois pour la santé du patient et pour résoudre les problèmes hormonaux très probablement à l'origine de ses troubles de la conception. Il faut aussi sensibiliser les parents sur les conséquences pour le fœtus, à court et long-terme d'une obésité parentale.

Les conseils fondamentaux à donner:

- Encourager le patient à pratiquer une activité physique régulièrement, au minimum 30 minutes de marche soutenue chaque jour.

- Diversifier son alimentation, manger de tout de manière raisonnable en limitant les aliments à forte valeur énergétique et de faible qualité nutritionnelle.
- Privilégier la consommation de fruits et légumes de saison, dans la mesure du possible 5 par jour, des féculents à chaque repas.
- Consommer deux à trois fois par jour des produits laitiers, en limitant les spécialités fromagères à une portion par jour.
- Boire suffisamment, à raison d'au moins 1,5 L d'eau chaque jour.

3.1.3. Chirurgie

Selon les directives de la Haute Autorité de Santé, France, en 2009, la prise en charge de l'obésité par chirurgie bariatrique n'est envisagée qu'en dernier lieu, suite à une retombée insuffisante des modifications des habitudes de vie et l'échec des méthodes médicamenteuses. Elle n'est proposée que pour des patients en obésité morbide (IMC>40) ou pour un IMC> 35 avec comorbidités. La majorité des études s'accordent sur le fait que la chirurgie bariatrique permet par la perte de poids, une amélioration des paramètres hormonaux, notamment une augmentation de la SHBG, de la testostérone libre et totale et une baisse des oestrogènes. Elle impacte aussi positivement sur la qualité de vie sexuelle de ces hommes qui présentent moins de dysfonctionnement érectile.

La perte de poids induite par la chirurgie tend donc à normaliser les altérations hormonales et dans ce sens est bénéfique pour la fertilité masculine. Cependant, d'autres données relatent l'effet inverse avec une infertilité majorée et persistante au-delà d'un an après l'intervention. Une série de cas, décrits par Di frega *et al.* (2005), présentent une azoospermie irréversible et un arrêt de la spermatogénèse après un suivi de plus d'un an. Une autre étude centrée sur trois patients montre une aggravation de leurs paramètres séminaux, au-delà de la première année après l'intervention, mais cette fois sans arrêt de la spermatogénèse, avec néanmoins une amélioration des paramètres séminaux pour un des patients, deux ans après l'intervention (Sermondade *et al.*, 2012)

Au vu des données de la littérature scientifique sur le sujet, il est délicat à l'heure actuelle de parler d'amélioration de la fertilité après chirurgie bariatrique chez l'homme. D'ailleurs, Il a été suggéré que l'intervention ne devrait pas être motivée par un problème de fertilité mais pour une question de santé générale. Dans de nombreux pays développés, une cryopréservation du sperme est envisageable pour pallier à la déficience qui semble survenir chez des patients souffrant d'obésité.



Conclusion et perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

A la vue des données scientifiques actuelles que nous avons tenté de résumer dans ce travail, l'infertilité masculine est un fléau social qui gagne du terrain au fil des années. Aujourd'hui, en Algérie, elle touche 15 % environ de la population en âge de procréer. De plus en plus de couples consultent pour un retard à la conception, d'où l'ouverture de nouvelles cliniques de procréation médicalement assistée.

De par le monde, il y aurait une tendance à l'augmentation de l'incidence de l'infertilité due à plusieurs facteurs, entre autres, un facteur ignoré jusqu'à ce jour par les couples, et surtout par les hommes, qui est l'obésité.

Dans notre société actuelle ; l'obésité ou plus généralement l'excès pondéral, est devenu un véritable enjeu de santé publique ; ses effets délétères se manifestent au niveau du système de régulation neuro-endocrinien, qui induira une adaptation physiologique et répercutera les effets en périphérie, notamment *via* le contrôle des gonadotrophines. Prendront place également des effets directs au niveau des gonades, venant accentuer les désordres centraux.

Parmi les anomalies métaboliques causées par l'obésité, celles touchant la leptine, l'insuline et les stéroïdes sexuels, se démarquent par leur omniprésence dans les voies impliquées dans la régulation des fonctions de reproduction. Leurs effets sont d'autant plus importants que ces molécules empruntent la même signalisation, accentuant ainsi leurs effets délétères réciproques et expliquant l'augmentation des troubles suivant l'intensité de l'excès adipeux.

Un véritable « réseau de communications » se profile à mesure des avancées scientifiques et dévoile peu à peu la complexité des liens unissant le profil énergétique d'un patient et ses capacités reproductives.

Les anomalies métaboliques de l'insuline et de la leptine agissent au niveau de l'hypothalamus, et au niveau périphérique. De même, leurs intégration au niveau du système de régulation neuro-endocrinien, renseignant sur l'état énergétique de l'individu, elles répriment aussi l'axe hypothalamo-anthéhypophysaire soit par action directe sur les neurones à GnRH ou indirecte *via* d'autres inter neurones jusqu'à atteindre les neurones a GnRH, engendrant des troubles de la spermatogenèse, les anomalies du sperme et de la fonction reproductive.

La normalisation de l'ensemble de ces désordres métaboliques est la clé pour parvenir à une amélioration de la fertilité masculine et cela passe par une perte de poids, qui *via* la baisse de l'accumulation lipidique va diminuer l'insulinorésistance, l'hyperleptinémie et par voie de conséquence rétablir la balance androgènes/oestrogènes.

Le rappel de quelques règles hygiéno-diététiques et l'information sur l'impact que peut avoir un excès adipeux sur la fertilité masculine, effet encore méconnu dans la population générale, permet de sensibiliser les personnes concernées et d'avoir peut être un impact plus important.

A l'avenir, il serait intéressant de mener une étude prospective sur des hommes obèses infertiles, souffrant de l'un des dysfonctionnements spermatiques afin, pour chacune de ces anomalies, d'évaluer la fréquence et d'examiner les taux de réussites des traitements d'infertilité par les techniques de PMA.



Références bibliographiques

- **Abbes M., 2017.** Etudes de l'impact du poids corporel sur l'hypertension artérielle, cas des hypertendus de Tiaret. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences. Université djillali liabes de SidiBel-Abes. p 234.
- **Abdul-Ghani M.A., De Fronzo R.A., 2010.** Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.*
- **Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R., 2015.** A Unique View on Male Infertility around the Globe. *13(37):1–9.*
- **Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A., 2003.** Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil. Steril.* 79: 829–843.
- **Ait Abaid S., 2019.** Prise en charge de la varicocèle: étude prospective comparative chirurgie vs embolisation sur 60 cas. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad Marrakech. p 152.
- **Albert M., Chelli M.H., Sermondade N., Sermondade N., Hammoud I., Bergere M., Vialard F., Selva J., 2008.** Observation des spermatozoïdes au fort grossissement (MSOME): intérêt et perspectives. *Morphologie du Spermatozoïde et Fertilité. Andrologie,* 18, N°1; 26-34.
- **Algérie presse service (APS), 2012.** Algérie -un centre de procréation médicalement assistée inauguré au CHU Hussien Dey. Algérie presse service. <http://www.djazairress.com/fr/maghrebemergent/10196>.
- **Andzouana M., 2015.** Les hypogonadismes masculins et féminins: aspects étiologiques, métaboliques et ostéodensitométriques. Thèse pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine. Université Sidi-Mohammed Ben Abdellah de Fès royaume du Maroc. p 107.
- **Askienazy-Elbhar M., 2005.** Male genital tract infection: the point of view of the bacteriologist. *GynecolObstetFertil.* 33: 691-7.
- **Auger J., Marie J.K., Czyglik F., Jouannet P., 1995.** Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *The New England Journal Of Medicine.*
- **Auger J., Eustache F., 2000.** Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée. *Andrologie;* 10 : 358 – 373.
- **Auger J., Eustache F., Ducot B., 2000.** Intra- and inter-individual variability in human sperm concentration motility and vitality assessment during a workshop involving 10 laboratories. *Hum. Reprod.* 15:2360-2368.
- **Auger J., Jouannet P., 2005.** Age and male fertility: biological factors. *Rev Epidemiol Sante Publique;* 53:2S25-2S35.
- **Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I., Giovannucci E., Glasser D.B., Rimm E.B., 2003.** Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Annals of Internal Medicine;* 139(3): 161-168.
- **Bain J., 2007.** The many faces of testosterone. *Clin Interv Aging,* 2: 567-576.
- **Basdevant., 2004.** Médecine de l'obésité. Paris: Flammarion-Médecine-Science.
- **Bates S.H., Stearns W.H., Dundon T.A., Schubert M., Tso A.W.K., Myers Jr M.G., et al., 2003.** STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature;* 421(6925): 856-859.
- **Benabbou A., Bendahmane M., 2011.** Fertility Preservation in Male. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 28(11): 989–95.
- **Bieniek J.M., Kashanian J.A., Deibert C.M., Grober E.D., Jarvi K.A., et al. 2016.** Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multiinstitutional cohort of subfertile men. *Fertility and Sterility.* 106 (5): 1070-1075.
- **Blanc E., Meria P., Cussenot C., 1998.** Anatomie chirurgicale des organes génitaux masculins externes. *EMC techniques chirurgicales-Urologie;*[41-390].

- **Boitrelle F., Robin G., Lefebvre C., Baillye M., Selva J., Courcol R., Lornage J., Alberta M., 2012.** Les bactériospermies en AMP : Comment réaliser et interpréter une spermoculture? Qui traiter ? Pourquoi? Comment? *Gynécologie-Obstétrique & Fertilité* 40, 226-234.
- **Boudechiche K., Rouibah A., 2015.** Génétique de l'infertilité masculine (Recherche de Microdélétions du chromosome Y).Mémoire de master 2 .Biologie Animal Bouzekrini M. 2012.19e congrès de la Safec. Alger.
- **Bourcigaux N., Christin-Maitre S., 2008.** Dosage Hormonaux chez l'homme infertile: *Gnéologie Obstétrique & Fertilité* 36, 551-556.
- **Bouzekrini M., 2012.** 19e congrès de la Safec. Alger.
- **Brahem S., Mehdi M., 2011.** Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss, *Urology*; 78(4): 792-796.
- **Brock B.J., Waterman M.R., 1999.** Biochemical differences between rat and human cytochrome P450c17 support the different steroidogenic needs of these two species. *Biochemistry*, 38: 1598-1606.
- **Bruning J.C., Gautam D., Burks D.J., Gillette J., Schubert M., Kahn R., et al., 2000.** Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction, *Science*; 289: 2122-2125.
- **Brzakowski M.E., Lourdel R., Cabry M.F., Oliéric C., Claeys A., Devaux H., Copin., Merviel P., 2009.** Épidémiologie du couple infertile. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*38 (janvier): F3-7.
- **Bullen V., Judge S., 2015.** The impact of obesity on male fertility. *British Journal of Obesity* 1:99–107 Cabler, Stephanie, AshokAgarwal, and Stefan S Plessis. 2012. *Obesity and Male Fertility*. p: 349–360.
- **Burcellin R., Thorens B., Glauser M., Gaillard R.C., Pralong F.P., 2003.** Gonadotropin-Releasing Hormone secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin. *Endocrinology* 2003; 144: 4484-4491
- **Cabrol C., Kalhe W., Leonhardt H., Platzer W., 1979.** Anatomie 2- viscères. Edition française: 264-281.
- **Campos D.B., Palin M., Bordignon V., Murphy B.D., 2008.** The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 223–231.
- **Caprio M., Fabbrini E., Ricci G., Basciani S., Gnassi L., Fabbri A., et al., 2003.** Ontogenesis of leptin receptor in rat Leydig cells. *Biology of Reproduction*; 68(4):1199–207.
- **Carla D.B.F., Fernanda F.B., Glaura S.A.F., Juliana E.P., Ana Paula A.F., André F. N., Antonio C.C., Wilma D.G.K., 2011.** Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility, *Reproductive Biology and Endocrinology*; 9(32).
- **Carpino A., Siciliano L., 1998.** Unaltered Protein Pattern/Genital Tract Secretion Marker Levels in Seminal Plasma of Highly Viscous Human Ejaculates .*Systems Biology in Reproductive Medicine*, Volume 41, Issue 1 July, pages 31 – 35.
- **Cazaban M., Duffour J., Fabbro-Peray P., Jourdan R., Levy A., Daures J.P., 2005.** Préface. Santé publique. Paris-Masson.
- **Clement K., Vaisse C., Basdevant A., Guy-Grand B., Froguel P., 1998.** La mutation du gène du récepteur de la leptine entraîne chez l'homme une obésité massive associée à des anomalies hypothalamo-hypophysaires, *Medecine/Sciences*. 14: 675-678.
- **Cohen-Bacrie P., 2000.** Infections génitales pré-AMP: du diagnostic au traitement. *Santé des hommes*, 56-58.
- **Comean D., 2002.** La prévention de l'infertilité masculine. *Le médecin du Québec* ; 37 (11) : 75-81.

- **Comhair L.H., Gagnaire J.C., Rollet J., Lansac J., 1976.** La stérilité masculine, cahier médicaux; ,1 (23) : 1567 – 1586.
- **Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.A., Caro J.F. et al., 1996.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*.
- **Corona G., Mannucci E., Schulman C., Petrone L., Mansani R., Cilotti A., Maggi M. et al., 2006.** Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction, *Eur Urol*. 50(3): 595-604.
- **Csilla K., Leendert H.J.L., 2008.** Clinical and genetic aspects of testicular germ cell tumours. *Hered Cancer Clin Pract*,V(7): p. 3519-3524.
- **Czernichow S., Kengne A.P., Stamatakis E., Hamer M., G., Batty G. D., 2011.** Body mass index, waist circumference and waist–hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant metaanalysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity Rev*.
- **Dadoune J., Hadjiisky P., Siffroi J.P., Dadoune J.P., 2000.** Histologie. De la biologie à la Clinique. 2ème édition, 229-246.
- **Dadoune J.P., 2006.** Biologie de la reproduction humaine. Paris-Elipses.
- **Darszon A., Labarca P., Nishigaki T., Espinosa F., 1999.** Ion channels in sperm physiology. *Physiol Rev* 79(2): 481-510.
- **De la Calle J.F.V., Rachou E., Le Martelat M.T., Ducot B., Multigner L., Thonneau P.F., 2001.** Male infertility risk factors in a French military population. *Hum Reprod*; 16: 481-486.
- **Delamare J., Delamare F., Gelis-Malville E. Delamare L., 2002.** Dictionnaire des termes de médecine. 27eme EditionMaloine-Paris. 412, 430, 432, 435,780.
- **Denner L., Bodenbun Y.H., Jiang J., Pagès G., Urban R.J., 2010.** Insulin-Like Growth Factor-I Activates Extracellularly Regulated Kinase to Regulate the P450 Side- Chain Cleavage Insulin-Like Response Element in Granulosa Cells, *Endocrinology*; 151: 2819-2825.
- **Dida N., 2018.** Gamétogenèse. Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université d’Oran1.
- **Di Frega A.S., Dale B., Di Matteo L., Wilding W., 2005.** Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report. *Hum. Reprod*. 2005; 20: 997–998.
- **Divella R., De Luca R., Abbate I., Naglieri E., Daniele1 A., 2016.** Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer*.
- **Drissi J., Drissi M., Koutaini A., Rhrab B., Fehati D. et al., 2015.** Les Facteurs Influençant La Fertilité Masculine. 15(1): 15–26. Ediz, Caner, and RamazanAltintas. 2014. The Metabolic Syndrome and Male Infertility: A Review of the Literature. p: 2–5.
- **El Ansari., 2011.** Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux masculins. Quelles données récentes? *Andrologie*. 21:68-74.
- **Escobar-Morreale H.F., 2006.** Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Human, 747 Reproduction*; 21: 2257-2265.
- **Fanget C., Aknin-Seifer I., Hennebicq S., Prieur F., Chauleur C., Denis-Belicard E., Levy R., et al. 2008.** Naissance après ICSI réalisée avec sperme éjaculé, congelé, chez un jeune patient de 21 ans porteur d’un syndrome de Klinefelter homogène. *Andrologie*, 18, N0 1 88-92.
- **Faure A.K., 2007.** Exploration du génome et de l’épigénome dans les troubles de la spermatogenèse chez l’homme. Thèse de Biologie, Université Joseph Fourier, Grenoble I, France, 133 p.
- **Fejes I., Koloszar S., Szöllo’si J., Závaczki Z., Pál A., 2005.** Is semen quality affected by male body fat distribution?; *Andrologia*; 37: 155-159.

- **Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B., 1994.** Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study *J Urol* 1994; 151:54.
- **Ferretti L., 2014.** Dysfonction érectile, diabète et obésité: Quels liens ? *Diabète et obésité* 2014; 9 (75): 10-18.
- **Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J., Danaei G., et Ezzati P.M. et al., 2011.** National, regional and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*; 377(9765): 557-67.
- **Flesch F.M., Wijnand E, Van de Lest C.H.A., Colenbrander B., Van Golde L.M.G., Gadella B.M., 2001.** "Capacitation dependent activation of tyrosine phosphorylation generates two sperm head plasma membrane proteins with high primary binding affinity for the zona pellucida." *Mol Reprod Dev* 60(1): 107-15.
- **Frederic M., 2014.** La place de l'échographie à j3 du cycle dans le bilan d'infertilité. EMC.
- **Froment P., Monget P., 2001.** Insuline, métabolisme énergétique et fertilité, *Médecine/Sciences*; 17: 217-218.
- **Gelber S.J., Hardy M.P., MEndis-Handagama S.M.L.C., CASELLA S.J., 1992.** Effects of insulin-like growth factor-I on androgen production by highly purified pubertal and adult rat Leydig cells. *J Androl* ; 13: 125–130.
- **Ghomari-Boukhatem H., 2019.** Etat nutritionnel et risque cardio-métabolique, chez des adolescents scolarisés de la ville d'Oran. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences biologiques. Université d'Oran. p 186.
- **Gopalkrishnan K., Padwal V., Meherji P.K., Gokral J. S., Shah R., Juneja H.S., 2000.** Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss, *Systems Biology in Reproductive Medicine*; 45(2):111-117.
- **Greco E., Scarselli F., Iacobelli M., Rienzi L., Ubaldi F., Ferrero S., Franco G., Anniballo N., Mendoza C., Tesarik J., 2005.** Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Human Reprod.*
- **Guichaoua M.R., 2004.** Embryologie, Biologie du développement et de la reproduction. Schémas.
- **Guichaoua M.R., Perrin J., Geoffroy-Slraudin C., Papadacci M. 2008.** Quelle valeur attribuer à l'analyse morphologique des spermatozoïdes en microscopie optique. *Andrologie*, 18.N°1 18-25.
- **Guzick D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P., Brazil C.K., Nakajima S.T., Vogel D.L. et al., 2001.** Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men, *N Eng J Med* , 345(19): 1388-1393.
- **Haider S.G., 2004.** Cell biology of Leydig cells in the testis. *Int Rev Cytol*, 233 : 181 241.
- **Hakonsen L.B., Thulstrup A.M., Aggerholm A.S., Oslén J., Bonde J.P., Ramlou-Hansen C.H. et al., 2011.** Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men, *Reproductive Health* 2011; 8 (24)
- **Hales D. B., 2002.** Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J. Reprod. Immunol*; 57: 3–18.
- **Hamamah S., Barthelemy C., 1997.** Spermogramme et tests de fécondance. Intérêt et limites. Chapitre V.
- **Hameed S., Jayasena C.N., Dhillo W.S., 2011.** Kisspeptin and fertility. *J Endocrinol* ; 208: 97–105.

- **Hammamah S., Saliba E., Benhamed M., Gold F., 1999.** Médecine et biologie de la reproduction. Ed Masson, 3-5.
- **Hammoud A.O., Gibson M., 2008.** Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature, *Fertility and sterility*; 90: 897-904.
- **Hammoud AO., Wilde N., Gibson M., Parks A., Carrell D.T., Meikle W., 2008.** Male obesity and alteration in sperm parameters; *Fertility and Sterility*; 90(6): 2222-5.
- **Haute Autorité de Santé, 2009.** Obésité, prise en charge chirurgicale chez l'adulte, www.has-sante.fr
- **Hermo L., Pelletier R.M., Cyr D.G., Smith C.E., 2010.** Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 1: background to spermatogenesis, spermatogonia, and spermatocytes. *Microsc Res Tech*, 73: 241-278.
- **Holstein A.F., Schulze W., Davidoff M., 2003.** Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol*, 1: 107-123.
- **Hollmann M., Runnebaum B., Gerhard I., 1997.** Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* ; 21: 476-483.
- **Hong C.Y., Park J.H., Ahn R.S., Young Im S., Lee M.K. et al., 2004.** Molecular Mechanism of Suppression of Testicular Steroidogenesis by Proinflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor Alpha, *Molecular and cellular biology*; 24(7): 2593-2604.
- **Houssein M., El hajjami., 2017.** Infertilité Masculine: Profil Épidémiologique Et Clinique.thèse de doctorat en medecine. p 185.
- **Hill J.W., Elmquist J.K., Elias C.F., 2008.** Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 294: E827–32.
- **Hruby A., Manson J.E., Qi L., 2016.** Determinants and consequences of obesity. *Am J Public Health* ; 106(9) : 1656-62.
- **Huijbregts L., Villanueva C., Villoing L, Jacquier S., Roux N. et al., 2008.** Metabolisme, hormones, diabète et nutrition.
- **Humeau C., Arnal F., 2005.** Reproduction et Développement. Sauramps Médical. Pages 61-80.
- **Imade G.E., Towobola O.A., Otubu J.A.M., Sagay A.S., 1993.** Medico-social factors associated with male infertility. *Andrology in the Nineties*; 4: 21-24.
- **Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D., 1950.** Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*; 41: 317-8.
- **Inserm ., 2011.** Etat des connaissances et pistes pour la recherche.
- **Jensen T.K., Andersson A.M., Jørgensen N., Andersen A.G., Skakkebaek N.E. et al., 2004.** Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men; *Fertility and Sterility*; 82(4): 863-870.
- **Jian Pei Ph., 2005.** Quantitative Evaluation of Spermatozoa Ultrastructure after Acupuncture Treatment for Idiopathic Male Infertility. *Fertility and Sterility*, 84(1):141-147.
- **John S.T., Justin C., Sakkas D., Barratt C.L.R., 2000.** A role for mitochondrial DNA and sperm survival. *J. Androl*; 21: 189–199.
- **Jones T.H., 2007.** Hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Practical Diabetes*.
- **Julie S., Hélène B., Jacques Y., Sophie C.M., 2012.** Obésité et reproduction: quels impacts de l'obésité sur l'axe gonadotrope et la fertilité?. *Médecine Clinique endocrinologie & diabète*; 59: 25-29.
- **Kidd S.A., Eskenazi B., Wyrobek A.J., 2001.** Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril*; 75:237-48.

- **Kohler C., 2011.** L'appareil génital masculin. Support de Cours (Version PDF). Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC).
- **Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W., Mitchell-Leef D., Shapiro D.B., Witt M.A., Roudebush W.E., 2006.** Impact of body mass index values on sperm quantity and quality; *Journal of Andrology* ; 27 (3); 450-452.
- **Kowalski T.J., De Luca C., Zhang Y., Chua S.C. et al., 2005.** Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/dbmice by neuron-specific LEPR-B transgenes, *The Journal of Clinical Investigation*; 115(12): 3484-3493.
- **Lakhdari N., 2013.** Programmation néonatale de l'infertilité mâle : rôle de la dérégulation de l'expression des microARNs dans l'apoptose des cellules germinales. Thèse de doctorat pour obtenir le grade de docteur en biologie de l'université de Paris-Sud. p 305.
- **Lagaly D.V., Aad P.J., Grado-Ahuir J.A., Hulsey L.A., Spicer L.J., 2008.** Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. *Mol Cell Endocrinol*; 284: 38–45.
- **Lean M.E., Han T.S., Morrison C.E., 1995.** Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 311(6998): 158-161.
- **Ledoux S., Campos D.B., Lopes F.L., Dobias-Goff M., Palin M.F., Murphy B.D., 2006.** Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology*; 147: 5178-5186.
- **Le Goff S., Lédée N., Bader G., 2008.** Obesity and reproduction: à literaturereview. *Gynécologie, obstétrique & fertilité* 36 (5): 543-50.
- **Lévêque S., 2003.** Etude comparative des résultats de l'ICSI au CHU de nantes selon l'origine des spermatozoïdes. Thèse pour obtenir le diplôme de doctorat en pharmacie. Université de nantes. p 80.
- **Levy-Dutel., 2009.** Le Grand livre de la fertilité. Editions Eyrolles.
- **Lin Q., Poon S.L., Chen J., Cheng L., Houen B., Leung P.K., 2009.** Leptin interferes with 30, 50-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling to inhibit steroidogenesis in human granulosa cells. *Reproductive Biology and Endocrinology RB&E*; 7:115.
- **Löllmann S., Grüninger A., Stricker-Krongrad M., Chiesi., 1997.** Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, b and, e in different mouse tissues. *Biochem Biophys Res Commun*.
- **Longcope C., Kato T., Horton R., 1969.** Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest*; 48(48): 2191–201.
- **Ludwig S., 2011.** Comportement d'un perturbateur endocrinien et d'un non perturbateur endocrinien vis-à-vis de la toxicité cellulaire chez le rat. Thèse de Biologie Cellulaire et Moléculaire, Université Paris-Sud, France, p 337.
- **Mammi C., Calanchini M., Antelmi A., Cinti F., Fabbri A. et al., 2012.** Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay, *Int J Endocrinol*.
- **Manjunath P., Therien I., 2002.** "Role of seminal plasma phospholipid-binding proteins in sperm membrane lipid modification that occurs during capacitation" *J Reprod Immunol* 53(1-2): 109-19.
- **Marieb E.N., Hoehn K., 2010.** Livre Anatomie et physiologie humaine 8^e édition américaine. Edition du Renouveau Pédagogique Inc ;Erpi . Page 1190-1197-1202.
- **Marie lou P., 2017.** statut pondéral et habitudes de vie des couples infertiles: une étude pilote pour l'obtention de diplôme de doctorat.

- **Marie N.G, Fleming T., Robinson M., Robinson M., Gakidou E. et al., 2013.** Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2014; 384(9945): 766-81.
- **Martin Dupan R.C., Ampana A.C., 1997.** Etiologie de 350 cas de stérilité masculine. Effet de divers traitements sur la qualité du sperme; 7 (2) : 199-211.
- **Matta J., Carette C., Rives Lange C., Czernichow S., 2018.** French and worldwide epidemiology of obesity. *Presse Med* ; 47(5) : 434-8.
- **Matzuk M.M., Lamb D.J., 2008.** The biology of infertility: research advances and clinical challenges." *Nat Med* 14(11): 1197-213.
- **Michalakis K.G., Segars J.H., 2010.** The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertility and Sterility*; 94: 1949-1957
- **Mieusset R., 2010.** Anomalies postnatales du développement de la spermatogenèse associée aux troubles de la migration testiculaire. *Andrologie*, 20, 179-189.
- **Mihalca R., Fica S., 2014.** The impact of obesity on the male reproductive axis. *J Med Life*; 7(2): 296-300.
- **Morel F., Laudier B., Guérif F., Couet M.L., Royère D., Roux C., Bresson J.L., Amice V., De Braekeleer M., Douet-Guilbert N., 2007.** Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod*; 22(1):136-141.
- **Mottet N., 2000.** Cancer du testicule et fertilité masculine. *Progrès en urologie*, 10: 193-99.
- **Moussa D., Soumana A., Amadou S.M., Soli I., Tahirou I. et Ali A., 2016.** Profil hormonal chez l'homme en cas d'infertilité au laboratoire de radio immunologie de l'institut des radioisotopes de Niamey. *Afr J Urol*.
- **Mruk D.D., C.Y., 2004.** Cheng, Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocr Rev*, 25(5): p. 747-806.
- **Nahoul k., Roger M., 1990.** Age-related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.
- **Nicole O.P., Hassan W.B., Fullston T., Lane M., 2012.** Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition; *Landes Bioscience*; 2(4): 253-263.
- **Oakley A.E., Clifton D.K., Steiner R.A., 2009.** *Endocr Rev*, 30, 713-743.
- **Oates R.D., 2008.** The genetic basis of male reproductive failure. *Urol Clin North Am*, 35(2): p. 257-70, ix.
- **Olivier-Bonnet M., Benet J., Sun F., Navarro J., Abad C., Liehr T., Starke H., Greene C., Ko E., Martin R.H., 2005.** Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenic failure. *Hum Reprod*; 20(3):683-688.
- **Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K., 2004.** Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*; 279: 1304-1309.
- **Ounis L., 2014.** Les anomalies morphologiques responsables des infertilités masculines dans l'Est Algérien: Aspect épidémiologique et génétique. Thèse pour obtenir le diplôme de doctorat en biochimie-biologie cellulaire et moléculaire. Université Constantine 1. p 199.
- **Pambou., 1999.** Facteurs étiologiques de la stérilité conjugale au Congo. Thèse Méd. Brazza ville.
- **Pasquali R., Peluci C., Genghini S., Cacciari M., Gambineri A., 2003.** Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*; 9: 359-72.
- **Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G., 2008.** Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 140 : 3-11.

- **Phillip E., Patton M.D., David E., Battaglia P.H., 2005.** Office andrology. Humana Press Inc.309:11-37.
- **Pinatel M.C., 1985.** Spermogramme: technique de réalisation. Ann.Biol.Clin (43): 49 – 53.
- **Polkowska J., Wojcik-Gladysz A., Wankowska M., 2006.** The effect of intra cerebroven tricular infusions of Leptin on the immune reactivity of neuropeptide Y and gonadotrophin releasing hormone neurons in the hypothalamus of pre-pubertal sheep in conditions os short fasting, J Chem Neuroanat; 32: 65-73.
- **Pontonier F., Bujan L., 1993.** Comment reconnaitre et classer une infécondité masculine. Rev .part 8(43) :941-47.
- **Pralong., 2010.** Insulin regulation of reproductive brain: rodent and human studies, Endocrine Abstracts, 22.
- **Prisant N., Cohen-Bacrie P., Amar E., Belaisch-Allart J., Cohen-Bacrie M., Olivennes F., Aubriot F.X., Belloc S., 2011.** La térazoospermie : mythe ou réalité? Etude d'une Cohorte de 101 404 examens du sperme. Gynécologie- Obstétrique & Fertilité, 39 ; 136-140.
- **Prudhomme C.H., 2009.** Anatomie Physiologie Biologie. 401-461.
- **Rajala M.W., Scherer P.E., 2010.** Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis., Endocrinology 2003; 144(9): 3765-3773
- **Rajender S., Rahul P., Ali Mahdi A., 2010.** Mitochondria, spermatogenesis and infertility, Mitochondrion; 10: 419-428.
- **Reilly S.M., Saltiel A.R., 2017.** Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat Rev Endocrinol; 13(11) : 633-43.
- **Ridings B., 2008.** Embryologie. Paris-Masson.32-46.
- **Robin G., Boitrelle F., Leroy X., 2010.** Bilan d'une azoospermie et évaluation histologique de la spermatogenèse. Annales de pathologie. 30,182-185.
- **Rougerie G., Vidal R., 1979.** La stérilité. Problème majeur en consultation gynécologique. Etude à propos de 7412 cas. Premières Journées Médicales du Gabon. Med Afr Noire.
- **Roussillon E., Pariente J.L., Hostyn B., Merian G., Ferriere J.M., Le Guillou M., 1999.** Fertilité masculine après chimiothérapie. Andrologie, 9, n°1, 42-47.
- **Roze C., Touraine P., Leger J., De Roux N., 2009.** Congénital hypogonadotropic hypogonadism. Annals of Endocrinology.
- **Saula A., 2017.** Infertilité masculine et obésité : Etude rétrospective sur une cohorte de patients du Centre Médico-Chirurgical Obstétrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie de l'université de Lorraine. p 106.
- **Schlossera J., Nakibb I., Carré-Pigeonb F., Staermana F., 2007.** Infertilité masculine : définition et physiopathologie. Annalesd'Urologie ; 41(3) : 127–133.
- **Schulze W., Rehder U., 1984.** Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium. Cell Tissue Res, 237 : 395-407.
- **Seminara M.D., Stephanie B., Sophie Messenger Ph.D., Emmanouella E., Chatzidaki B.Sc., Rosemary R., Thresher Ph.D., James S., Acierno Jr., John Dixon B.A. et al., 2003.** The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med 2003; 349: 1614–27.
- **Sepaniak S., Forge T., Fontaine B., 2004.** Impact négatif du tabac sur la fertilité masculine: des spermatozoïdes à la descendance. J GynecolObstetBiolReprod; 33 : 384-390.
- **Sermondade N., Massin N., Boitrelle F., Pfeffer J., Eustache F., Sifer C., Czernichow S., levy R., 2012.** Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery : three case series, Reproductive biomedecine online; 24: 206-210.

- **Sharlip Ira D., Jonathan P.J., Arnold M.B., Larry I.L., Mark S., Sharpe., Richard M., Franks S., 2002.** Environment, Lifestyle and Infertility—an Inter-Generational Issue. *Nature Cell Biology* 4 Suppl (octobre): s33-40.
- **Sinha M.K., Opentanova I., Ohannesian J.P., Kolaczynski J.W., Heiman M.L., Hale J., Becker G.W., Bowsher R.R., Stephens T.W., Caro J.F., 1996.** Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest.*
- **Sirianni R., Chimento A., Malivindi R., Mazzitelli I., Andò S., Pezzi V., 2007.** IGF-1, regulating aromatase expression through steroidogenic factor 1, supports estrogen-dependent tumor Leydig cell proliferation, *Cancer Res*; 6: 8368-8377.
- **Slama R., Jegou B., Cordier S., 2006.** Nouvelles avancées dans l'étude de l'influence de l'environnement sur la santé reproductive masculine. *Revue épidémiologique de santé publique* ; 54 : 167-174.
- **Stchnunke M., Schulte E., Schumacher U., 2007.** Atlas D'Anatomie. Prométhée. Maloigne. 256-261.
- **Stephanie T., Dorothea K., Michael S., Markus Scholz Ph.D., Sonja Grunewald M.D., Joachim Thierry M.D., Uwe Paasch M.D., Uergen Kratzsch Ph.D., 2013.** Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa; *Fertility and Sterility*; 99: 1256-1263.
- **Stevens A., Lowe J., 2003.** *Histologie Humaine*. Elsevier. Pages 427-447.
- **Stocco D.M., 1997.** A StAR search: implications in controlling steroidogenesis. *Biol Reprod*, 56 : 328-336.
- **Sun R., Mi Jin Kim., Hyun-Soo Sh., Yang-Hee J., Hack Sun Choi., Inho J., Richard J., Johnson., Duk-Hee K., 2013.** *American Journal of Physiology*.
- **Takatsu Y., Matsumoto H., Ohtaki T., Kumano S., Kitada C., Onda H., Nishimura O., Fujino., M., 2001.** Distribution of Galanin-like peptide in the rat brain, *Endocrinology*, 142, 1626-1634.
- **Takahara H., Sakatoku J., Cockett A.T.K., 1991.** The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril*, 55:861-868.
- **Taleb S., 2011.** Obésité des enfants scolarisés à Tébessa (1995-2007): prévalence, Comportement alimentaire et facteurs socio-économiques. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences. Université Mentouri de Constantine. P 252.
- **Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Tepper R.I., et al., 1995.** Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*.
- **Tchernof A., Després J.P., 2000.** Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res*; 32(11-12): 526-536.
- **Teerds K.J., De Rooij D.G., Keijzer G., 2011.** Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Human Reproduction Update* 2011; 17(5): 667-83.
- **Tena-Sempere M., Pinilla L., Gronzález L.C., Diéguez C., Casanueva F.F., Aguilar E., 1999.** Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *The Journal of Endocrinology*; 161(2): 211-8.
- **Terriou P., Barry, Caparos-langlois D., 2000.** Anatomie de l'appareil génital masculin. *Anatomie du corps humain* ; 9-15.
- **Thomas S., Kratzsch D., 2013.** Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa, *Fertility and Sterility*, 99(5): 1256-1263.
- **Thonneau P., Gandia., Mieusset R., 2003.** Cryptorchidism : incidence, risk factors, and potential role of environment ; an update. *J Androl.*, 24(2) :155-62.

- **Thonneau P., Marchand S., Tallec A., Ferial M.L., Ducot B., Lansac J., Lopes P., Tabaste J.M., Spira A., 1988-1989.** Incidence and main causes of infertility in a resident population (1, 850,000) of three French regions Hum Reprod 1991;6:811 - 6.
- **Tortora., 2007.** principes d'anatomie et de physiologie 4ème édition.
- **Tostatin J., Rossi D., Martin P.M., 2004.** Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. Prog Uro, 14 : 639-660.
- **Tremellen K., 2008.** Oxidative stress and male infertility a clinical perspective. Human Reproduction Update, Vol.14, No.3 pp. 243–258.
- **Vaamonde D., Silva-Grigoletto M.E.D., García-Manso J.M., Barrera N., Vaamonde-Lemos R., 2012.** Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men European Journal of Applied Physiology September 2012; 112 (9): 3267-3273.
- **Vacheret N., 2005.** Histologie fonctionnelle des organes. Consulté le septembre 8.
- **Verhoeven G., Willens A., Denolet E., Swinnen V.J., De Gent K., 2010.** Androgens and spermatogenesis: lessons from transgenic mouse models. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 365 : 1537-1556.
- **Vermeulen A., 2002.** Hormones, body composition, metabolic effects. World Journal of Urology; 20(1): 23–7.
- **Vialard F., Albert M., 2009.** De l'étude des gènes de l'infertilité à la génétique des populations. Androl; 19:79-80.
- **Wabitsch M., Hauner H., Heinze E., Böckmann U., Benz R., Mayer H., Teller W., 1995.** Body fat distribution and steroid hormone concentration in obese adolescent girls before and after weight reduction, J Clin Endocrinol Metab, 80 (12): 3469-3475.
- **Wagner L., Tostain J., 2006.** Varicocèle et infertilité masculine : Recommandations Comité Andrologie-AFU. Progrès en Urologie.12-17, 17,2007.
- **Walker W.H., 2010.** Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis Phil. Trans R Soc B, 365 :1557–1569.
- **Wallerand H., Chabannes E., Bittard H., 2001.** Infertilité masculine idiopathique et récepteur aux androgènes. Prog. Urol ; 11 : 1-11.
- **Wang G.M., O'Shaughnessy P.J., Chubb C., Robaire B., Hardy M.P., 2003.** Effects of Insulin-Like Growth Factor I on Steroidogenic Enzyme Expression Levels in Mouse Leydig Cells, Endocrinology; 144(11): 5058-5064.
- **Wang R.S., Yeh S., Tzeng C.R., Chang C., 2009.** Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice. Endocr Rev, 30 : 119-132.
- **Wang R.S., Yeh S., Chen L.M., Lin H.Y., Zhang C., Ni J., Wu C.C., Agnese P.A., De Mesy-Bertley K.L., Tzeng C.R., Chang C., 2006.** Androgen receptor in sertoli cell is essential for germ cell nursery and junctional complex formation in mouse testes. Endocrinology, 147 : 5624-5633.
- **Warren-Gash C., 2013.** Worldwide infertility rates unchanged in 20 years says World Health Organisation. BioNews : 687.
- **Wathes D.C., Robert D., Abayasekara E., John Aitken R., 2007.** Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction, Biology of Reproduction; 77: 190- 201.
- **Winters S.J., Clark B.J., 2003.** Testosterone synthesis, transport, and metabolism. In: Contemporary Endocrinology. Endocr Rev, 30 : 119-132.
- **World health organisation (WHO), 2000.** Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. Edition Cambridge university press.
- **World Health Organization (WHO), 2002.** The International Programm on Chemical Safety (IPCS), Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors.

- **Wu S., Divall S., Wondisford F., Wolfe A., 2012.** Reproductive tissues maintain insulin sensitivity in diet-induced obesity, *Diabetes*; 61: 114-123. Les tissus reproducteurs maintiennent la sensibilité à l'insuline dans l'obésité d'origine alimentaire
- **Xiong Y., Hales D.B., 1993.** The role of tumor necrosis factor-alpha in the regulation of mouse Leydig cell steroidogenesis. *Endocrinology*; 132: 2438–2444.
- **Yalçın B., Komesli G., Yasar özgök., Ozan H., 2005.** vascular anatomy of normal and undescended testes: surgical assessment of anastomotic channels between testicular and deferential arteries. *urology*;66;854-857.
- **Yang F., Silber S., Leu N.A., Oates R.D., Marszalek J.D., Skaletsky H., Brown L.G., Rozen S., Page D.C., Wang P.J., 2015.** TEX11 is mutated in infertile men with azoospermia and regulates genome-wide recombination rates in mouse. *EMBO Mol Med* ; 7 : 1198-1210.
- **Young J., 2016.** Infertilité masculine: mécanismes, causes et exploration. *Atelier Infertilité masculine*. Vol 80. www.mced.fr.
- **Zhang Y W., Stern B., Rebar R W., 1984.** Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women., *J ClinEndocrinol Metab*, 58(6): 1077-1083.

Résumé

La prévalence de l'infertilité masculine ne cesse d'augmenter dans la population, ce qui amène les couples à consulter en clinique de fertilité afin d'avoir recours aux traitements de fertilité. Bien que l'infertilité puisse être d'origine médicale, la littérature scientifique démontre que des facteurs liés aux habitudes de vie peuvent avoir un impact sur la santé reproductive. Parmi ces facteurs l'obésité qui, avec son augmentation constante, constitue un véritable enjeu de santé publique. Les bouleversements métaboliques engendrés par un excès pondéral, entre autres; la hausse des sécrétions adipocytaires, hyperinsulinémie et dérégulation du métabolisme stéroïdien, font écho au niveau central, en agissant sur leurs récepteurs hypothalamique et périphérique. La leptine et l'insuline agissent soit de manière directe sur les neurones à GnRH ou indirecte sur d'autres neurones, les neurones POMC/CART qui réguleront d'autres inter neurones et ainsi de suite jusqu'à atteindre les neurones à GnRH, et conduisent à des troubles de la reproduction d'intensités variables, pouvant aller jusqu'à l'infertilité. Les organes reproducteurs sont la cible directe de ces sécrétions ainsi que l'axe hypothalamo-hypophysaire, dont les effets vont se répercuter sur l'ensemble de la fonction reproductive.

Summary :

The prevalence of male infertility continues to increase in the population, which leads couples to consult a fertility clinic in order to have fertility treatments. Although infertility can be of medical origin, the scientific literature shows that factors related to lifestyle habits can have an impact on reproductive health. Among these factors, obesity which, with its constant increase, constitutes a real public health issue. Metabolic upheavals caused by excess weight, among others; increased adipocyte secretions, hyperinsulinemia and deregulation of steroid metabolism echo centrally, acting on their hypothalamic and peripheral receptors. Leptin and insulin act either directly on GnRH neurons or indirectly on other neurons, POMC / CART neurons which will regulate other inter neurons and so on until reaching GnRH neurons, and lead to reproductive disorders of varying intensities, up to infertility. The reproductive organs are the direct target of these secretions as well as the hypothalamic-pituitary axis, the effects of which will have repercussions on the whole of the reproductive function.