

SEMINAIRE SUR L'ANDROLOGIE  
ORGANISE PAR L'OMS (HRP)

3468

Marrakesh, Maroc du 24 au 30  
septembre 1989

# **RAPPORT DE MISSION**

Présenté par

Dr. Martin KAGERUKA  
Mme Belancilla MUKABAYUNDO

RAPPORT DE MISSION SUR LA PARTICIPATION AU SEMINAIRE-ATELIER  
SUR L'ANDROLOGIE ORGANISE PAR L'OMS (HRP) A MARRAKESH (MAROC)  
DU 24/9 AU 30/9/1989.

---

Par Docteur Martin KAGERUKA

Madame Belancilla MUKABAYUNDO

INTRODUCTION

La reproduction humaine couvre un domaine d'activités en rapport avec la fertilité humaine. Elle désigne ainsi un ensemble d'actions et de mesures qui visent l'amélioration de la qualité de la santé de l'espèce humaine, que ce soit par la régulation de la fécondité et/ou par la lutte contre l'infertilité.

La pathologie de la reproduction touche un vaste secteur de la Population car elle est vecteur tant sous l'angle thérapeutique que préventif de problèmes économiques et sociaux majeurs.

C'est une évidence en ce qui concerne la Reproduction Féminine dont la maîtrise demeure une des grandes acquisitions du monde moderne. En revanche, les recherches sur la reproduction masculine sont restées longtemps balbutiantes et notoirement en retrait par rapport à celles entreprises chez la femme. Il en résulte que la stérilité masculine demeure largement inexplicée et son approche thérapeutique souvent empirique.

Néanmoins, de grands progrès ont été accomplis ces dernières années notamment en ce qui concerne des processus en rapport avec la maturation et la mobilité des gamètes masculins ainsi que d'autres phénomènes pathologiques et thérapeutiques en rapport avec la pathologie de la reproduction masculine y compris la reproduction assistée. L'exploration de la pathologie de la reproduction masculine reste un domaine récent dans nos pays en voie de développement et moins d'experts dans le management de l'infertilité sont à la hauteur de leur tâche.

L'organisation de ce Séminaire-atelier sur l'andrologie par le Programme Spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine de l'OMS Genève visait à fournir et/ou à renforcer les connaissances des participants provenant des pays d'Afrique Francophone, dans ce domaine nouveau pour améliorer la qualité de diagnostic, de traitement et de suivi des patients souffrant de la pathologie de la reproduction masculine et renforcer la recherche en andrologie.

Les pays qui ont été invités à participer à ce Séminaire-atelier sont : Algérie, Bénin, Cameroun, Congo, Côte d'Ivoire, Gabon, Maroc, Rwanda, Sénégal, Tunisie et Zaïre.

PROGRAMME DU SEMINAIRE

Le 24/9/89 à 19 h : Cérémonies d'ouverture du Séminaire-Atelier.

Le 25/9/89 :

- . Spermatogénèse normale et anormale
- . Analyse du sperme méthode conventionnelle
- . Types d'études
- . La biopsie testiculaire
- . Evaluation des Protocoles de Recherche.

Le 26/9/89 :

- . Cellules de SERTOLI et cellules de LEYDIG
- . Endocrinologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire
- . L'axe prépubertaire hypothalamo-hypophyso-testiculaire
- . La taille de l'échantillon
- . Evaluation des Protocoles de Recherche.

Le 27/9/89 :

- . L'axe hypothalamo-hypophysaire du testicule (suite)
- . Exploration biochimique des glandes sexuelles
- . Exploration biochimique du plasma séminal
- . L'analyse du plasma séminal
- . La biopsie testiculaire.

Le 28/9/89 :

- . Immunologie et infertilité
- . L'exploration de la stérilité masculine
- . Cancer du testicule
- . Varicocèle
- . Biopsie testiculaire.

Le 29/9/89 :

- . Infertilité masculine
- . Contraception masculine
- . Reproduction assistée
- . Présentation des cas d'infertilité
- . Présentation des Protocoles de Recherche
- . Questionnaire
- . Clôture.

DEROULEMENT DU SEMINAIRE-ATELIER

Le Séminaire-Atelier sur l'andrologie a été ouvert le 24/9/1989 le soir à l'Hôtel MARRAKECH par le Professeur BOUTALEB, Professeur de Gynécologie-Obstétrique à la Faculté de Médecine de CASABLANCA et Président du XIII<sup>e</sup> Congrès Mondial de Fertilité et de Stérilité, en présence du Représentant de l'OMS à Rabat Docteur M.T. ZERIBI du Docteur J. KASONDE, Coordonnateur du Programme HRP pour l'Afrique à l'OMS GENEVE et du Docteur G.M.H. WAITES, Chef du groupe d'études sur les méthodes de régulation de la fécondité masculine à l'OMS GENEVE.

Il s'agissait d'un premier Séminaire-Atelier sur l'andrologie en langue française. Ce Séminaire avait été organisé par le Programme Spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction, comme étant préliminaire à la tenue du XIII<sup>e</sup> Congrès Mondial de Fertilité et de Stérilité qui devait avoir lieu à MARRAKECH du 1/10 au 6/10/1989.

Tous les intervenants lors de l'ouverture du Séminaire ont souhaité la bienvenue aux participants; ils ont également remercié le Royaume du Maroc qui a accepté non seulement la tenue de ce Séminaire-Atelier sur l'andrologie, mais également et surtout pour avoir accepté les assises du XIII<sup>e</sup> Congrès Mondial de Fertilité et de Stérilité. Ils ont également loué les efforts qui ont été fournis par l'OMS Genève dans l'organisation et le financement de ce Séminaire-Atelier.

Au cours des différentes interventions, il a été souligné l'intérêt croissant qui est constamment manifesté partout dans le monde dans les explorations et le traitement de l'infertilité féminine et masculine.

Il a été ensuite montré que ce problème d'infertilité n'avait pas épargné notre région d'Afrique Subsaharienne.

Malheureusement, l'expérience et les moyens disponibles dans notre région pour le management et spécialement le traitement de l'infertilité féminine et surtout masculine restent insuffisants pour la plupart de nos pays.

Il a été souhaité que les discussions et échanges d'expériences qui auront lieu au cours de ce Séminaire-Atelier puissent profiter aux participants en vue de relancer les projets de recherches multicentriques en vue de renforcer et/ou d'améliorer la qualité de la recherche et le management de l'infertilité surtout masculine dans leurs pays respectifs.

La journée du 25/9/1989 a été consacrée à des exposés sur :

- la spermatogénèse normale et anormale;
- l'analyse du sperme méthode conventionnelle;
- les types d'études;
- la biopsie testiculaire et
- l'évaluation des protocoles de recherche.

Abordant l'exposé sur la spermatogénèse normale et anormale, le Docteur JORN MULLER a souligné qu'avant la puberté, l'épithélium séminifère est fait de cellules de SERTOLI immatures et de cellules germinales infantiles. La prolifération et la maturation des cellules germinales ont lieu toutes deux avant la puberté.

La spermatogénèse commence au moment de la puberté. C'est le processus par lequel les spermatogonies sont transformées en spermatozoïdes.

Les spermatogonies sont des cellules germinales qui se divisent par mitose pour devenir soit de nouvelles spermatogonies soit des spermatocytes. Les spermatocytes de premier ordre subissent d'abord une méiose et donnent naissance aux spermatocytes de deuxième ordre, qui à leur tour se divisent pour former des spermatides. Ces dernières sont des cellules haploïdes qui progressivement se transformeront en spermatozoïdes. L'ensemble du processus de spermatogénèse semble être synchronisé, et des groupes de cellules au même stade de développement (une génération de cellules germinales) subissent ensemble la spermatogénèse. Les générations de cellules germinales ne sont pas mélangées au hasard mais il existe un nombre limité d'associations cellulaires. Ces dernières forment le cycle de l'épithélium séminifère.

Par ailleurs, des associations cellulaires sont disposées dans un ordre donné dans les canalicules. Cela est appelé la vague de l'épithélium séminifère que l'on met particulièrement bien en évidence chez le rat. La durée de la spermatogénèse humaine est d'environ 48 jours, entre les spermatogonies de type B et les spermatozoïdes matures. Il est important de noter que la durée du transit dans les canaux de l'épididyme est de 12 jours de plus. Plusieurs anomalies de la spermatogénèse ont été découvertes. Dans l'aplasie germinale, il n'existe pas de cellules germinales. Un arrêt de la spermatogénèse peut se produire aussi bien au stade spermatogonie qu'au stade spermatocyte. En utilisant des méthodes histologiques quantitatives, des réductions du nombre de spermatogonies, de spermatocytes et de spermatides peuvent être diagnostiquées. Les anomalies histologiques peuvent être observées en foyer ou exister dans l'ensemble du testicule. Dans le syndrome de Klinefelter, toutes les cellules germinales disparaissent pendant les premières années de la vie, et après la puberté la plupart des canalicules séminifères deviennent hyalinisés. L'épithélium séminifère peut être très endommagé par les radiations ionisantes et les médicaments cytotoxiques. L'atteinte de la spermatogénèse dépend de la dose donnée et du type de cytotoxique utilisé.

Les alkoylants semblent être ceux qui ont l'effet le plus néfaste sur les cellules germinales.

Abordant les méthodes statistiques et particulièrement les types d'études, le Docteur T.M.M. FARLEY, Statisticien de l'Unité de Statistique et de l'informatique à l'OMS Genève a fourni une description avec exemples des principaux plans d'étude utilisés dans la recherche médicale, avec une discussion de leurs avantages et désavantages principaux.

C'est ainsi qu'il a entre autre parlé des plans d'étude informels.

- 1° Le rapport de cas ou des rapports isolés d'observations rares ou inattendus qui sont souvent la première indication d'une association ou une condition qui sont parfois suffisants pour changer la pratique médicale ou la Santé Publique. Ces rapports sont eux-mêmes inattendus, susceptibles de biais et de la contagion. Ces rapports servent à suggérer un problème ou une association mais ne peuvent jamais apporter la preuve d'une association.
- 2° Le rapport sur une série de cas : qui est une analyse descriptive d'un nombre réduit de sujets avec une condition particulière ou de patients qui reçoivent une nouvelle thérapie. Ces rapports sont en général plus convainquants qu'un rapport de cas isolés, mais sont aussi très susceptibles au biais de sélection, et il est difficile d'en tirer les conséquences.
- 3° Evaluation comparative informelle :  
Il s'agit d'une comparaison entre les résultats suivant une nouvelle thérapie ou une nouvelle pratique et ceux obtenus avant l'introduction de la nouvelle méthode. Il est difficile de séparer l'effet de la nouvelle pratique, d'autres facteurs qui pourraient influencer l'observation, par exemple l'effet d'une surveillance plus approfondie, la sélection des cas et l'utilisation de témoins historiques.

L'orateur a ensuite parlé des notions sur "les plans d'étude plus formalisés".

- 1° Les études descriptives : c'est-à-dire la description des caractéristiques d'un nombre de cas sélectionnés systématiquement pendant une certaine période ou dans une région géographique précisément définie.  
Le grand piège est la généralisation trop enthousiaste des résultats de ne pas tenir compte des facteurs importants de sélection. Ceci est une difficulté de toute étude basée sur des cas hospitalisés ou des malades très susceptibles au biais de sélection si leur plan et leur exécution ne sont pas définis avec de grands soins.
- 2° Les études comparatives (avec groupe témoin)  
Il s'agit des études formelles qui utilisent un groupe témoin bien défini qui sont plus valables au point de vue scientifique et donnent une base plus solide pour en tirer des conclusions. Ces études comparatives peuvent se subdiviser en :
  - Etudes rétrospectives - Le cas témoin :  
Pouvant être des études formelles qui sont souvent utilisées dans la recherche épidémiologique qui permet d'étudier assez facilement une association entre un facteur bien répandu et une maladie rare.
  - Etudes rétrospectives - L'étude transversale :  
Cette forme d'étude diffère de la précédente par la méthode de sélection des sujets; la classification en cas et témoins n'est faite qu'après l'évaluation. Il s'agit d'études qui sont très fréquentes et qui sont plus faciles à diriger que les études cas-témoins.

3° Les Etudes prospectives : peuvent se subdiviser en :

- La cohorte : qui est presque semblable au cas témoin.

Il s'agit d'une sélection de deux groupes de sujets (les cas et les témoins) qui sont suivis pendant un certain temps, ensuite on détermine les résultats. On peut avoir des difficultés d'assurer que les cas et les témoins sont comparables dans tous les facteurs autre que le facteur étudié et que ces cas peuvent être utilisés pour des expositions rares.

- Essai randomisé (Randomized Controlled Trial)

Le facteur le plus difficile à contrôler pour tout autre type d'étude est le problème du biais, et de s'assurer que les cas et le groupe témoin sont comparables en tout à part l'effet qui doit être étudié.

L'essai randomisé (à témoins concurrents) est l'étude idéale. Tous les facteurs sont identiques entre les deux groupes, à part les différents traitements (à étudier), les différences observées doivent être dues à la différence entre les traitements.

Les principes de l'essai randomisé :

Il s'agit de :

- Sélection des volontaires;
- Allocation aléatoire en aveugle, en double aveugle si possible;
- Témoins (le groupe témoin) suivis de la même façon que les cas (groupe traité);
- Suivi systématique de tous les sujets randomisés.

Les exposés de la journée du 25/9/89 se sont poursuivis par l'intervention du Docteur Jörn MÜLLER sur la Biopsie Testiculaire.

Une biopsie testiculaire peut être effectuée sous anesthésie générale ou locale. Actuellement, c'est la biopsie chirurgicale qui est le plus largement utilisée mais des investigations sont faites sur la possibilité d'utiliser des biopsies par forage et des aspirations à l'aiguille fine. La fixation du prélèvement est très importante. La formaline est le plus souvent un mauvais fixateur et il faudrait utiliser soit le liquide de Stieve, le liquide de Bouin ou le liquide de Cleland pour les tissus testiculaires. De plus, des informations importantes peuvent être obtenues en utilisant des fixateurs pour microscopie électronique (par exemple glutaraldéhyde). Dans les examens de routine, le prélèvement est inclus dans de la paraffine et des coupes de 4-6 microns sont effectuées. Un prélèvement est alors examiné qualitativement, mais pour obtenir plus d'informations, des méthodes quantitatives doivent être également employées. Différentes méthodes d'évaluation quantitative des biopsies testiculaires ont été envisagées mais seules des méthodes stéréoscopiques tiennent compte de la structure tri-dimensionnelle du testicule. Des méthodes stéréoscopiques pour l'examen quantitatif de nombreux types de structures ont été mises au point et renseignent sur : le nombre de cellules, le volume et le diamètre des noyaux cellulaires, le diamètre et la longueur des canalicules séminifères, l'épaisseur de la membrane tubulaire et les distances à l'intérieur des canalicules séminifères. Récemment, la fluorocytométrie s'est également montrée valable pour l'évaluation quantitative du nombre de cellules germinales.

En utilisant le colorant de Feulgen et la densitométrie, le type de distribution de l'ADN des noyaux des cellules germinales peut être déterminé. Cela est d'un intérêt particulier quand une affection précancéreuse (carcinome-in-situ) est soupçonnée. Les carcinomes-in-situ eux-mêmes peuvent être mis en évidence par des méthodes immuno-chimiques. Actuellement, une biopsie testiculaire est indiquée quand le malade consulte lui-même pour une azoospermie, avec un taux normal de FSH et des canaux wolffiens normaux. Par ailleurs, une biopsie testiculaire devrait être effectuée quand un carcinome in situ est soupçonné. Dans tous les autres cas, nous recommandons qu'un protocole de recherche soit établi pour l'évaluation du rôle possible de la biopsie.

Abordant le thème sur l'Analyse du sperme - méthode conventionnelle, le Docteur LADJIMI a d'abord stigmatisé les Techniques standard pour le recueil et l'acheminement de l'échantillon :

Des instructions détaillées concernant le recueil et l'acheminement du sperme au laboratoire doivent être données par écrit au patient.

Dans l'idéal, l'échantillon doit être recueilli après un délai d'abstinence sexuelle de 48 heures au moins et de 7 jours au plus. Le nom du patient, le délai d'abstinence, la date et l'heure du recueil doivent être consignés dans le dossier qui accompagne chaque examen de sperme.

Dans le cas où il s'agit d'une première évaluation, l'examen de deux échantillons différents est nécessaire. L'intervalle de temps séparant les deux recueils dépendra des circonstances mais il ne doit pas être inférieur à 7 jours ni excéder 3 mois. Si les résultats de ces deux estimations sont d'une disparité marquée, on doit procéder à l'examen d'autres échantillons, ceci en raison des variations notables qui peuvent survenir dans la spermatogenèse d'un même individu.

Dans l'idéal, l'échantillon doit être recueilli dans l'intimité d'une pièce voisine du laboratoire. A défaut, il doit parvenir au laboratoire dans l'heure qui suit le recueil et si la moitié des spermatozoïdes est anormalement faible (moins de 25 % de spermatozoïdes ayant une mobilité progressive linéaire et rapide), le deuxième échantillon doit être examiné le plus tôt possible après le recueil. Si des tests évaluant la fonction des spermatozoïdes, par exemple le test de pénétration de l'ovocyte de Hamster dépourvu de zone pellucide, doivent être effectués, il est indispensable que les spermatozoïdes soient alors séparés du plasma séminal dans l'heure qui suit le recueil de l'éjaculat.

L'échantillon de sperme doit être obtenu par masturbation et éjaculé dans un récipient propre, à large ouverture en verre ou en plastique. Si on utilise le plastique, il faudra vérifier l'absence d'effet toxique sur les spermatozoïdes. Le récipient doit être tenu tiède afin de minimiser le risque de choc au froid. Si un examen bactériologique doit être fait, le patient devra d'abord uriner puis se laver les mains et le pénis, et les rincer, avant que l'échantillon soit recueilli dans un flacon stérile. Des lubrifiants ne doivent pas être utilisés pour faciliter le recueil de sperme.

Les condoms ordinaires ne doivent pas être utilisés pour le recueil du sperme car ils peuvent altérer la vitalité des spermatozoïdes. En certaines circonstances, quand le recueil par masturbation n'est pas possible, des condoms en plastique spécial, disponibles à cet effet, pourront être utilisés.

Le coïtus interruptus n'est pas admis comme moyen de recueillir du sperme car il peut y avoir une déperdition de la première fraction qui contient habituellement la concentration la plus élevée de spermatozoïdes. De plus, l'échantillon peut être l'objet d'une contamination cellulaire et bactériologique et le pH acide du milieu vaginal peut avoir un effet délétère sur la mobilité des spermatozoïdes.

Les échantillons incomplets ne devront pas être analysés surtout quand la première fraction de l'éjaculat fait défaut.

L'échantillon doit être tenu à l'abri des températures extrêmes (ni inférieures à 20° C ni supérieures à 40° C) lors du transport au laboratoire.

Le flacon doit porter le nom du sujet ainsi que la date et l'heure du recueil et la durée de l'abstinence sexuelle.

Il a poursuivi son exposé en parlant de la manipulation de l'échantillon :

Les techniciens de laboratoire doivent être informés du risque que peut présenter le sperme puisque celui-ci peut contenir des virus pathogènes, par exemple de l'hépatite, le virus du syndrome d'immunodéficience humaine acquise (SIDA), du virus de l'herpes, et doivent donc manipuler le sperme avec précautions.

Il a ensuite parlé de l'examen macroscopique initial.

#### Aspect du sperme

L'échantillon de sperme est d'abord examiné par simple inspection à température ambiante. Normalement, l'échantillon est d'aspect gris-opalescent, homogène et se liquéfie en moins de 60 minutes, à température ambiante. Dans certains cas, la liquéfaction complète ne se produit pas dans un laps de temps et celui-ci doit alors être consigné.

L'échantillon peut paraître clair si la concentration en spermatozoïdes est très faible. Il peut également paraître brun en présence d'hématies; quant à la présence de trainées de mucus, elle témoigne d'une liquéfaction incomplète et peut gêner la numération des spermatozoïdes. Des échantillons de sperme peuvent normalement contenir des grains à type de gelée qui ne se liquéfient pas.

L'échantillon doit être examiné immédiatement après liquéfaction ou dans l'heure qui suit l'éjaculation. Parfois, la liquéfaction peut ne pas se produire et il sera alors nécessaire de traiter le sperme (par exemple, exposition à la bromeline) afin de pouvoir l'analyser.

L'échantillon doit être homogénéisé dans le récipient.

#### Volume du sperme:

Le volume de l'éjaculat doit être mesuré soit dans une éprouvette graduée soit en l'aspirant totalement dans une seringue ou une pipette graduée. Si des dosages biologiques ou une culture doivent être effectués, il faut utiliser un matériel stérile pour manipuler les échantillons de sperme.

Consistance du sperme ou Viscosité :

La consistance de l'échantillon liquéfié peut être appréciée en exerçant une pression douce sur le piston de la seringue contenant le sperme pour que ce dernier passe dans une aiguille de 21 G (diamètre interne de 0,8mm environ) et en observant la longueur des filaments. Normalement le sperme fait issue par petites gouttes alors que si la consistance est anormale, la goutte formera des filaments de plus de 2cm. La consistance peut également être évaluée à l'aide d'une tige de verre introduite dans le sperme et en observant la longueur des filaments obtenus en retirant cette tige. Les filaments ne doivent pas dépasser 2cm.

pH

Une goutte de sperme est étalée uniformément sur une bandelette de papier pH. Après 30 secondes, la coloration de la zone imprégnée doit être uniforme et comparée à l'échelle des couleurs pour lire le pH. Quel que soit le type de papier pH utilisé pour une telle analyse, on doit préalablement tester sa précision par rapport à des normes connues avant de l'utiliser en routine, pour l'examen du sperme.

Le pH doit être mesuré dans l'heure qui suit l'éjaculation et doit se situer entre 7,2 et 7,8. Si le pH excède 7,8, une infection peut être suspectée. Mais si le pH est inférieur à 7, en cas d'azoospermie, on peut évoquer une dysgenèse des vaisseaux déférents, des vésicules séminales ou des épидидymes. Il a ensuite abordé

l'examen microscopique initial :

Aucours de l'examen microscopique initial, on évalue la mobilité et la concentration en spermatozoïdes ainsi que la présence d'autres éléments cellulaires et celle d'agglutinats de spermatozoïdes.

Motilité :

Ces dernières années, un certain nombre de nouvelles techniques permettant l'évaluation objective des caractéristiques du mouvement des spermatozoïdes humains ont été introduites, y compris la video-macrographie assistée par ordinateur et les méthodes basées sur la technologie laser, on recommande un système de classification simple permettant la meilleure évaluation possible de la motilité des spermatozoïdes sans avoir recours à un matériel compliqué. Les laboratoires désirant procéder à une évaluation plus poussée de la motilité des spermatozoïdes doivent se référer à des critères suivants : Il est à noter que les classes utilisées pour définir la motilité des spermatozoïdes ont été désignées par les lettres (a), (b), (c) et (d) et définies comme suit :

- (a) Si le spermatozoïde a une mobilité progressive rapide et linéaire (précédemment désignée progression "excellente" ou "bonne").
- (b) S'il a un mouvement d'une progression lente et linéaire (précédemment désignée progression "faible" ou "modéré").
- (c) S'il a une mobilité non-progressive.
- (d) Si le spermatozoïde est immobile.

Habituellement, 4 à 5 champs doivent être balayés pour évaluer 100 spermatozoïdes successifs de façon à obtenir un pourcentage de chaque classe de motilité. Il est recommandé de renouveler la même opération sur une seconde goutte du même échantillon de sperme. Le nombre de spermatozoïdes de chaque classe peut être déterminé à l'aide d'un compteur digital.

#### Estimation de la concentration en spermatozoïdes :

La concentration peut être approximativement estimée lors de cet examen initial; cela permet d'adapter la dilution à laquelle on fera appel pour la numération à l'hémocytomètre et permettra également de prévoir si une centrifugation est nécessaire pour établir un morphocytogramme. Cette évaluation approximative est effectuée à partir du nombre moyen de spermatozoïdes comptés sur plusieurs champs microscopiques sous l'objectif x 40 et en multipliant ce nombre par  $10^6$ .

#### Éléments cellulaires autres que les spermatozoïdes :

L'éjaculation contient habituellement d'autres cellules que les spermatozoïdes, comme des cellules épithéliales polygonales provenant de l'urètre, des cellules spermatogéniques et des leucocytes. La concentration de ces cellules peut être estimée approximativement en même temps que celle des spermatozoïdes. La concentration précise de toutes ces cellules sera déterminée au moyen d'un hémocytomètre approprié.

#### Agglutination :

L'agglutination de spermatozoïdes signifie que des spermatozoïdes mobiles adhèrent l'un à l'autre: tête-tête, pièce intermédiaire-pièce intermédiaire, flagelle-flagelle ou agglutination mixte, par exemple pièce intermédiaire-flagelle. La présence d'agglutination est évocatrice d'une cause immunologique d'infertilité mais non une preuve suffisante. L'orateur a ensuite parlé des examens microscopiques complémentaires.

#### Vitalité des spermatozoïdes :

si la proportion de spermatozoïdes immobiles excède 60%, celle de spermatozoïdes vivants peut être déterminée en utilisant les techniques de coloration vitale. Celles-ci sont basées sur le fait que la membrane plasmique altérée des cellules mortes

est perméable au colorant. Il existe deux types de technique : celle utilisant l'éosine seule sur des préparations fraîches ou celle utilisant un mélange de nigrosine et d'éosine sur des préparations sèches. Ces spermatozoïdes sont comptés en microscopie optique ou en contraste de phase et l'on différencie les spermatozoïdes vivants (non colorés) des spermatozoïdes morts (colorés). Ces techniques de coloration vitale permettent de distinguer les spermatozoïdes immobiles, mais vivants, de ceux qui sont morts. Ces techniques permettent également de vérifier l'estimation de la motilité puisque le pourcentage de cellules mortes ne doit pas dépasser celui des spermatozoïdes immobiles. De plus; la présence d'un grand nombre de cellules immobiles mais vivantes peut être le signe d'un défaut de structure de flagelle.

#### Numération des spermatozoïdes :

Le nombre de spermatozoïdes peut-être déterminé en utilisant un hémocytomètre. La technique de numération des spermatozoïdes dans un hémocytomètre est la suivante : le carré central de la grille de la chambre de Neubauer améliorée comprend 25 grands carrés, chacun d'eux étant subdivisé en 16 petits carrés; pour les échantillons contenant moins de 10 spermatozoïdes par carré, toute la grille soit 25 carrés, doit être examinée; pour les échantillons contenant 10 à 40 spermatozoïdes par carré, on peut se contenter de 10 carrés; pour les échantillons contenant plus de 40 spermatozoïdes par carré, l'évaluation de 5 carrés suffit. Si un spermatozoïde se trouve sur la

ligne séparant deux carrés, on doit le compter seulement s'il se trouve sur le côté supérieur ou gauche du carré considéré.

Pour déterminer la concentration en spermatozoïdes dans l'échantillon initial de sperme, en millions/ml, il faudra diviser le nombre de spermatozoïdes par des facteurs de conversion appropriés, c'est-à-dire que si l'échantillon a été dilué à 1 + 9 et que 2 spermatozoïdes ont été comptés dans 25 carrés, la concentration en spermatozoïdes dans l'échantillon de sperme originel est de  $0.2 \times 10^6$ /ml. Pour d'autres hémocytomètres, il existe d'autres facteurs de correction qui dépendent du volume de chaque carré.

#### Analyse des caractéristiques morphologiques des spermatozoïdes :

Il est recommandé de préparer une lame de frottis à partir d'un échantillon de sperme natif pour l'analyse de la morphologie des spermatozoïdes. La lame doit être nettoyée avec un détergent, rincée à l'eau puis à l'alcool et enfin séchée avant l'utilisation. Une goutte de 10 à 15 µl de sperme est déposée sur une face de la lame. Le bord tranchant d'une autre lame est placée au contact de la goutte de façon à l'étaler en un mouvement dirigé vers l'avant et à réaliser ainsi un frottis.

Le frottis est alors séché à l'air et fixé dans un mélange ether-alcool (95% v/v) en proportions équivalentes.

#### Méthode de coloration :

La coloration peut être faite selon la méthode de Giemsa, ou par l'une des colorations de Papanicolaou adaptées aux spermatozoïdes ou par la coloration de Bryan-Leishman.

Une préparation colorée par la méthode de Papanicolaou simplifiée peut aisément être examinée en microscopie en contraste de phase à l'objectif x<sub>40</sub>. Les contours de toutes les parties du spermatozoïde sont nets : l'acrosome apparaît en bleu; la partie nucléaire de la tête se teinte en jaune tandis que le cytoplasme résiduel entourant la pièce intermédiaire prend une couleur verte. Les contours du flagelle sont nettement visibles et les irrégularités y sont facilement décelées.

Les lames peuvent également être examinées en utilisant l'objectif x 100 en immersion dans l'huile.

#### Mise en évidence des anticorps adhérant aux spermatozoïdes :

La présence d'anticorps adhérant aux spermatozoïdes est considérée comme typique et spécifique de l'infertilité immunologique. Les anticorps spermatiques appartiennent à deux classes d'immunoglobulines : IgA et IgG. Certains travaux accordent plus une grande importance clinique aux anticorps appartenant à la classe des IgA plutôt qu'à celle des IgG.

La mise en évidence de ces anticorps est effectuée sur un échantillon de sperme frais et fait appel soit à la réaction mixte d'antiglobulines soit à la méthode aux immunobilles.

#### MAR-test

Le test MAR IgG est effectué en mélangeant du sperme frais non traité à des particules de latex ou à des hématies de mouton recouverts d'IgG humaines.

A ce mélange, on ajoute un antisérum IgG anti-humain monospécifique. La formation d'agglutinats mixtes entre particules et spermatozoïdes mobiles témoigne de la présence d'anticorps IgG sur les spermatozoïdes.

Le diagnostic d'infertilité immunologique est considéré comme probable quand plus de 40 % des spermatozoïdes mobiles adhèrent aux particules. Ce diagnostic est suspecté quand 10 à 40 % des spermatozoïdes mobiles présentent ce phénomène d'adhérence aux particules. D'autres tests (test de contact sperme-glaire cervicale (CSGC), titrage des anticorps spermatiques dans le sérum, auront plus de poids pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

#### Test aux immunobilles =

Les anticorps présents à la surface des spermatozoïdes peuvent être décelés par le test aux immunobilles. Les immunobilles sont des sphères de polyacrylamide avec des immunoglobulines de lapin antihumaines en liaison covalente. Ce test permet de déceler simultanément les anticorps des 2 classes IgG et IgA.

Pour terminer les activités de la journée du 25/9/89 les participants ont commencé les exposés sur leurs projets de recherche.

Toutefois, il serait nécessaire de souligner à l'intention du lecteur de ce rapport que la lettre d'invitation qui avait été adressée aux différents participants par Dr. J. KASONDE, leur demandait de préparer d'orès et déjà un protocole de recherche sur l'andrologie qu'ils avaient l'intention d'entreprendre après le Séminaire-atelier.

C'est ainsi que le programme du Séminaire avait prévu un timing pour l'évaluation de ces protocoles de recherche.

Cette fin de la journée du 25/9/89 a été une occasion pour les délégués du Congo, de Bénin et du Cameroun à exposer leurs protocoles de recherche.

Il est également important de souligner que chaque protocole de recherche discuté comprenait un schéma suivant :

- La motivation de cette recherche,
- Les objectifs spécifiques de la recherche,
- Les méthodes nécessaires pour mener à bien ce travail de recherche,
- Les établissements promoteurs,
- Les analyses et explorations à effectuer;
- Les moyens qui permettent ces résultats.

Les délégués de chaque pays représenté au Séminaire-atelier avait bien entendu élaboré leurs protocoles de recherche suivant les besoins ressentis par leurs propres pays en matière d'andrologie.

Il nous a semblé que le point de convergence de tous les protocoles de recherche qui ont été présentés, était le souci de déterminer les normes de référence propres à chaque pays, en matière d'andrologie.

La journée du 26/9/89 a été consacrée à des exposés sur :

- Les cellules de Sertoli et les Cellules de LEYDIG;
- L'endocrinologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire;

- L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire;
- La taille de l'échantillon;
- L'évaluation des Protocoles de recherche.

Abordant le premier thème de la journée, à savoir les Cellules de Sertoli et cellules de LEYDIG, le Docteur JORN MULLER a parlé successivement de leur structures et de leur fonction.

#### CELLULES DE SERTOLI/CELLULES DE LEYDIG

##### Structure et Fonction :

Les cellules de Sertoli ont comme origine les cellules épithéliales; elles jouent un rôle important dans la différenciation sexuelle mâle de même que dans le déclenchement et le maintien de la spermatogénèse. Pendant la vie foetale, les cellules de Sertoli secrètent l'hormone anti-Müllerienne qui provoque la regression des structures femelles internes. A ce moment, les cellules de Sertoli sont disposées de façon diffuse dans les canalicules séminifères et, au microscope, elles ont un aspect immature typique. Le nombre de cellules de Sertoli augmente pendant la vie foetale et les périodes prépubertaires et pubertaires. Pendant la puberté, ce que l'on appelle la barrière hémato-testiculaire est formée. Elle consiste en jonctions cellulaires spécialisées entre les cellules de Sertoli adjacentes qui, à ce moment, se sont disposées de façon radiale à partir de la membrane de base du canalicule vers la lumière. Les cellules de Sertoli basales sont dispersées entre les spermatogonies alors que, au niveau de la lumière, il y a de nombreux processus cytoplasmique entourant les cellules germinales se développant. Ces caractéristiques du cytoplasme cellulaire de Sertoli sont visibles au microscope électronique; au microscope optique, seuls les noyaux sont visibles.

Le noyau est placé de façon basale et il est en partie lobulé. Il contient un large nucléole. Chez l'adulte mâle, les cellules de Sertoli produisent "l'androgen binding protein" qui est responsable de la manifestation de l'effet androgène local. De plus, elles secrètent l'inhibine, un polypeptide, qui est probablement sous le contrôle de la FSH. L'inhibine est impliquée dans le contrôle de la spermatogénèse. On croit que les cellules de LEYDIG foetales dérivent des précurseurs mésenchymateux de la crête gonadique. Ces cellules se développent au moment de la maturation sexuelle chez le mâle et régressent par la suite pour laisser le testicule sans cellules de LEYDIG à la période prépubertaire. Une seconde génération de cellules de LEYDIG fait son apparition au moment du développement pubertaire.

On ne sait pas encore très bien de quels types de cellules, les cellules de LEYDIG de deuxième génération dérivent. Les deux types de cellules de LEYDIG ont un aspect typique au microscope optique. Elles ont un cytoplasme éosinophile abondant et le noyau contient un nucléole caractéristique. Au microscope électronique, de grandes quantités de réticulum endoplasmique lisse peuvent être observées, ce qui est typique des

cellules produisant des hormones stéroïdes. Les cellules de Leydig élaborent des androgènes, avant tout la testostérone, et la sécrétion est sous le contrôle de la LH. Cependant, des études récentes ont montré que la fonction de cellules de Leydig est également sous le contrôle de facteurs locaux, dont certains sont élaborés par les canalicules séminifères.

Ce fut ensuite le tour du Professeur MICHEL Pugeat du CHU LYON de parler de l'endocrinologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

Il a successivement discuté de la Fonction Leydigienne et la fonction Sertolienne.

Abordant d'abord la fonction Leydigienne, notre orateur a souligné que la fonction endocrine du testicule est principalement représentée par la fonction des cellules de Leydig qui assurent la sécrétion de la Testostérone.

Cette sécrétion est sous le contrôle de l'hormone hypophysaire LH qui possède des récepteurs membranaires au niveau des seules cellules de Leydig.

La sécrétion de LH est pulsatile avec un pic de sécrétion toutes les 90 minutes.

Cette sécrétion pulsatile est contrôlée par la libération d'une hormone hypothalamique de 10 acides aminés, le LHRH (ou GnRH) qui provient des noyaux supraoptiques et de l'éminence médiane.

De nombreux médiateurs suprahypothalamiques<sup>a/</sup> semblent exercer un effet sur la synthèse et la libération du LHRH : la dopamine et les B-endorphines ont un effet inhibiteur ainsi que le CRF (corticotropin releasing factor); les catécholamines ont un effet stimulant.

L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire fonctionne en équilibre. Grâce au jeu des rétrocontrôles, la testostérone module la sécrétion de LH en exerçant un effet inhibiteur sur la sécrétion de LH. Cet effet est direct et ne semble pas dépendre de l'aromatisation de la testostérone en estradiol. La testostérone influence aussi la pulsatilité de LH et donc la libération hypothalamique du LHRH. En cas de déficit leydigien la concentration plasmatique de testostérone s'abaisse et la concentration de LH s'élève de façon très significative ce qui permet le diagnostic de l'hypogonadisme périphérique. Le Professeur Pugeat a ensuite développé les notions sur

#### La fonction sertolienne :

De nombreuses substances sont sécrétées par la cellule de Sertoli. Certaines ne sont pas encore identifiées. La sécrétion de ces protéines est pour la plupart sous le contrôle de l'hormone hypophysaire FSH qui possède des récepteurs sur les seules cellules de Sertoli.

L'ABP ou androgen-binding protein, permet le transfert de la testostérone le long des tubes séminifères. Elle s'internalise par l'intermédiaire de récepteurs. Il est intéressant de noter que les cellules germinales ne possèdent pas de récepteurs aux androgènes. Il faut donc imaginer soit un mécanisme d'action différent pour les androgènes soit un intermédiaire, par exemple la sécrétion de facteurs de croissance par les cellules de Sertoli ou les cellules myoïdes androgènodépendantes ?

IL a été montré que la cellule de Sertoli sécrète de l'IGF-I ou somatomédine-C capable d'augmenter la réponse des cellules de Leydig à la stimulation de LH. Au contraire la TGF- $\beta$  (transforming growth factor) exerce un effet inhibiteur. Ce facteur fait partie de la même famille que l'inhibine et le facteur anti-müllérien.

L'inhibine, formée de deux sous-unités est libérée dans le sang ou sa concentration reste difficile à mesurer. Elle exerce un effet spécifique sur la sécrétion de FSH qu'elle inhibe. Mais l'inhibine paraît aussi produite par les cellules germinales. Ainsi, l'élévation de FSH en présence d'une anomalie de la spermatogénèse, en particulier une oligoasthénospermie, est le témoin d'un déficit profond et de mauvais pronostic de la fonction sertolienne et de la production de spermatozoïdes fécondants. Il faut souligner que ces discussions sur l'endocrinologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire se sont poursuivies dans la matinée de la journée du 27/9/89.

Abordant le thème sur l'AXE PREPUBERTAIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-TESTICULAIRE (HHT), Docteur JORN MULLER, d'IVIDOVRE Hospital à Copenhague; nous a démontré que l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire est activé à la fin du premier trimestre de la vie foetale, et que c'est à partir de ce moment que le mécanisme de rétroaction négatif est en place. Pendant le dernier trimestre, l'activité est relativement faible, mais immédiatement après la naissance une réactivation a lieu.

Les taux de LH et de testostérone dans le sérum atteignent des valeurs adultes pendant les trois premiers mois de la vie postnatale. Apparemment, ce pic de sécrétion hormonale est très important pour le développement mâle ultérieur. Après l'âge de six mois, l'axe HHT est relativement inactif, mais fonctionne encore.

L'analyse du sang veineux du testicule et du liquide d'hydrocèle ont montré des quantités très nettes de testostérone pendant l'enfance. Par ailleurs, des examens stéréoscopiques des tissus testiculaires d'enfants âgés de 0-12 ans ont montré que le nombre de cellules germinales augmente et que les canalicules séminifères s'allongent pendant cette période. Il est important de noter que l'axe HHT fonctionne depuis le début de la vie foetale et que le déclenchement de la puberté est avant tout dû à un changement dans la sensibilité de l'axe. Avant que la puberté se manifeste à l'examen physique du garçon, la fréquence et l'amplitude des pics de sécrétion de la gonadolibérine (gonadotropin-releasing hormone (GnRH)) à partir de l'hypothalamus augmentent, particulièrement pendant la nuit.

Cela a comme conséquence une augmentation de la sécrétion de LH et de testostérone pendant les heures de sommeil. Plus tard, la sécrétion de LH et de testostérone augmente également pendant le jour et la croissance testiculaire peut être mise en évidence par examen avec un orchidomètre. Quand le volume testiculaire atteint 4 cc, le garçon a bien commencé sa puberté. La maturation de la spermatogénèse a également lieu à ce moment, et des spermatozoïdes peuvent être décelés dans les urines quand le garçon atteint les stades 2-3 de la puberté (Tanner). La séquence des événements de la puberté mâle est la suivante: croissance des testicules, apparition des poils pubiens, changement de la voix, spermarche (première apparition des spermatozoïdes dans l'urine), rapidité maximum de croissance structurale, apparition des poils axillaires, apparition de la barbe, et apparition possible d'acné.

Abordant la deuxième partie des méthodes statistiques qui est la taille de l'échantillon, le Docteur T.M.M. Farley, nous a d'abord développé les six questions clés pour l'estimation de la taille de l'échantillon à savoir :

- L'objectif principal de l'étude;
- La mesure principale du résultat;
- La méthode de l'analyse;
- Le taux de réponse attendu;
- La différence minimale entre les groupes qui seront importantes;
- La probabilité désirée pour démontrer cette différence;

Il a ensuite souligné les principes qui gouvernent la détermination de la taille de l'échantillon à savoir :

- Les erreurs de la première espèce;
- Les erreurs de la deuxième espèce et la puissance.

Il a enfin discuté des notions sur l'estimation réaliste de la taille de l'échantillon. La journée du 26/9/89 a été clôturée par les exposés des participants sur l'évaluation des Protocoles de recherche. Ce fût le tour d'Algérie, Zaïre et Côte d'Ivoire.

La journée du 27/9/89, a été consacrée à des thèmes suivants :

- L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire; (suite)
- Exploration biochimique des glandes sexuelles;
- La biopsie testiculaire.

Dans la matinée du 27/9/89, Le Professeur Michel Pugeat et le Docteur Frank Comhaire ont poursuivi l'animation des discussions sur l'endocrinologie hypothalamo-hypophyso-testiculaire, thème qui avait été développé la veille.

Abordant les thèmes sur l'exploration biochimique des glandes sexuelles, des Epididymes et du sperme humain, le Dr. J.C. SOUFIR du Laboratoire de Biologie Cellulaire à la Faculté de Médecine Paris-SUD, a parlé de l'émission, de la composition biochimique et de la régulation des sécrétions des glandes sexuelles et des épidiymes ainsi que l'expression des résultats.

Des sécrétions des glandes sexuelles (Prostate et surtout vésicules séminales) forment 95% du Volume du Plasma Séminal. Le reste provient des Canaux déférents et des épidiymes.

#### EXPLORATION BIOCHIMIQUES DU SPERME HUMAIN

##### Aspects biochimiques et physiologiques :

L'exploration biochimique du sperme humain est fondée sur les dosages de certains composés de l'éjaculat. Ceux-ci sont sécrétés par les glandes annexes -prostate et vésicules séminales et par les épidiymes. Aussi est-il utile de faire un rappel de la participation de chacun de ces organes au volume de l'éjaculat, de la composition biochimique de leurs sécrétions ainsi que de l'ordre dans lequel celles-ci sont émises.

Composition biochimique :

Le sperme est constitué par les spermatozoïdes et le plasma séminal. La participation des spermatozoïdes au volume de l'éjaculat (1,8 à 5,8 ml) dans une population d'hommes féconds est très faible. Celui-ci est déterminé par les sécrétions des glandes annexes dans les proportions approximatives suivantes : 65 p. 100 pour les vésicules séminales, 30 p. 100 pour la prostate, 5 p. 100 pour les épидидymes.

La composition biochimique du plasma séminal est extrêmement riche et complexe.

Il contient des glucides libres (fructose, glucose, sorbitol) et liés, des acides organiques (acides citriques, ascorbique, ...), des substances azotées non protéiques (dérivés de la choline, polyamines, carnitine), des protéines sériques (albumine, immunoglobulines, hormones peptidiques, ...), cellulaires (calmoduline, ...) ou spécifiques (lactoferrine inhibiteurs de protéases, ...), des lipides (prostaglandine, cholestérol, stéroïdes), des enzymes (protéases, glycosidases, transférases, phosphatases), de l'AMP cyclique.

Origine des composés :

Elle n'est sûre que pour un nombre limité d'entre eux. Ainsi sait-on que la sécrétion des vésicules séminales contient l'essentiel des protéines du plasma séminal sous forme de glycoprotéines, des substances réductrices : fructose et acide ascorbique, les prostaglandines. La sécrétion prostatique, par contre, est très pauvre en protéines mais on y trouve de très nombreuses enzymes (phosphatase acide, protéases), de l'acide citrique et des ions (Zn, Mg et Ca). La sécrétion épидидymaire est la plus mal connue : celle est composée de carnitine, de glycérylphosphorylcholine et d'osidases.

Régulation de la composition :

Il n'y a pas, comme dans le sang, de mécanismes homéostatiques qui modulent cette composition, sauf pour les épидидymes qui semblent soumis à un contrôle testiculaire. L'ensemble des sécrétions est dépendant de la testostérone plasmatique; mais des arguments existent en faveur d'une action locale de la testostérone transportée de long du tractus, du testicule aux glandes annexes, ce qui expliquerait certaines perturbations de celles-ci après vasectomie.

Il n'y a pas de corrélation entre la concentration de testostérone plasmatique et les taux de substances sécrétées dans le plasma séminal. Il est probable que les épithéliums sécréteurs fonctionnent au maximum de leur capacité car l'élévation de la testostérone plasmatique chez des sujets normaux n'augmente pas leur sécrétion.

Un facteur "physiologique" de la variation de la sécrétion du plasma séminal est connu : le délai d'abstinence avant l'éjaculation. Il a été ainsi calculé que le volume produit quotidiennement était d'environ 0,4 ml.

Il n'est donc pas étonnant qu'une production de faible volume soit due à une grande fréquence des éjaculations.

Séquence éjaculatoire :

Les différentes sécrétions ne sont pas émises simultanément. Lors de l'éjaculation, dans un premier temps, le sphincter lisse de l'urètre se ferme; le plasma épидидymaire

et les spermatozoïdes en réserve dans la queue de l'épididyme sont émis, entrant ainsi en contact avec la sécrétion prostatique. Il est probable que se produisent alors des inter-relations complexes entre ces trois composants influant sur la mobilité des spermatozoïdes. Secondairement, le fluide vésiculaire rejoint le reste de l'éjaculat.

#### DOSAGES REALISES EN BIOCHIMIE CLINIQUE.

##### EXPRESSION DES RESULTATS :

Ces rappels biochimiques et physiologiques permettent la compréhension de l'utilisation en clinique des données fournies par la biochimie séminale. Ainsi, puisque la phosphatase acide, le citrate et le zinc sont sécrétés par la prostate, le fructose par les vésicules séminales et la L carnitine libre par les épидидymes, on utilise ces composés comme "marqueurs biochimiques" de ces organes. Ils permettent l'établissement d'une sorte de cartographie biochimiques, anatomique et/ou fonctionnelle de l'appareil génital masculin. Ces composés ont donc été sélectionnés moins pour leur importance physiologique (qui n'est pas claire) que pour la certitude que l'on a de leur origine.

Les remarques développées précédemment (absences de regulation de la composition biochimique du sperme, variation avec la durée d'abstinence, ... font que la notion de norme telle qu'elle est utilisée pour les constituants du plasma sanguin (moyenne  $\pm 2$  ET) ne peut être extrapolée à ceux du plasma séminal. Les normes varient donc d'un laboratoire à l'autre non seulement en raison des différentes techniques employées mais également en raison de la méthodologie statistique à laquelle on a recours pour les définir. Pour ces raisons qui ne peuvent être détaillées, il est préférable d'exprimer les résultats à la fois en concentration et en quantité totale (concentration x volume de l'éjaculat).

Le premier mode d'expression sera souvent suffisant pour apprécier les effets de traitements modifiant les sécrétions du tractus génital; il est indispensable en cas de fractionnement. Inversement, l'expression en quantité totale est la plus adéquate lorsqu'il y a suspicion d'inflammation ou d'occlusion.

Il existe dans le plasma séminal une très grande richesse de composés biochimiques, produits par les différents épithéliums, le plus souvent à des concentrations élevées. Chez l'homme, on ne connaît l'origine de ces composés - déterminés par différents artifices - que pour un nombre limité d'entre eux. On sait ainsi que l'on retrouve dans la sécrétion prostatique de nombreuses enzymes (phosphatase acide, protéases, catalase ...), des polyamines, de l'acide citrique, des ions (Zn, Mg, K ...); que la sécrétion des vésicules séminales contient des protéines, le fructose, l'acide ascorbique, les prostaglandines...; que des déférents proviennent le lactate, l'acétylcarnitine et de l'épididyme la L-carnitine libre, l'alpha 1-4 glucosidase, la glycérylphosphoryl-choline.

Vers la fin de la journée du 27/9/89, nous avons commencé les travaux pratiques histo-pathologiques sur l'examen microscopique des biopsies testiculaires. Ces travaux pratiques étaient dirigés et animés par les Docteurs Jean Müller et Frank Comhaire.

C'est ainsi que nous avons examiné et discuté les biopsies sur :

- La spermatogénèse quantitativement normale, biopsie qui a été faite chez un homme de 24 ans.
- Le cas de varicocèle, chez un homme de 27 ans, la biopsie montrait une spermatogénèse quantitativement normale, mais avec un nombre de spermatides à la limite inférieure des valeurs normales. Dans quelques tubes séminifères, il y avait arrêt de la spermatogénèse au stade de spermatocytes.
- Une autre biopsie nous a été montrée, il s'agissait d'une biopsie d'un testicule normal qui a été effectuée chez un homme de 22 ans. C'était dans le but de démontrer que le formol était un mauvais fixateur.
- Il a été également montré une biopsie normale qui avait été endommagée par le chirurgien lors du prélèvement;
- Le syndrome de DEL CASTILLO nous a été également démontré sur une biopsie prélevée après arrêt des médicaments cytotoxiques pour traiter une Leucémie chez un garçon de 19 ans.
- Nous avons également observé une Oligospermie sévère en cas de syndrome de DEL CASTILLO partiel, en cas d'une biopsie faite chez un homme de 34 ans.
- Nous avons également observé plusieurs spermatogonies à noyau normal en cas de syndrome de DEL CASTILLO Partiel biopsie qui a été prise chez un homme de 20 ans stérile, avec oligospermie.
- Un tableau hétérogène, a été observé chez un homme de 45 ans, stérile avec oligospermie sévère :
  1. Tubes séminifères ne contenant que des cellules de Sertoli.
  2. Tubes séminifères contenant des cellules de Sertoli et des spermatogonies.
  3. Les tubes séminifères montrant un arrêt de la spermatogénèse ( au stade de spermatocytes).
  4. Tubes séminifères montrant une spermatogénèse normale.
- Un arrêt de la spermatogénèse au stade des spermatocytes a été observé chez un homme de 25 ans, stérile avec azoospermie.
- Un tableau hétérogène a été observé, chez un garçon de 20, souffrant du syndrome de KLINEFELTER 47 xxy. La biopsie testiculaire montrait :
  1. Nombreux tubes séminifères hyalinisés;
  2. Tubes séminifères ne contenant que des cellules de Sertoli.
  3. Quelques tubes séminifères montrant une spermatogénèse.
  4. Amas de cellules de Leydig entourant les tubes séminifères.
  5. Chromatine x (corps de BARR) dans les cellules de LEYDIG et les cellules de SERTOLI.
- Un autre tableau hétérogène chez un homme de 28 ans avec un syndrome de KLINEFELTER. La biopsie montrait :

Le sujet consultait pour stérilité due à une azoospermie.

La plupart des tubes séminifères étaient hyalinisés, quelques tubes séminifères ne contenaient que des cellules de Sertoli bien-conservées.

IL est à noter que toutes les biopsies examinées avaient été fixées au "CLELAND

ou au STIEVE" sauf une seule biopsie qui avait été fixée au Fermol pour démontrer qu'il était un mauvais fixateur.

Toutes les préparations examinées et discutées avaient été colorées au Fer-Hématoxyline et à l'éosine.

Le Programme prévu pour la Journée du 28/9/89 était le suivant :

\*Immunologie et infertilité.

\*L'exploration de la stérilité masculine d'origine endocrine.

\*Le Cancer du testicule.

\*La Varicocèle

\*La biopsie testiculaire.

Abordant le premier thème de la Journée, le Docteur Frank Comhaire du département de Médecine Interne à l'Université d'Etat de GAND, a parlé de l'Immunologie et de l'Infertilité :

Selon l'analyse des données d'une grande étude de l'OMS, environ 8% des hommes hypoféconds souffrent d'un problème immunologique. Lorsque le système immunologique est programmé pour reconnaître et accepter les antigènes qui sont propres au corps, les cellules haploïdes de la lignée spermatogénétique ne sont pas encore présentes.

Lorsque ces dernières cellules sont produites, pendant la puberté, elles doivent être "cachées" pour le système immunitaire ce qui est atteint par la création d'une dite barrière entre le testicule et le sang (Blood-Testis Barrier).

Cette barrière permet le passage de liquide et de micromolécules, mais non celle de molécules plus grandes ou d'antigènes d'origine spermatique.

Lorsque cette barrière est percée à la suite d'infection, de traumatisme ou d'oblitération des canaux de transport, les antigènes viennent au contact du système immunologique qui répond par la production d'anticorps. Initialement, ces anticorps appartiennent à la classe des IgM, puis de la classe des IgG. Ultérieurement les anticorps de la classe IgA peuvent être produits au niveau des sécrétions des glandes annexes, c'est-à-dire l'épididyme, les vésicules séminales et la prostate.

Puisque les anticorps IgM ne sont pas excrétés dans le liquide séminal, leur importance clinique est probablement limitée. Par contre, les anticorps IgM et éventuellement IgA, se retrouvent dans le plasma séminal et s'attachent aux spermatozoïdes. Ces anticorps ont un effet nocif sur la composition lipidique de la membrane des spermatozoïdes en favorisant la production de radicaux libres. En outre, dans la présence de compléments, les anticorps IgG exercent un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes.

Une réaction immunitaire cellulaire est également mise en marche, mais l'importance clinique de celle-ci reste mal définie.

Le pouvoir fécondant des spermatozoïdes est diminué à la suite de plusieurs phénomènes dont un effet direct sur la spermatogénèse est possible avec oligo-asthénozoospermie comme résultat.

En outre, la migration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale est inhibée par suite d'adhérence des spermatozoïdes aux filaments mucopolysaccharides de la glaire. Certaines études suggèrent une diminution du pouvoir fécondant des spermatozoïdes immunisés envers les oocytes, mais ce phénomène n'a pas été confirmé dans notre matériel de FIVET.

Le diagnostic d'infécondité immunologique est soupçonné en cas de "hostilité cervicale", lorsque le test postcoïtal donne un résultat défavorable malgré la présence d'une motilité et d'un nombre normal des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Le diagnostic est posé à l'aide d'une réaction antiglobuline mixte (MAR) qui est actuellement commercialisée comme Sperm MAR Test (Ortho Diagnostic System) ou d'un test aux immunobilles (IB test, Biotad), pratiqué sur l'éjaculat frais.

La présence et le titrage circulant dans le sérum se font par le Tray Agglutination Test selon Friberg, qui décèle les anticorps par leur capacité agglutinante. L'on peut également pratiquer le test MAR ou aux immunobilles indirect qui semble être particulièrement indiqué comme méthode de dépistage, tandis que le titrage d'anticorps se fera sur les séra positifs.

Le Tray Agglutination Test a l'inconvénient d'être assez compliqué et long, et de donner des résultats qui sont basés sur l'observation microscopique, et donc subjective, de l'occurrence d'agglutinats. En plus, ce test peut donner des résultats faux positifs puisque l'agglutination peut être causée par d'autres facteurs que les anticorps.

Actuellement nous préférons le test cytotoxique basé sur le dosage d'ATP qui élimine tout facteur subjectif et qui est absolument spécifique.

Le traitement du couple infécond par facteur immunologique masculin consiste d'insémination artificielle intra-utérine de spermatozoïdes "lavés" afin de sauter la barrière créée par le blocage de la migration au niveau de la glaire cervicale. Si ce traitement ne résulte pas en grossesse après trois à six cycles, la FIVET est recommandée. Pourvu que certaines précautions spécifiques soient observées, le taux de fertilisation d'oocytes en cas de facteur immunologique masculin est identique à celui obtenu avec sperme normal.

Quoique le traitement par corticostéroïdes semble pouvoir augmenter la probabilité de grossesse en cas d'infécondité immunologique, il n'est pas prouvé à ce jour que ce traitement soit plus efficace que l'insémination artificielle, tandis que les résultats de la FIVET sont certainement supérieurs. En outre, le traitement aux corticostéroïdes a des effets secondaires particulièrement dangereux et il n'est plus recommandé de nos jours.

Le Thème sur l'Exploration de la Stérilité Masculine d'origine endocrine a été développé par le Professeur MICHEL-PUGEAT-CHU LYON :

Les causes endocriniennes de la stérilité masculine sont rares. Elles se traduisent par un déficit en . . . . . dont l'origine est soit une lésion des cellules  
testostérone

de Leydig soit un défaut de sécrétion de LH par une lésion hypophysaire ou hypothalamique. Les anomalies isolées de la sécrétion de FSH sont mal connues si elles existent. Par contre, lorsqu'il se produit un défaut d'activité sertolienne ou une anomalie de la spermatogénèse, la concentration plasmatique de FSH augmente. Cette élévation de FSH est un bon critère pour le diagnostic des stérilités dont le mécanisme reste obscure.

#### 1. Exploration clinique :

Les signes cliniques de l'hypogonadisme chez l'homme sont discrets : de la pilosité, atrophie testiculaire, dysfonction érectile ou impuissance. En ces symptômes, l'atrophie testiculaire (<12 ml) doit être recherchée par comparaison au volume donné par l'orchydomètre de Prader.

L'examen testiculaire doit aussi rechercher en position debout la descente testiculaire dans les bourses, le réflexe crémasterien, la présence d'une anomalie des épидидymes (empâtées, kystiques, douloureuses, dysgénétiques), un varicocèle. Un toucher rectal précisera la taille et la sensibilité de la prostate et quelques fois des vésicules séminales.

L'examen sera complété par la recherche des antécédents pathologiques de la sphère génitale (urétrites, maladie sexuellement transmissibles, intervention pour cryptorchydie ...) ou de maladies générales et par l'examen clinique général (taille et poids, signes d'intoxication tabagique, éthylique ou professionnel, tension artérielle ...)

#### 2. Exploration paraclinique :

En cas de doute sur la prostate ou les vésicules séminales une échographie endorectale est utile. Pour préciser la taille des testicules, la présence d'une lame d'hydrocèle, ou d'une tuméfaction testiculaire ou épидидymaire l'échographie testiculaire est souvent nécessaire.

Les dosages hormonaux se limiteront à trois hormones : LH, FSH et testostérone. La LH plasmatique n'est augmentée qu'en cas de déficit leydigien qui dans ce cas s'associe à une testostérone plasmatique basse.

L'interprétation correcte de la testostérone plasmatique suppose la mesure de la protéine de transport (SBP) ou pour éviter ce dosage la mesure directe de la testostérone non liée à la SBP, méthode accessible par tous les laboratoires d'hormonologie. En effet, lorsque la concentration de la testostérone totale est à la limite inférieure de la normale, la mesure de la testostérone non liée à la SBP permet de mieux démontrer qu'il s'agit d'une valeur basse et donc d'un déficit leydigien.

L'élévation de FSH est souvent isolée et oriente le diagnostic vers une stérilité sécrétoire de mauvais pronostic.

La réponse de LH et de FSH à l'injection i.v. de LHRH n'a pas d'intérêt et ne permet pas mieux que la mesure de LH à l'état basal de discriminer l'origine endocrine d'une stérilité masculine. L'étude de la pulsatilité est meilleure approche théorique et permet une étude des anomalies fines de la sécrétion des gonadotrophines et indirectement de la sécrétion du LHRH.

En fait, dans notre expérience, cette approche lourde n'a pas permis de mettre en évidence de façon évidente une anomalie de type hypothalamique chez des malades oligospermiques dont le taux de base de testostérone libre était abaissé sans augmentation de LH.

L'étude de la biochimie du sperme est décevante bien que largement utilisée : le dosage du fructose est reflet de la fonction des vésicules séminales, celui des phosphatases acides et du zinc de la fonction prostatique. On a proposé le dosage de l'alpha-1-glucosidase ou de la carnitine comme témoin de la fonction de l'épididyme. Une concentration normale de ces facteurs qui ne sont pas entièrement spécifique, permet de tester la perméabilité des voies excrétrices. Dans cette perspective les substances sécrétées par les cellules de Sertoli, régulable par les androgènes et/ou par FSH devrait être d'utiles marqueur de fonction sertolienne et de perméabilité des voies excrétrices. Dans cet objectif, la mesure de la transferrine et de la transcortine semblent utiles et seront discutées dans cet exposé.

Toutes ces substances quelque soit leur origine, peuvent être détruites ou absorbées le long des voies excrétrices et une valeur basse n'indique pas toujours un défaut de perméabilité des voies excrétrices. Par ailleurs, s'il existe une mauvaise fonction leydigienne, le défaut de testostérone est souvent responsable d'une valeur basse de ces marqueurs de fonction.

Au total l'exploration hormonale de la stérilité masculine est actuellement limitée aux dosages de LH, FSH et de la testostérone. Elle permet de discuter l'intérêt d'une exploration chirurgicale des voies excrétrices avec une déférentographie quand il existe une FSH normale et un contexte infectieux ou auto-immun (agglutinat et anticorps antispermatozoïdes). La biopsie testiculaire dont l'interprétation est actuellement difficile ne doit être réservée qu'aux études prospectives dans un protocole particulier de recherche.

Le Docteur JORN MULLER du Département de Pédiatrie à HVIDOVRE Hospital à COPENHAGEN; a ensuite parlé du Cancer du Testicule

La grande majorité des tumeurs testiculaires ont comme origine les cellules germinales. Les tumeurs des cellules germinales se divisent en séminomes et en non-séminomes, elles sont précédées par une anomalie caractéristique des cellules germinales, le cancer-in-situ (CIS). Le pronostic des cancers des cellules germinales est généralement bon car plus de 90 % des malades guérissent. Cependant, le traitement peut nécessiter une chimiothérapie qui peut avoir de nombreux effets indésirables. De ce fait, la maladie doit être diagnostiquée au stade de CIS et, dans ce cas, seule l'orchidectomie est curative. Dans plusieurs groupes d'individus, il a été observé qu'il existait un risque accru de cancer des cellules germinales. La prévalence de CIS est la suivante :

Population générale	<0,5 %
Testicules p opposés d'hommes ayant un cancer testiculaire unilatéral	5,7 %
Hommes ayant un antécédent de cryptorchidie	2-3 %
Hommes stériles	0,5-1 %
Malades intersexués et ayant un chromosome Y	25-50 %

Les hommes atteints d'un CIS sont asymptomatiques et, actuellement, la maladie ne peut être diagnostiquée que par examen microscopique d'un prélèvement biopsique testiculaire. Histologiquement, le CIS du testicule adulte se caractérise par une diminution de diamètre des canalicules séminifères qui contiennent des cellules germinales avec augmentation du diamètre nucléaire et chromatine et grossière. Les noyaux ont plusieurs nucléoles et les cellules sont caractérisées par un type de distribution aneuploïde de l'ADN. Le type de CIS peut également être diagnostiqué dans le testicule prépubertaire. Des marqueurs immuno-histochimiques des cellules germinales de CIS ont récemment été mis au point. Nous recommandons l'orchidectomie d'un testicule atteint d'un CIS, si la biopsie du testicule opposé ne montre pas de signes de CIS. Si le malade n'a qu'un testicule ou que la lésion est bilatérale, une irradiation localisée peut guérir la maladie. Des méthodes de dépistage précoce de CIS dans les groupes à risque sont actuellement mises au point.

Le Docteur FRANK COMHAIRE nous a ensuite parlé du VARICOCELE :

Le varicocèle résulte du reflux de sang de la veine rénale à travers de la veine spermatique interne vers le plexus pampiniforme. Ce reflux est dû à l'incompétence des valves situées près de l'embouchure de la veine spermatique, le plus souvent du côté gauche, et des deux côtés dans environ un quart des cas. Dû au phénomène dit de "casse-noisettes", la veine rénale est comprimée entre l'artère rénale et l'artère mésentérique inférieure, ce qui résulte dans une augmentation de la pression hydrostatique dans la partie distale de la veine rénale.

Le sang refluant contient une concentration élevée de substances dont l'effet est potentiellement nocif pour la spermatogénèse.

Nous avons démontré que la concentration de norépinéphrine est en moyenne quatre fois plus élevée dans le sang refluant que dans le sang périphérique. Dans notre

hypothèse, la norépinéphrine passe du plexus pampiniforme vers l'artère testiculaire par un mécanisme de contre-courant, qui est accentué à la suite de l'augmentation de la pression veineuse et de l'ouverture de "Shunts" artério-veineux.

L'on observe, en effet, une constriction artériolaire prononcée dans les biopsies testiculaires prélevées chez des hommes souffrant de varicocèle, tandis que l'examen à l'aide d'isotopes radioactives démontre une diminution significative de la perfusion testiculaire dans une proportion importante des cas;

Cette déficience de la perfusion est le plus souvent rapidement réversible après interruption du reflux. A la suite de ces troubles de la perfusion, la fonction et l'ultrastructure des cellules de Sertoli sont compromises ce qui résulte dans une spermatogénèse déficiente et un aspect vacuolisé de l'épithélium germinal.

La fonction des cellules de Leydig est également compromise avec une réponse diminuée à la stimulation à l'hCG. Plus tard, la concentration de testostérone dans le sang périphérique est diminuée causant des symptômes de climatère masculin précoce.

Le diagnostic du varicocèle est posé par l'inspection (grade III) et la palpation (grade II) du contenu scrotal.

Cet examen doit être pratiqué sur le patient étant debout puisque le reflux disparaît en position couchée. Les varicocèles du grade I ne peuvent être décelés que pendant une manoeuvre de Valsalva, tandis que le reflux dit infraclinique ne cause aucune altération palpable au niveau du plexus pampiniforme.

Le diagnostic des petits varicocèles, qui contribuent à 40 % des cas de reflux, est posé à l'aide de techniques paracliniques. La thermographie scrotale est pratiquée à l'aide d'une plaquette couverte de cristaux liquides dont la couleur change en fonction de la température. En cas de varicocèle, la peau scrotale a une température plus élevée à la suite de reflux de sang chaud dans le plexus pampiniforme. Cette hyperthermie se reflète dans un virement de la couleur des cristaux liquides et est ainsi facilement décelée. L'ultrasonographie utilisant le phénomène doppler permet également de mettre en évidence le reflux veineux, mais cet examen est plus délicat et donne un pourcentage plus élevé de résultats faux positifs.

Un examen hormonal est indiqué en cas de troubles sexuels associés, ou en cas d'oligozoospermie sévère avec moins de cinq millions de spermatozoïdes par millilitre.

L'examen du sperme doit toujours inclure un test immunologique (MAR) afin de dépister un facteur immunologique qui est assez souvent associé au varicocèle.

Le traitement est indiqué lorsque la qualité du sperme est anormale. En cas d'azoospermie il ne faut pas intervenir lorsque le taux de la FSH sérique est fortement augmenté puisque les chances de succès sont virtuellement nulles. Si, par contre, la concentration de la FSH est normale, il faut pratiquer une exploration scrotale avec biopsie testiculaire en même temps que la chirurgie du varicocèle afin de dépister et de corriger une obstruction éventuelle des voies de transport spermatique.

Le traitement chirurgical se fait par incision supra-inguinale et vise à interrompre le reflux par ligature de la veine spermatique juste au-dessus de l'ouverture interne du canal inguinal. Une approche alternative est la ligature par technique microchirurgicale des branches du plexus pampiniforme à l'extérieur du canal inguinal.

Le pourcentage de récurrence après chirurgie varie entre 10 et 20 %, tandis qu'environ 8 % des malades opérés développent un hydrocèle secondaire.

Le traitement non chirurgical consiste à oblitérer la ou les veine(s) spermatique(s) par voie endovasculaire. ceci est obtenu après cathétérisme supersélectif et injection de soit un agent sclérosant (comme la Trombovar), soit un adhésif tissulaire (comme la Histoacryl). Le traitement par radiologie interventionnelle est pratiqué à partir de l'aîne droite, de façon ambulatoire et sous anesthésie locale. Le radiologue peut immédiatement contrôler si le reflux est complètement interrompu tandis qu'un varicocèle bilatéral est guéri en une seule session. Le pourcentage de récurrences est très faible, à savoir moins de 3 % dans notre expérience sur plus de 900 cas. Pourvu que le traitement soit fait selon les règles il n'y a pas de complications sérieuses.

Trois quarts des hommes traités présentent une amélioration du sperme, et environ 40 à 50 % obtiennent une grossesse dans les douze mois qui suivent le traitement.

Plusieurs facteurs déterminent la probabilité de succès. Parmi ceux-ci, une concentration de FSH supérieure à la valeur médiane de 4 nanogrammes par millilitre (40 milli-unités par millilitre), un volume testiculaire total inférieur à 28 ml, une oligo-teratospermie sévère, la présence d'anticorps ou d'une infection/inflammation des glandes annexes prédisent un pronostic défavorable.

Selon certaines études, les maladies avec varicocèle et oligozoospermie sévère pourraient bénéficier d'un traitement post-chirurgical à l'aide de la hCG. D'autres traitements médicaux ont également été préconisés mais leur valeur reste difficile à évaluer.

Plutôt faudrait-il prévenir l'occurrence de complications et de détérioration irréversible de la spermatogénèse par le dépistage et le traitement non chirurgical du varicocèle à l'âge scolaire. Cette approche pourrait réduire de façon importante la prévalence de problèmes d'infécondité masculine.

La journée du 28/9/89 a été terminée par la poursuite des travaux pratiques sur l'EXAMEN MICROSCOPIQUE DES BIOPSIES TESTICULAIRES :

Ces travaux ont été dirigés par le Docteur JORN MULLER et FRANK COMHAIRE.

Ces examens ont cerné plusieurs pathologies, on a noté notamment :

. Les cellules de Sertoli indifférenciées et l'absence de cellules germinales, chez un garçon prépubère âgé de 13 ans souffrant de Syndrome de KLINEFELTER. Cet examen a mis en évidence également que la biopsie a été endommagée lors de l'intervention.

. Un tableau hétérogène a été observé chez une fille de 13 ans avec syndrome incomplet d'insensibilité aux androgènes, où on a noté :

Les tubes séminifères totalement infantiles et ne contenant que des cellules de Sertoli.

Quelques tubes partiellement différenciées contenant quelques cellules germinales (dont certaines sont des cellules de Cancer in Situ).

. Un tableau mixte caractéristique a été décelé chez un homme de 35 ans, 47XXY où on notait :

Des tubes séminifères avec spermatogénèse complète.

Des tubes séminifères avec arrêt de la spermatogénèse au stade du Spermatocytes.

Des tubes séminifères ne contenant que des cellules de Sertoli.

On voit également quelques tubes séminifères hyalinisés, l'infiltration lymphocytaire dans le tissu interstitiel et le cytoplasme des cellules de Sertoli dans certains tubes contenant de grandes vacuoles.

. On a trouvé chez un homme de 27 ans stérile avec azoospermie, souffrant d'orchite ourlienne;

La plupart des tubes séminifères sont complètement hyalinisés.

L'infiltration lymphocytaire et quelques tubes séminifères montrent une spermatogénèse bien que le nombre de cellules germinales semble réduit.

. La biopsie testiculaire chez un homme jeune avec Cryptorchidie corrigée chirurgicalement pendant l'enfance, a montré un Cancer in Situ, cette coupe appar-

tenait au testicule excisé. On a noté d'importantes altérations dues au Cancer in Situ. Certains tubes séminifères sont infiltrés par des lymphocytes, on a vu également une coupe de l'épididyme.

. Un tableau hétérogène a été observé chez un homme de 27 ans où on a pu remarquer sur la coupe microscopique :

Des tubes séminifères avec cellules de cancer in Situ.

Des tubes séminifères hyalinisés.

Des tubes séminifères partiellement hyalinisés.

Quelques tubes séminifères avec arrêt de la spermatogénèse.

Quelques tubes séminifères normaux.

. Deux biopsies (une petite et une grande) ont été effectuées chez un homme âgé de 45 ans, stérile et avec azoospermie. Les deux biopsies ont été colorées à l'histochemie pour mettre en évidence la phosphatase alcaline de type placentaire (PLAP).

La petite biopsie a montré des tubes séminifères ne contenant que des cellules de Sertoli et quelques tubes contenant des cellules de Sertoli et des spermatogonies.

La grande biopsie a mis en évidence des tubes séminifères avec cancer in Situ et des tubes séminifères avec spermatogénèse complète. - on voit une partie du rete testis. Les cellules germinales du cancer in Situ contiennent de la PLAP.

. Une coupe microscopique a été observée chez un garçon de 5 ans, avec Leucémie lymphoblastique aiguë présentant un aspect infantile avec infiltration sévère de cellules leucémiques dans le tissu interstitiel.

. Nous avons enfin observé sur une coupe effectuée chez un garçon de 9 ans, avec cryptorchidie bilatérale, d'importantes altérations dues au Cancer in Situ prépubertaire. Nous avons essayé de différencier les cellules germinales normales et celles du Cancer in Situ.

Les discussions du 29/9/89, dernière journée du Séminaire-atelier, ont porté sur des travaux suivants :

- . Infertilité masculine
- . Contraception masculine
- . Reproduction assistée
- . Présentation des cas d'infertilité
- . Présentation des Protocoles de recherche
- . Questionnaire
- . Clôture.

Abordant le premier thème du dernier jour des travaux du Séminaire, le Docteur FRANK COMHAIRE a parlé d'infertilité masculine et infection génito-urinaire :

Parmi les causes d'infécondité masculine, l'infection des glandes annexes est la plus répandue en Afrique. ce sont surtout les infections et les altérations qui résultent de maladies sexuellement transmissibles qui prédominent, tandis qu'en Europe les infections chroniques sont plutôt causées par des pathogènes urinaires : E. Coli, B. Proteus, Streptococcus faecalis ou Klebsiella species.

En dehors des habitudes sexuelles différentes, d'autres facteurs interviennent tels que le tabagisme et le niveau d'hygiène corporelle. La tuberculose génitale, pour ainsi dire absente dans la pathologie européenne, est encore souvent retrouvée en Afrique.

Le diagnostic d'infection/inflammation chronique est basé sur un système de critères.

Tout d'abord il y a des éléments à retenir dans l'histoire du malade, en particulier une anamnèse d'infection aiguë cysto-urétrale, ou de symptômes de décharge, de dysurie, d'hématurie, ou de polakysurie. Des symptômes indiquant une pathologie prostatique, ou des douleurs intermittentes au niveau scrotal épидидymaire, sont également à retenir.

L'examen physique peut révéler l'existence d'un épaississement douloureux, souvent asymétrique au niveau de la tête de l'épididyme, ou de la zone de transition entre l'épididyme et le vaisseau déférent.

Le toucher rectal peut déceler une induration douloureuse de la prostate qui peut être confirmée par un examen échographique transrectal.

L'analyse du liquide prostatique exprimée après massage de cet organe, ou des urines obtenues après massage prostatique, peut révéler la présence d'un nombre élevé de leucocytes. La culture bactériologique ainsi qu'une coloration spécifique ou inoculation, peuvent démontrer la présence de bactéries pathogènes.

L'examen de l'éjaculat doit avoir rapport à trois aspects spécifiques.

- La culture bactériologique pour pathogènes aérobies, coloration ou inoculation pour bacille de Koch, et examen immuno-enzymatique pour chlamydia.
- La coloration spécifique pour déceler et compter les leucocytes.
- Un examen biochimique et physique pour évaluer la fonction des organes sexuels secondaires.

C'est en combinant les différents éléments et critères qu'un diagnostic d'infection chronique peut être établi avec une probabilité élevée. Le traitement doit être spécifique en cas de tuberculose. Il ne faut jamais oublier de traiter en même temps la partenaire qui est généralement porteuse d'infection. Les infections par aérobie urinaire sont traitées à l'aide d'antibiotiques, de préférence du groupe des quinolones de la troisième génération comme la Pefloxacine, l'Ofloxacine, la Ciprofloxacine. Ces médicaments doivent être prescrits à une dose suffisante et pris pendant une durée d'au moins 10 jours. Nous avons l'habitude de prescrire de la Triméthoprimine à prendre pendant 30 jours après l'arrêt du traitement à la quinolone.

En cas de résistance, qui est souvent due à des calcifications prostatiques, un traitement par injection intraprostatique d'antibiotique est à considérer. Le traitement aux dérivés de tétracycline n'a pas d'effet sur l'infection banale mais est très efficace en cas d'infection par chlamydia.

Les résultats du traitement sont assez décourageants, au moins en ce qui concerne le rétablissement de la fécondité lorsque la qualité du sperme est perturbée. Ainsi, le pourcentage de grossesse est faible, ce qui est souvent dû à la présence simultanée de pathologie associée chez aussi bien l'homme que la femme. Pour cette raison, le traitement doit être préventif ce qui implique une tâche importante d'éducation et d'information.

Le Docteur ADLY RADJIMI nous a exposé du Rôle des Maladies Sexuelles Transmissibles (M.S.T.) dans l'infertilité Masculine :

Les études de prévalence de l'OMS rapportent que l'infertilité affecte 5 à 8 % des couples dans les pays développés et plus de 30 % dans certains pays en voie de développement. Cette disparité suggère le caractère acquis de l'infertilité, le plus souvent d'origine infectieuse.

Chez la femme comme chez l'homme les MST jouent un rôle majeur dans le caractère acquis de l'infertilité et ce, davantage dans les pays en voie de développement que dans les pays développés. Cette disproportion peut s'expliquer par l'incidence plus élevée de MST dans ces pays et particulièrement en Afrique, mais aussi parce que ces MST demeurent le plus souvent négligées exposant aux complications (salpingite chez la femme, épididymite chez l'homme).

Les microorganismes sexuellement transmis impliqués dans l'infertilité masculine sont la *NEISSERIA* Gonorrhéae (NG), le chlamydia trachomatis (CT) et peut être le *Ureaplasma Urealyticum* (UU). Si le rôle de ces microorganismes dans la genèse de l'infertilité masculine est de moins en moins controversé (du moins pour NG et CT) le mécanisme d'action reste encore sujet à débat.

Des travaux récents suggèrent la responsabilité de ces microorganismes dans la survenue d'état pathologiques causant ou associés à l'infertilité masculine tels : l'obstruction ou la sub-obstruction canalaire, l'infection ou l'inflammation bactérienne des glandes génitales annexes, apparition d'anticorps anti-spermatozoïdes, ou encore altération de certains paramètres du sperme.

Outre ce rôle pathogène qui est contesté par d'autres auteurs, les MST chez l'homme ont été incriminées comme facteur de risque dans la survenue de l'infertilité féminine d'origine infectieuse.

De plus, l'infection du sperme constitue une contre indication (au moins temporaire) aux méthodes de procréation assistée.

Le traitement de la stérilité masculine d'origine infectieuse est coûteux et souvent décevant en termes de recouvrement de la fertilité.

Cependant, cette étiologie qui semble représenter une cause majeure de la stérilité masculine, est accessible aux mesures préventives efficaces (programmes d'éducation du public, méthodes contraceptives de barrière voire même traitement précoce et adéquat des urethrites gonococciques et non gonococciques).

Abordant le thème de la Reproduction Assistée dans le traitement d'hypofertilité masculine, le Docteur FRANK COMHAIRE, nous a parlé des différentes techniques spécialisées employées dans le traitement des couples infertiles, lorsque le facteur masculin a été mis en cause :

Récemment, les techniques de reproduction assistée ont été appliquées dans le traitement de couples dont l'infertilité est due à un facteur masculin.

L'insémination artificielle intra-utérine peut être utilisée avec succès dans des indications spécifiques telles que la présence d'anticorps, les altérations isolées du plasma séminal y compris les anomalies du volume et de la consistance, les troubles d'éjaculation ou de la puissance sexuelle. Cette technique n'a pas d'utilité

lorsque le test postcoïtal est normal, tandis que les résultats sont plutôt décevants lorsque la qualité des spermatozoïdes est déficiente.

L'insémination de spermatozoïdes dans la cavité péritonéale (IPI - Intra Peritoneal Insemination) ou même dans les tubes est actuellement appliquée de façon expérimentale dans certains cas d'oligo-asthénozoospermie. Cette technique est relativement simple et bon marché mais, jusqu'à présent, sa valeur thérapeutique n'a pas encore été établie.

Par contre, plusieurs études ont été publiées concernant les possibilités et limitations de la fertilisation in-vitro et transfert d'embryon (FIVET), le transfert intratubaire des gamètes (GIFT - Gamete Intrafallopian Transfer) et les techniques similaires comme le PROST ou ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer) ou TET (Tubal Embryo Transfer).

Il apparaît que le GIFT est particulièrement efficace, avec un taux de grossesse normal de 18 % par cycle, en cas d'asthénozoospermie ou tératozoospermie modérée, mais non en cas d'infertilité immunologique ou d'oligozoospermie. Par contre, la FIVET semble être plutôt indiquée dans l'infécondité immunitaire puisque dans ces cas le taux de fertilisation d'ovocytes est identique à celui obtenu avec sperme normal.

Le nombre de spermatozoïdes nécessaire pour FIVET est nettement inférieur à celui requis en GIFT. D'ailleurs, les spermatozoïdes maintiennent un pouvoir fécondant satisfaisant même en l'absence de motilité progressive rapide (type a.). Le facteur limitant le pouvoir fécondant est la morphologie de la tête des spermatozoïdes. Ceci semble être logique puisqu'une anomalie morphologique de la tête reflète, en général, une composition anormale du matériel génétique ou une altération de l'acrosome. Dans ces derniers cas la micro-injection de spermatozoïdes dans le cytoplasme oocytaire, ou la perforation de la zone pellucide au moyen de "zona drilling" peuvent augmenter le pourcentage de fertilisation, mais ceci ne se reflète pas dans un taux de grossesse amélioré.

Divers études faites de façon indépendante dans plusieurs laboratoires, suggèrent qu'une tentative de reproduction assistée (soit FIVET, soit GIFT) n'est pas indiquée lorsque le pourcentage de spermatozoïdes avec morphologie normale est inférieur à 4 ou 5 %. D'autres part, la probabilité de fertilisation est élevée, c'est-à-dire d'environ 85 %, lorsque plus de 15 à 16 % de spermatozoïdes ont une morphologie normale.

Si le sperme ne parvient pas à fertiliser les ovocytes surnuméraires récoltés lors d'une procédure de GIFT, celle-ci ne résultera probablement pas en grossesse. Il apparaît donc que la FIV est le meilleur test du pouvoir fécondant du sperme.

En général le taux de réussite exprimé en probabilité de grossesse normale par cycle est entre deux et trois fois plus élevé lorsque les techniques de GIFT ou FIVET sont utilisées que celui obtenu par les traitements conventionnels d'infécondité masculine.

Dans le futur, l'application systématique de la fertilisation in-vitro après récolte oocytaire par voie vaginale et transfert d'embryon intratubaire par voie

transutérine sous contrôle échographique, deviendront peut-être le traitement de choix de l'hypofécondité masculine.

Le thème sur la contraception masculine a été abordé successivement par le Docteur G.M. H. WAITES et le Professeur MICHEL PUGEAT.

Prenant d'abord la parole, le Docteur G.M. WAITES, nous a parlé de la régulation de la fécondité masculine en général, en insistant sur les grandes acquisitions de ces dernières années en matière de la régulation de la fécondité masculine. Il a profité de l'occasion pour expliquer la stratégie actuelle en matière de régulation de la fécondité du groupe d'étude de l'OMS. Selon le Docteur G.M.H. WAITES, Il ne paraît guère contestable que, lorsqu'un couple cherche à limiter la taille de sa famille, l'homme se doit de partager les risques et les avantages de la méthode contraceptive adoptée, quelle qu'elle soit. Les femmes, de leur côté, peuvent soutenir qu'il faudrait, pour que le partage soit convenable, que les hommes, en quelque lieu que ce soit, manifestent plus d'empressement à assumer leurs responsabilités dans ce domaine. Il n'empêche que dans les pays développés, les méthodes de contraception masculine, à savoir l'utilisation d'un préservatif, la vasectomie et le coït interrompu, représentent 20 à 80 % des méthodes contraceptives choisies par les couples en âge de procréer et que, dans certaines cultures, c'est la décision de l'homme qui joue un rôle déterminant dans la planification familiale (Potts, 1986). En outre, il existe dans le monde près de 50 millions d'hommes qui ont décidé de se faire vasectomiser, dont plus de 10 millions dans la seule province chinoise du Sichuan, et c'est la méthode de choix pour plus de 10 % des couples pratiquant la contraception en Amérique du Nord.

Cependant, si l'on veut que les hommes aient un choix aussi large que les femmes, il faut à l'évidence trouver un plus grand nombre de méthodes contraceptives sans danger qui permettent d'inhiber de façon réversible la production ou la fonction spermatogonadienne sans perturber la libido des hommes ni compromettre en rien leur santé. De ce fait, tout en continuant d'améliorer les méthodes existantes, le Groupe d'étude sur la régulation de la fécondité masculine cherche également à assurer un choix plus large grâce à un programme de recherche portant sur les grands domaines suivants :

. Amélioration des techniques d'oblitération du déférent et évaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de la réversibilité des méthodes d'oblitération, chimiques et chirurgicales.

Plusieurs protocoles d'étude ont été réalisés en vue d'évaluer plusieurs aspects pathologiques en rapport avec la Vasectomie Chirurgicale notamment :

- La Vasectomie et état cardio-vasculaire, beaucoup d'études récentes ont démontré qu'il n'y avait aucun lien entre la Vasectomie et les maladies cardio-vasculaires (Massey et al, 1984, Petitti, 1986).

- La Vasectomie et l'état endocrinien :

Une étude transversale consacrée à l'investigation des effets à long terme de la vasectomie sur les hormones sexuelles n'a révélé aucune différence en ce qui

le préservatif permet une prévention efficace fait que cette méthode doit être considérée en priorité à une large échelle de la population.

L'exposé a présenté les efforts de recherche qui laisse penser que la contraception hormonale ou biochimique idéale sera probablement disponible dans l'avenir.

#### 1. Rappel :

La spermatogénèse permet la maturation des cellules germinales, de la spermatogonie au stade de spermatozoïde mature. L'hormone gonadotrope hypophysaire, LH stimule la sécrétion de la testostérone qui diffuse de l'espace interstitiel vers les tubules où elle agit en synergie avec différents facteurs sécrétés par les cellules de Sertoli, elles mêmes sous le contrôle de l'hormone gonadotrope, FSH.

Les spermatozoïdes sont sécrétés avec les produits sertoliens dans la lumière des tubules puis passent les canaux éfferents jusque dans l'épidyme où une maturation des spermatozoïdes est nécessaire (mobilité et capacité de fécondation).

Dans les voies génitales femelles, les spermatozoïdes subissent une capacitation et une réaction acrosomiale qui leur permet de pénétrer l'ovocyte. La capacitation survient normalement dans la portion ampullaire de la trompe et modifie la membrane des spermatozoïdes.

#### 2. Inhibiteurs hormonaux de la spermatogénèse :

- la testostérone : en injection i.m. à la dose de 200 mg par semaine, diminue la densité des spermatozoïdes de plus de 95 % par inhibition de la sécrétion de LH et surtout de FSH. Cependant, cette inhibition est incomplète et seulement 60 % des sujets deviennent azoospermiques ce qui ne permet pas de garantir une contraception fiable.

- les progestatifs en particulier les dérivés de la nortestostérone (progestatif des pilules contraceptives chez la femme) par un effet antigonadotrope bloque la sécrétion de LH et de FSH. De ce fait la testostérone baisse ce qui entraîne un effet négatif sur la libido et la fonction érectile. Une androgènothérapie substitutive doit donc être associée au progestatif. De ce fait, les androgènes utilisés, relance la spermatogénèse et s'oppose à l'effet contraceptif du progestatif.

- les agonistes de LHRH par un effet direct possible sur le testicule, et par un effet certain sur la sécrétion de LH et de FSH dont la sécrétion après une phase de stimulation, est ensuite bloquée par un phénomène de désensibilisation, ont fait l'objet de nombreuses études. L'utilisation de composés analogues du LHRH possédant des effets prolongés et une demi-vie de plusieurs semaines ont suscité beaucoup d'espoir. Si l'on obtient une réduction de la densité des spermatozoïdes (<1M/ml), cette réduction n'est pas suffisante pour être considérée comme contraceptive. La combinaison d'antagoniste du LHRH

- les antagonistes du LHRH sont une nouvelle classe de contraceptifs qui agissent en occupant les récepteurs du LHRH sur les membranes des cellules gonadotropes hypophysaires. Les travaux récents sont encourageants et les antagonistes du LHRH semblent être efficaces que les agonistes.

### 3. Les antimétabolites

Ils agissent sur la spermatogénèse en perturbant l'environnement ionique et en altérant la production des spermatozoïdes. Le gossypol, extrait des graines, racines et tiges du coton est un composé phénol qui inhibe l'activité de plusieurs enzymes spécifiquement au niveau testiculaire. Son effet est connu en Chine depuis les années 50. Son utilisation n'est pas sans danger et les lésions qu'il déclenche au niveau testiculaire sont souvent irréversibles. On ne doit donc pas considérer le gossypol comme un contraceptif utilisable chez l'homme.

Aucun autre antimétabolite n'a à l'heure actuelle fait l'objet d'étude chez l'homme sauf lorsque leurs propriétés sont utilisées en thérapeutique comme les anticancéreux.

D'autres approches non hormonales sont théoriquement envisageables pour inhiber le pouvoir fécondant du sperme. Aucune actuellement ne laisse prévoir une application sérieuse à la contraception masculine humaine.

Les séances pratiques de l'après-midi du 29/9/89 ont concerné la présentation des cas cliniques d'infertilité. Un certain nombre de malades souffrant d'infertilité masculine avait été sélectionnés à l'intention des médecins cliniciens qui participaient au Séminaire-atelier. Ces malades ont été présentés et on a ensuite discuté de leur tableau clinique et du traitement éventuel à appliquer à chaque cas. Il s'agissait notamment de :

- Un homme de 30 ans souffrant de varicocèle infraclinique
- Un homme de 28 ans avec une Cryptorchidie unilatérale
- Un homme de 40 ans avec une prostatite d'origine M.S.T.
- Un homme de 43 ans souffrant d'impuissance sexuelle d'origine diabétique.

Ce qui était intéressant était la revue de l'attitude thérapeutique antérieurement suivie par ces malades, le diagnostic posé et le traitement que devra suivre chacun de ces malades.

L'après-midi du 29/9/89 s'est poursuivi par les exposés des participants sur l'évaluation des Protocoles de recherche. C'était enfin le tour des délégués du Maroc, de la Tunisie, du Gabon et du Rwanda.

Prenant la parole, la délégation du Rwanda a d'abord porté à la connaissance des participants, que notre pays n'a pas encore de Laboratoire de Recherche en Reproduction humaine, mais que les responsables du Programme spécial de recherche de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine OMS Genève ont l'intention de doter à notre pays, d'un Centre de recherche en reproduction humaine; des premiers contacts ont été annoncés grâce à la visite du Docteur J. KASONDE, Coordonnateur de ce Programme pour l'Afrique.

Ce qui manquait au Programme Spécial d'HRP était le profil institutionnel qui leur sera envoyé sans tarder.

.../....

Poursuivant son exposé, la délégation Rwandaise a abordé le Protocole de Recherche :

Titre du Projet de Recherche en Andrologie :

Déterminer la prévalence de la stérilité masculine parmi les couples infertiles qui consultent à l'Hôpital Universitaire, Service de Gynécologie-Obstétrique.

Les objectifs de ce projet de recherche est de :

- . Déterminer le pourcentage des hommes infertiles parmi les couples qui consultent le département de Gynécologie-Obstétrique pour les problèmes d'infertilité;
- . Déterminer les différentes causes à la base de cette infertilité.
- . Evaluer les différents traitements appliqués et en démontrer l'efficacité.

Les méthodes à suivre :

. Notre échantillon: sera sélectionné parmi les couples suivis en consultation de l'infertilité dans notre clinique.

. Pour la première phase, nous pensons étudier 250 dossiers.

. Les cas témoins seront sélectionnés parmi les clients des cliniques de Planning Familial. Selon les moyens et les équipements à notre disposition, les examens suivants pourraient être effectués :

Examen clinique, spermogramme et spermocytogramme, biochimie du sperme, biopsie testiculaire selon l'indication.

L'inventaire des moyens nécessaires a montré que les moyens humains ne nécessiteraient des groupes multidisciplinaires tels que Gynécologues, Andrologues, Urologues, Anatomo-pathologistes, Endocrinologues et Laborantins.

Les moyens matériels et financiers seront également nécessaires et ils seront déterminés lors de l'installation du laboratoire d'andrologie.

Le début de l'étude dépendra de l'acquisition des moyens ci-haut cités.

Ce fût ensuite le tour du Docteur J. KASONDE Administrateur du Programme Spécial de la formation et de la recherche en reproduction humaine, pour l'Afrique; qui a exposé aux participants au Séminaire de l'existence depuis 1972 d'un Programme spécial de recherche, de développement et de formation en recherche en matière de la reproduction humaine (HRP).

Les objectifs de ce programme spécial de HRP sont :

. Promouvoir, coordonner et renforcer la recherche internationale en matière de reproduction humaine et de Planning Familial en appuyant spécialement les programmes des pays en voie de développement.

Ce programme spécial de HRP vise le renforcement des programmes de régulation de la fécondité en appuyant spécialement l'usage des méthodes de P.F., l'expérimentation et la mise au point des nouvelles méthodes de régulation de la fécondité et l'amélioration des techniques de prévention et de traitement de l'infertilité féminine et masculine.

. Promouvoir et supporter les efforts des pays en voie de développement dans la recherche en matière de régulation de la fécondité à travers le développement institutionnel et la formation en recherche.

Le programme spécial de formation et de recherche en reproduction humaine (HRP), est subdivisé en quatre domaines :

- Statistiques et traitement des données
- programme de gestion
- Recherche et développement
- Ressources consacrées à la recherche.

Le HRP s'intéresse entre autre à des programmes de recherches qui sont en rapport avec les domaines suivants :

- Sécurité et efficacité des méthodes de Planning Familial couramment employées et des nouvelles méthodes de PF :
  - Les contraceptifs injectables
  - Les contraceptifs qui cernent l'ovulation
  - Les contraceptifs masculins
  - Les vaccins comme méthodes contraceptives
  - Les méthodes d'auto-observation
  - La prévention et le traitement de la stérilité.

Le Docteur KASONDE nous a également parlé des différents types de financement qui peuvent être donnés par HRP :

Le HRP peut octroyer des capitaux pour soutenir les programmes de recherche :

- Le HRP peut donner des subventions à long terme pour appuyer un développement institutionnel de recherche. Ce financement à long terme dure généralement une période de 5 ans et ne finance que des programmes de recherche qui ont été uniquement conçus par le pays ou l'institution et acceptés par le Comité chargé de recherche.

Malgré que ce financement est de cinq ans, il est soumis à des réajustements annuels qui dépendent des résultats d'évaluation partielle du déroulement des programmes de recherche. La durée maximale de ce financement à long terme est de 10 ans.

- Le HRP peut octroyer des capitaux en une fois à une institution de recherche qui a très bien développé ses programmes de recherche pour l'achat d'un équipement nécessaire.

- Le HRP peut octroyer des petites subventions qui ne dépassent pas US \$ 5.000 pour appuyer une institution en vue de se doter de la documentation nécessaire, du petit matériel ou des réactifs etc...

- Le HRP peut donner des bourses d'études dans le domaine de formation en matière de recherche :

- financement de stages (formation à court terme)
- financement de formation de niveau Doctorat

A noter que le programme de formation doit être conçu dans un cadre de développement institutionnel.

- financement d'un déplacement et de séjour d'un chercheur (mission scientifique)

.../...

- financement de réinsertion des chercheurs dans leurs centres de recherche (après leur formation en matière de recherche).
- financement des activités de formation de courtes durées : Séminaires, Symposium, Colloque, Atelier de travail.

- Le HRP peut fournir un appui technique :

En plus des financements des programmes de recherche et de formation en matière de recherche, le HRP peut également envoyer des consultants ou des conseillers temporaires pour assister une institution en vue d'appuyer et de renforcer son programme de recherche.

Le HRP peut également financer des études ou des recherches régionales intéressant divers aspects en rapport avec la reproduction humaine.

Le Docteur KASONDE a terminé son exposé, en parlant des pays d'Afrique sub-saharienne qui bénéficient des financements du programmes spécial. Les institutions de recherche des pays suivants ont reçu des subventions de HRP, il s'agit de : Bénin, Kenya, Caméroun, Nigéria, Sénégal et Zambie.

D'autres programmes de recherche viennent d'être acceptés et sont prêts à être financés. Il s'agit des programmes des pays tels que :

Ethiopie, Mozambique, Soudan, Uganda et Zimbabwe.

D'autres négociations avec le HRP sont en cours : nous pouvons citer des négociations entreprises avec notre pays en vue de créer un centre de formation et recherche en reproduction humaine.

Après l'exposé du Dr. J. KASONDE, les participants ont été soumis à une questionnaire (post test) qui avait pour but d'évaluer les connaissances acquises au cours de l'atelier, d'évaluer également les facilitateurs et la méthodologie employée. Les résultats de cette évaluation serviront aux organisateurs de l'atelier à l'amélioration de l'organisation des Séminaires ultérieurs.

La soirée du 29/9/89 a été clôturée par une réception au cours de laquelle il y a eu remise des Attestations de Participation aux différents participants.

---

CONCLUSION.

Notre participation au Séminaire-Atelier sur l'andrologie qui a duré une semaine nous a permis de suivre l'enseignement théorique et expérimentation au laboratoire de plusieurs méthodes cliniques et expérimentales qui sont en rapport avec le diagnostic, le traitement de l'infertilité masculine et les techniques récentes de la régulation de la fécondité masculine.

Pour nous permettre une meilleure compréhension de la théorie clinique et expérimentale sur l'infertilité masculine et la régulation de la fécondité, des notions fondamentales en rapport avec les organes génitaux masculins, notamment sur l'embryologie, la physiologie et les aspects endocrinologiques et biochimiques ont été brièvement développés au cours du Séminaire. C'est ainsi que nous avons suivi avec beaucoup d'intérêt, les exposés sur la spermatogénèse normale et anormale, sur les structures et fonction des cellules de SERTOLI et de LEYDIG.

L'endocrinologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire en période pré et post-pubertaire a été également exposée et discutée.

Plusieurs techniques en rapport avec l'andrologie ont été discutées en théorie et expérimentées au laboratoire. A cette occasion, nous avons pu suivre la théorie et analysé au laboratoire les différents éléments constitutifs du sperme. Ces derniers ont été analysés suivant la méthode conventionnelle.

C'est ainsi que nous avons été familiarisés à des techniques standard de recueil de l'échantillon du sperme, les techniques de la manipulation d'examen macroscopique et microscopique d'un échantillon de sperme.

Les techniques d'exploration biochimique des glandes sexuelles de l'homme (Vésicules Séminales, prostate) et d'analyse biochimique du sperme ont été enseignées et expérimentées en pratique.

Au cours du Séminaire, nous avons également discuté la technique et les principales indications de la biopsie testiculaire. Nous avons d'ailleurs eu l'occasion d'examiner et de discuter au laboratoire plusieurs biopsies testiculaires démontrant des structures et pathologies variés rencontrés en andrologie.

L'exploration des cas d'infertilité masculine a été abordée et discutée aussi bien sur le plan épidémiologique, clinique et paraclinique. On a même discuté de l'aspect immunologique du problème.

Le problème de varicocèle en cas d'infertilité masculine a été également abordé et discuté sur tous ses aspects infracliniques. Les techniques de diagnostic et de traitement de la varicocèle ont été également débattus.

Bien que ne faisant pas partie des pathologies courantes en rapport avec l'infertilité masculine, le cancer testiculaire n'a pas été omis du programme. Il a été abordé tant sur le plan épidémiologique, anatomo-pathologique, thérapeutique et pronostique.

Vers la fin du Séminaire-Atelier, un thème sur la reproduction assistée a été longuement débattu. Celui-ci englobe plusieurs techniques (Insémination artificielle, FIVET, GIFT, ZIFT...) qui sont appliquées dans le traitement des couples infertiles et surtout lorsque l'infertilité est due à un facteur masculin.

Les organisateurs du Séminaire n'ont pas oublié d'inclure dans le programme du

..../....

Séminaire, un autre aspect de l'andrologie qui enregistre de nombreuses recherches à savoir : la régulation de la fécondité masculine (acquisitions récentes). Il s'agit d'un thème qui a été suffisamment discuté. A cette occasion, nous avons passé en revue les différentes méthodes contraceptives masculines en discutant systématiquement les avantages, les indications, les contre-indications, les effets secondaires etc...

Nous avons également abordé des perspectives d'avenir, en discutant les différentes méthodes contraceptives masculines qui sont à l'état expérimental (oblitération du canal déférent par voie percutanée, les antagonistes LHRH, l'ester de Testostérone, le Gossypol et l'usage d'une plante dénommée *TRIPTERYGUUM WILFORDII*...).

Les notions importantes sur l'analyse statistique des études ont été également discutées au cours du Séminaire. On a abordé successivement les plans d'étude informels (le rapport de cas, le rapport sur une série de cas et l'évaluation comparative informelle). Les plans d'études formalisés (les études descriptives, les études comparatives et les études prospectives) et l'essai randomisé.

Abordant le problème de la taille de l'échantillon, nous avons discuté des questions clés servant à l'estimation de la taille de l'échantillon ainsi que des principes qui guident la détermination de la taille de l'échantillon.

Nous pensons particulièrement que la participation à ce Séminaire-atelier a été pour nous d'une importance capitale.

Les connaissances acquises dans le domaine de l'andrologie nous permettront de participer à l'amélioration de la qualité des soins, d'enseignement et de recherche en rapport avec l'andrologie.

En marge du Séminaire nous avons pu nous entretenir avec le Docteur J. KASONDE et le Docteur COMHAIRE.

Avec le premier interlocuteur, nous avons discuté sur le Projet de Création du Centre de formation et de recherche en reproduction humaine par l'OMS (HRP) à la Faculté de Médecine et la formation d'un Laborantin en andrologie.

Concernant le premier point, le Docteur J. KASONDE nous a dit qu'il attendait toujours le formulaire qui, décrit le profil Institutionnel pour pouvoir évaluer les besoins matériels, humains de la Faculté en vue de déterminer l'aide à octroyer à cette dernière.

Répondant à la seconde question, le Docteur J. KASONDE nous a également dit que l'OMS (HRP) est prêt à octroyer une bourse d'études de courte durée à un Laborantin pour qu'il se forme en andrologie mais ceci dépend d'un préalable à savoir la description du Profil institutionnel.

Notre entrevue avec le Docteur J. COMHAIRE concernait l'information sur une possibilité de formation d'un Laborantin dans son Centre d'Andrologie à l'Hôpital Universitaire de GAN, que nous connaissons déjà. Le Dr. Comhaire ne trouve aucun inconvénient de nous former un Laborantin pendant une durée de 3 mois, le seul préalable qu'il demande, c'est que cette personne devrait avoir une bourse d'études.