

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017-2018

THESES 2017 TOU3 2089

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Alix HOCEDE

**EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS SUR LA FERTILITE MASCULINE :
ETUDE DANS LA BASE DE DONNEES VIGIBASE**

Date de soutenance : 29 Novembre 2017

Directeur de thèse : Dr Isabelle LACROIX

JURY

Président : Pr Brigitte SALLERIN
1er assesseur : Dr Isabelle LACROIX
2ème assesseur : Dr Myriam DAUDIN
3ème assesseur : Dr Arnaud PAGES

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui de près ou de loin m'ont aidée dans la rédaction de cette thèse et qui m'ont soutenue depuis le début de mes études :

- Dr Isabelle Lacroix, Praticien Hospitalier dans le service de pharmacologie médicale et clinique, merci pour votre aide qui m'a été précieuse et pour votre bonne humeur tout au long de l'élaboration de cette thèse.
- Pr Brigitte Sallerin, Professeur et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse, merci pour votre bienveillance tout au long de ces années, c'est un honneur de vous avoir comme président du jury.
- Dr Myriam Daudin, Praticien Hospitalier dans le service « biologie de la reproduction » au CHU de Toulouse, merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.
- Dr Arnaud Pages, pharmacien assistant au CHU de Toulouse, merci d'avoir accepté de prendre part au jury et pour votre sympathie et votre pédagogie durant l'externat.
- Ma mère, mes grands parents, mon frère et mon père, merci de m'avoir encouragée à donner le meilleur de moi-même et pour votre amour malgré les épreuves de la vie.
- Mes ami(e)s de longues dates, Lorene, Noémie, Pauline, Pierre et Solène, merci de m'avoir soutenue, de m'avoir aidée et surtout supportée.
- Mes copines de fac, Anne, Mélanie, Orancie et tous ceux qui se reconnaîtront. Merci à vous d'avoir fait de mes études de pharmacie un moment génial que je ne suis pas prête d'oublier.
- La pharmacie de Tarbes Bergeret, Gabrielle et Lukasz, merci de m'avoir donné ma chance et d'avoir cru en moi.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des tableaux	6
Liste des figures	7
Table des abréviations	8
Introduction	9
PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE	11
I. RAPPEL SUR LA SPERMATOGENESE	11
II. CAUSES D'INFERTILITE MASCULINE	14
1. Les causes pré-testiculaires.....	14
2. Les causes testiculaires	14
3. Les causes post-testiculaires	17
4. Autres causes	18
III. DIAGNOSTIC	18
1. L'anamnèse	18
2. L'examen clinique	19
3. Spermogramme, spermocytogramme et spermoculture	20
4. Explorations endocriniennes.....	23
5. Analyse génétique	24
6. Exploration invasive.....	24
PARTIE 2 : INFERTILITE MASCULINE ET MEDICAMENTS : DONNEES DE LA LITTERATURE	27
I. Voies digestives et métabolisme	27
1. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	27
2. Antihistaminiques H2.....	28
3. Anti-inflammatoires intestinaux.....	28
4. Médicaments du diabète	29
II. Système cardiovasculaire.....	30
1. Inhibiteurs des canaux calciques	31
2. Diurétiques.....	31
3. Agents modifiants les lipides.....	32
III. Médicaments dermatologiques	33
IV. Système génito-urinaire et hormones sexuelles.....	34
1. Hormones sexuelles.....	34

2.	Médicaments urologiques	37
V.	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues.....	40
VI.	Anti-infectieux généraux à usage systémique	40
1.	Antibactériens	40
2.	Antimycosiques	43
3.	Antiviraux.....	43
VII.	Antinéoplasiques et immuno-modulateurs	47
1.	Antinéoplasiques	47
2.	Immunosuppresseurs	48
VIII.	Système musculo-squelettique	51
IX.	Système nerveux	52
1.	Analgésiques	52
2.	Antiépileptiques	53
3.	Antidépresseurs.....	54
4.	Psycholeptiques.....	56
X.	Système respiratoire.....	57
	PARTIE 3 : ETUDE DANS LA BASE DE DONNEES VIGIBASE.....	60
I.	INTRODUCTION	60
II.	OBJECTIF	60
III.	METHODE.....	60
A.	Source de données	60
B.	Période étudiée	61
C.	Population étudiée	61
D.	Recueil des données	61
IV.	RESULTATS	62
A.	Notifications d'effets indésirables.....	62
1.	Période de notification des effets indésirables.....	62
2.	Origine géographique des effets indésirables.....	63
3.	Déclarants des effets indésirables.....	64
4.	Age des patients	65
B.	Effets indésirables	65
1.	Types d'effets indésirables.....	65
2.	Evolution	66
3.	Gravité.....	67

4.	Délai de détection.....	68
C.	Médicaments	68
1.	Nombre de médicaments	68
2.	Médicaments par classes ATC	69
3.	Médicaments par sous classes ATC	71
a.	Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles	71
a.a.	Médicaments urologiques.....	72
a.b.	Hormones sexuelles et modulateurs du système génital	72
b.	Médicaments du système nerveux.....	73
b.a.	Psychoanaleptiques	74
b.b.	Psycholeptiques.....	74
b.c.	Anti-épileptiques.....	75
b.d.	Analgésiques.....	75
c.	Médicaments de dermatologie	76
d.	Médicaments du système cardio-vasculaire.....	76
e.	Médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulants.....	77
e.a.	Immunosuppresseurs	78
e.b.	Médicaments antinéoplasiques.....	79
f.	Médicaments du système digestif et métabolisme.....	80
f.a.	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	81
f.b.	Préparations stomatologiques	81
f.c.	Médicaments des troubles liés à l'acidité	82
4.	Médicaments par DCI	83
V.	DISCUSSION.....	85
	CONCLUSION	92
	BIBLIOGRAPHIE	93
	ANNEXES	102
	Annexe 1 : Définitions	102
	Annexe 2 : Classement des médicaments imputés par ordre alphabétique.....	103
	Annexe 3 : Classement des médicaments par nombre de citations	111

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau comparatif d'un spermogramme normal ou pathologique en fonction des critères de l'OMS 2010	21
Tableau 2 : Nombres et pourcentages de citations des médicaments par classe ATC	69
Tableau 3 : Classement des médicaments les plus souvent impliqués dans les infertilités masculines.....	83

Liste des figures

Figure 1 : Régulation endocrine de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.....	11
Figure 2 : Morphologie du testicule	13
Figure 3 : Organes génitaux masculins	13
Figure 4 : Le spermatozoïde.....	21
Figure 5 : Nombre de déclarations en fonction des années	62
Figure 6 : Taux de déclarations par continent	63
Figure 7 : Nombre de déclarations par pays	64
Figure 8 : Qualification des déclarants d'effets indésirables.....	64
Figure 9 : Répartition de la population par tranche d'âge	65
Figure 10 : Catégories d'effets indésirables déclarés	66
Figure 11 : Evolution des effets indésirables déclarés	66
Figure 12 : Gravité des effets indésirables déclarés	67
Figure 13 : Critères de gravité des effets indésirables	67
Figure 14 : Délai de détection de l'effet indésirable	68
Figure 15 : Proportion de médicaments retrouvés selon le 1er niveau de classification ATC .	70
Figure 16 : Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles	71
Figure 17 : Médicaments du système nerveux	73
Figure 18 : Médicaments psycholeptiques	74
Figure 19 : Anti-épileptiques	75
Figure 20 : Analgésiques	76
Figure 21 : Médicaments du système cardio-vasculaire	77
Figure 22 : Médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulants	78
Figure 23 : Médicaments immunosuppresseurs	79
Figure 25 : Agents antinéoplasiques	80
Figure 26 : Médicaments des voies digestives et métabolisme	81
Figure 27 : Médicaments de l'ulcère et du reflux	82

Table des abréviations

ABCD	Agénésie bilatérale des canaux déférents
ACAS	Anticorps anti-spermatozoïde
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARAI	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II
AZF	Azoospermia factor
DAZ	Delete in azoospermia
DHT	Dihydrotestostérone
FSH	Hormone folliculo-dépendante
GLP-1	Glucagon like peptide 1
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
GnRh	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
HSV	Herpès simplex virus
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
LH	Hormone lutéinisante
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDE5	Phosphodiesterase de type 5
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
SRY	Sex-determining region
TDF	Testis determining factor
TNFα	Facteur de nécrose tumorale α
VHB/C	Virus de l'hépatite B/C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité se définit par l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés (1).

Selon l'Enquête nationale périnatale réalisée en 2003 et l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (en 2007-2008), entre 18% et 24% des couples ne parviennent pas à avoir d'enfant, après 12 mois d'essais, sans contraception (2). C'est un réel problème de santé publique, puisqu'un couple sur six, consultera un spécialiste, pour des difficultés à concevoir (1).

Dans 20% des cas, l'infertilité est d'origine masculine et dans 40% des cas, elle est mixte (3). On retrouve de nombreuses étiologies : anatomiques, génétiques et environnementales. Néanmoins, près de la moitié des cas d'infertilité sont inexplicables.

Des médicaments comme les anticancéreux sont connus pour leurs effets délétères sur la fertilité masculine. Pour d'autres des données animales ou pharmacodynamiques sont disponibles, montrant parfois des effets délétères sur la fertilité masculine, mais peu d'études existent dans l'espèce humaine.

De ce fait, une première étude a été réalisée en 2005 dans le service de Pharmacologie Clinique de Toulouse par Marquier et al (4), comparant les médicaments consommés par des hommes fertiles à ceux consommés par des hommes consultant pour infertilité. Cette étude qui avait retrouvé des liens entre infertilité masculine et certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluait toutefois un nombre de sujets insuffisants pour conclure. Nous avons donc envisagé de faire une deuxième étude à partir de la base de données VIGIBASE pour connaître les médicaments les plus souvent impliqués dans les infertilités masculines notifiées et enregistrées dans la base mondiale de Pharmacovigilance.

Dans sa thèse, Benoît Marquier avait présenté, dans une première partie, les données animales sur infertilité masculine et médicaments. Après un rappel physiopathologique, nous avons donc choisi de faire un point, dans une deuxième partie, sur les données bibliographiques actuelles, dans l'espèce humaine. Dans la troisième partie de ce document, nous présentons l'étude réalisée dans la base de données VIGIBASE.

PARTIE 1
PHYSIOPATHOLOGIE

PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE

I. RAPPEL SUR LA SPERMATOGENESE

Le testicule ou gonade masculine a deux fonctions principales : une fonction endocrine et une exocrine, contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire, plus particulièrement par les hormones gonadotropes FSH ou l'hormone folliculo-dépendante et l'hormone lutéinisante ou LH, elles-mêmes régulées par la GnRh (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)(5).

L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la GnRh qui permet la synthèse de LH et FSH par l'hypophyse. La LH active les cellules de Leydig permettant la production de testostérone et la FSH agit sur les cellules de Sertoli, pour produire l'ABP (ou protéine de liaison aux androgènes). Cette protéine de liaison permet de fixer la testostérone et la dihydrotestostérone au niveau des tubes séminifères, ce qui va permettre d'augmenter leurs concentrations. De plus, la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus afin de ralentir l'activité de l'axe gonadotrope et notamment de diminuer la sécrétion de testostérone.

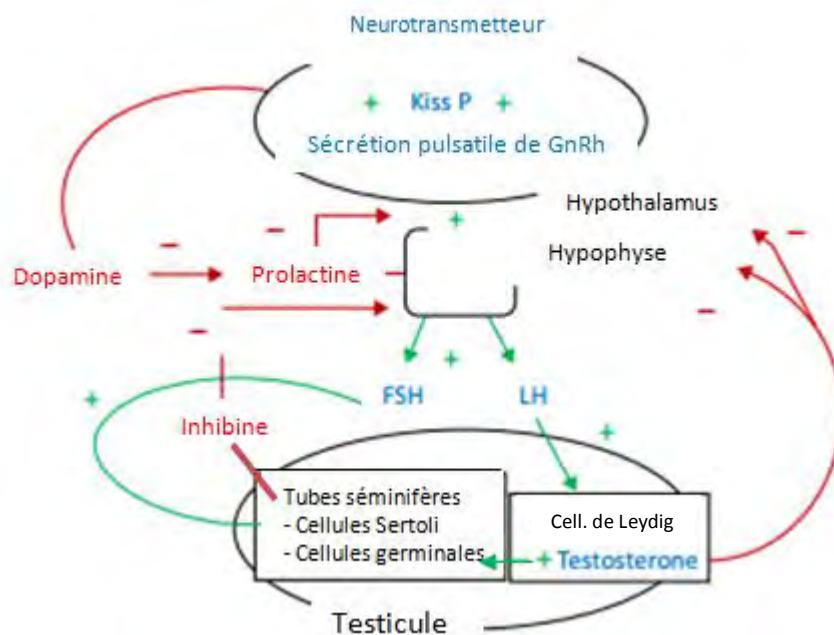


Figure 1 : Régulation endocrine de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique (6)

Fonction endocrine

La fonction endocrine ou stéroïdogénèse est le fait de deux types de cellules, les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli.

Les premières synthétisent les stéroïdes sexuels responsables de la masculinisation et du développement des organes androgéno-dépendants. Par leur activité 5- α -reductase, les cellules de Leydig transforment la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) et aromatisent la testostérone en 17 β -oestradiol, régulée par la sécrétion pulsatile de LH. La DHT se lie ensuite aux récepteurs aux androgènes avec une affinité supérieure à la testostérone, permettant la régulation de la spermatogénèse.

Les cellules de Sertoli ont de nombreux rôles dont la synthèse du plasma séminal primitif, une activité paracrine sur les cellules de Leydig et un rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire (1). Les cellules de Sertoli sécrètent aussi une hormone appelée inhibine, exerçant une action régulatrice sur l'hypophyse et la sécrétion de FSH.

La glande pituitaire ou hypophyse sécrète une hormone : la prolactine ayant un rôle de stimulation de la lactation. Elle se trouve donc normalement en très faible quantité chez l'homme et la femme en dehors de la grossesse. La prolactine est fortement régulée par la dopamine, elle agit de façon négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et la sécrétion de LH et FSH et donc sur la production de testostérone. Chez l'homme une hyperprolactinémie est responsable d'hypogonadisme donc d'une baisse de libido, d'impuissance voire d'infertilité.

Fonction exocrine

La fonction exocrine des testicules est représentée par la spermatogénèse c'est-à-dire la production de spermatozoïdes matures à partir de spermatogonies. C'est un processus lent d'environ 74 jours. Elle se produit de façon continue chez l'homme adulte, dans les testicules et plus particulièrement dans les tubes séminifères (1).

Le testicule peut se diviser en deux parties, le compartiment tubulaire composé de cellules de Sertoli et de cellules germinales et le compartiment interstitiel, entre les tubules séminifères, où se trouvent les cellules de Leydig. La spermatogénèse se déroule dans les

tubules séminifères en plusieurs étapes : multiplication, maturation puis différenciation sont nécessaires pour produire des spermatozoïdes matures.

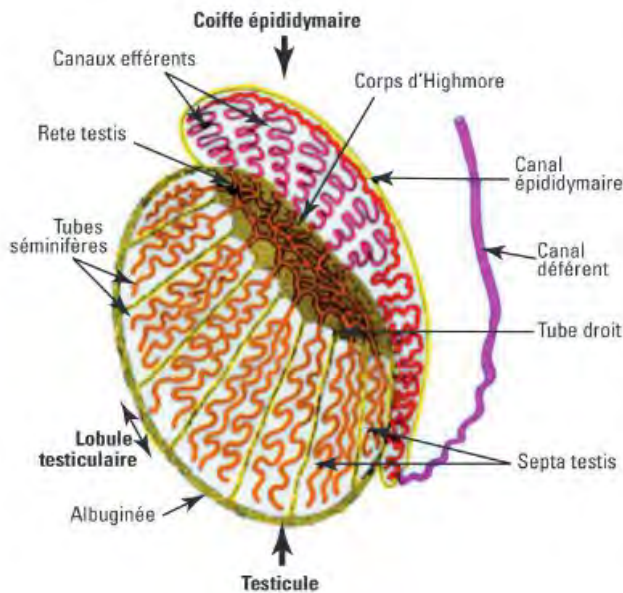


Figure 2 : Morphologie du testicule

Une fois formés, les spermatozoïdes sont acheminés dans l'épididyme par le rete testis, puis passent dans les canaux efférents pour rejoindre le canal épидидymaire. Ils acquièrent leur mobilité et leur capacité de fécondation tout au long de ce trajet. Ils sont stockés dans l'épididyme puis sont libérés dans le canal déférent pour rejoindre le canal éjaculateur (figure 2 et 3).

Le sperme est un mélange de cette suspension concentrée en spermatozoïdes, diluée dans les sécrétions des organes accessoires : la prostate, les vésicules séminales et des glandes annexes (glandes de Cowpers, glandes de Littré et glandes de Tyson)(7).

L'infertilité masculine définie comme étant l'incapacité pour un homme de procréer est le plus souvent due à une altération des spermatozoïdes mais de nombreuses autres causes peuvent en être responsables (8).

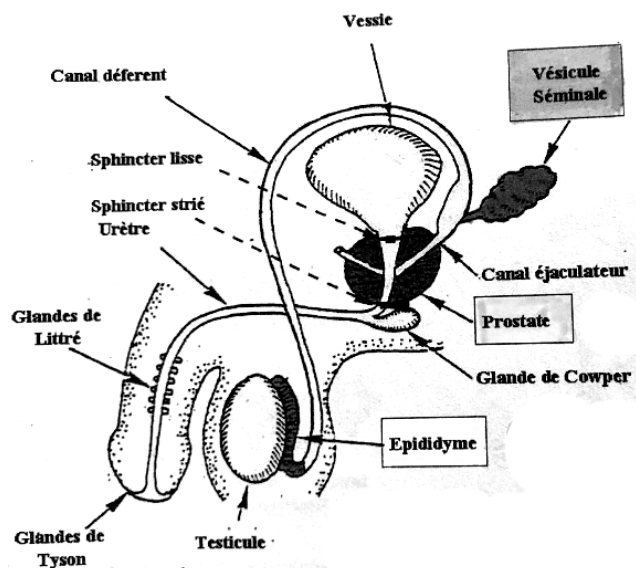


Figure 3 : Organes génitaux masculins

II. CAUSES D'INFERTILITE MASCULINE

Les infertilités masculines ont différentes causes. Elles peuvent être pré-testiculaires (hypogonadisme hypogonadotrope), post-testiculaires (le plus souvent un obstacle empêchant l'évacuation des spermatozoïdes en dehors du testicule), ou être le résultat d'une maladie testiculaire ou d'un trouble érectile ou éjaculatoire. Dans certains cas, aucune cause anatomique n'est retrouvée, on parle alors d'infertilité idiopathique (5).

1. Les causes pré-testiculaires

Les causes d'infertilités pré-testiculaires sont majoritairement liées à un hypogonadisme hypogonadotrope, c'est-à-dire une diminution de la synthèse des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropes LH et FSH (9). Cette diminution de synthèse des hormones sexuelles entraîne une altération de la production de spermatozoïdes (9). Un hypogonadisme hypogonadotrope doit être évoqué devant une azoospermie ou une oligospermie (annexe 1) (5)(9). Il existe plusieurs étiologies d'hypogonadisme hypogonadotrope comme des mutations de gènes responsables de la stimulation de l'axe gonadique, l'adénome à prolactine, certains médicaments ou produits comme les anabolisants parfois utilisés par les sportifs (11).

2. Les causes testiculaires

Les causes testiculaires sont les plus fréquentes et associent une atteinte qualitative et quantitative des spermatozoïdes. L'origine des modifications peut être chromosomique, lésionnelle, infectieuse ou endocrinienne (1)(12).

Causes chromosomiques

Parmi les causes chromosomiques on retrouve le syndrome de Klinefelter, aneuploïdie caractérisée par un chromosome sexuel X supplémentaire. Ce syndrome entraîne une augmentation des taux de gonadotrophines donc un taux de testostérone faible (13), un développement insuffisant du pénis et du scrotum, une descente incomplète des testicules ainsi qu'une azoospermie ou une oligospermie sévère (14). Près de 11% des hommes présentant une azoospermie souffrent d'un syndrome de Klinefelter (13).

L'infertilité est en partie expliquée par le chromosome X surnuméraire qui entraîne une apoptose et une altération du renouvellement des spermatogonies (5).

On distingue aussi des lésions génétiques dont les micro-délétions du chromosome Y, seconde cause génétique responsable d'infertilité masculine (15). Une micro-délétion au niveau du bras long du chromosome Y, où se situe la région AZF (facteur d'azoospermie), est à l'origine d'une azoospermie ou d'une oligospermie (5). La région AZF peut être divisée en 3 locus : AZFa, b et c, contenant de nombreux gènes impliqués dans la spermatogénèse. Les délétions les plus fréquentes concernent le locus AZFc, codant pour le gène DAZ (Delete in AZoospermia) (5). Cependant aucune corrélation claire n'existe entre la localisation de la délétion et le phénotype clinique (12).

D'après l'étude réalisée par Foresta et al. en 2001 chez 185 patients stériles, les délétions du chromosome Y entraînent fréquemment une azoospermie (84,3%), une oligospermie sévère (14,1%) ou une oligospermie modérée (1,6%). Ces micro-délétions sont à l'origine d'une perte importante des cellules de la lignée germinale (12).

Le chromosome Y est responsable de la formation des testicules et de la spermatogénèse, grâce au gène SRY (sex-determining region Y ou région déterminant le sexe), qui est un facteur de détermination testiculaire (TDF) (16). En effet on observe un inversement du phénotype et une infertilité chez les femmes dont le caryotype est 46,XY (délétion du gène SRY) ou chez des hommes au caryotype 46,XX (présence d'un fragment Y par duplication du gène SRY sur le chromosome X paternel) (17)(18)(19).

Des mutations sur d'autres gènes comme le SRD5A2 qui code pour la 5- α -réductase peuvent entraîner des troubles du développement sexuel et une insensibilité aux androgènes. Le déficit en 5- α -réductase est un trouble autosomique récessif, empêchant la conversion de la testostérone en DHT. Les hommes atteints de cette pathologie ont des organes externes incomplètement virilisés, des anomalies au niveau des vésicules séminales et de la prostate, entraînant une infertilité (20).

Lésions testiculaires

Les lésions testiculaires font partie des causes d'infertilité masculine acquise. On recense des lésions congénitales comme la cryptorchidie ou les dysgénésies gonadiques. La cryptorchidie est une malformation due à un défaut de migration du testicule de l'abdomen dans la bourse durant la vie fœtale (20). La descente du testicule est régulée par une protéine appelée insulin-like 3 (INSL3), analogue de l'insuline, qui est sécrétée par les cellules de Leydig lors de la vie fœtale (21). Une mutation de cette protéine ou de son récepteur LGR8, récepteur couplé à une protéine G, engendre une cryptorchidie. Cependant les patients atteints de cryptorchidie n'ont pas obligatoirement une mutation d'INSL3. Il semble que de nombreuses étiologies peuvent être retrouvées : des mutations sur des gènes codant des hormones importantes pour la spermatogénèse, des anomalies cytogénétiques et des causes environnementales. Des études étiologiques sont en cours, puisqu'il semble que la cause de cryptorchidie reste inconnue pour de nombreux patients (22)(21). Les garçons atteints de cette malformation, naissent avec un nombre de cellules germinales réduit, ce qui entraîne un risque d'infertilité ultérieur. D'après l'étude rétrospective de cohorte de Cortes et al. en 2001, les hommes atteints de cryptorchidie unilatérale ont un risque de stérilité de 10%, c'est pourquoi une chirurgie réparatrice est recommandée le plus tôt possible (23).

Infertilités immunologiques ou auto-immunes

Il existe une infertilité immunologique ou infertilité auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS) (24). Dans les circonstances normales les antigènes des spermatozoïdes ne déclenchent pas de réaction immunitaire, puisque ceux-ci sont séparés du système immunitaire par la barrière hémato-testiculaire (25). La physiopathologie est encore peu connue cependant plusieurs étiologies semblent émerger : une brèche dans la barrière hémato-testiculaire, une intervention chirurgicale, une tumeur testiculaire, la varicocèle (dilatation des veines du cordon spermatique (26)), la cryptorchidie ou l'orchidopexie (traitement chirurgical permettant de fixer le testicule à l'intérieur du scrotum (27)). Ces ACAS vont entraîner une agglutination des spermatozoïdes, une diminution de leur mobilité, un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes conduisant à leur cytolysse et une inhibition du pouvoir fécondant (24).

Lésions acquises

De nombreuses lésions acquises sont responsables d'infertilité chez l'homme. Il est possible qu'une infertilité puisse apparaître suite à des lésions traumatiques et/ou ischémiques lors d'une torsion du cordon spermatique, d'une chirurgie ou d'un cancer. Le testicule est un organe sensible à l'hyperthermie, les rayonnements ionisants (radiothérapie), les toxiques (chimiothérapie, médicaments) ainsi qu'à des pathologies comme les oreillons ou les orchites infectieuses (1)(5).

3. Les causes post-testiculaires

Les causes post-testiculaires sont principalement liées à une obstruction au niveau des voies génitales. L'obstruction peut être liée à une anomalie congénitale, une infection, un traumatisme et même un acte chirurgical : la vasectomie, qui consiste à ligaturer volontairement les déférents pour une action contraceptive. Tout le cheminement des spermatozoïdes de la lumière des tubes séminifères aux canaux éjaculateurs peut être le lieu d'un obstacle (5).

Causes malformatives

Les causes malformatives sont rares, mais cependant on peut observer dans de rares cas d'infertilité une absence de canaux déférents ou une agénésie bilatérale congénitale des déférents (ABCD)(28). L'ABCD est une maladie génétique autosomique récessive, liée à des mutations du gène CFTR, régulateur de conductivité transmembranaire, responsable aussi de la mucoviscidose (5). Cette anomalie peut conduire à une azoospermie obstructive non résolutive chirurgicalement, associée à un faible volume de sperme, un pH inférieur à 7,2 et un taux de fructose diminué (29). Des anomalies des canaux éjaculateurs sont aussi responsables d'infertilité mais de façon plus sporadique, avec un tableau clinique semblable à l'ABCD mais avec présence des canaux déférents (30).

Obstructions acquises

Des obstructions acquises peuvent aussi être responsables d'infertilité masculine. Elles sont d'origine tumorales, infectieuses ou iatrogènes/chirurgicales (1)(5). En effet, les interventions chirurgicales au niveau du pelvis ou des bourses sont un facteur de risque

d'infertilité masculine (31). Parmi les causes infectieuses, les urétrites et épидидymites altèrent la fertilité masculine avec des perturbations plus ou moins transitoires du spermogramme. L'épididymite peut être le résultat d'infections sexuellement transmissibles (gonocoque, mycoplasme, *Trichomonas* ou *Chlamydia*) ainsi que de prostatite aiguë bactérienne à *Escherichia Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ou *Pseudomonas* (32)(33).

4. Autres causes

Parallèlement à ces causes pré-testiculaires, testiculaires et post-testiculaires, des troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels peuvent entraîner une incapacité à féconder (1). On retrouve principalement les insuffisances érectiles, l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde : émission de sperme dans la vessie et non par le méat urétral. Les dysfonctions érectiles étant des causes mécaniques réversibles et non un réel problème d'infertilité, nous ne développerons pas ces troubles dans notre travail de thèse.

Les causes d'infertilité étant variées, il est nécessaire de réaliser un bilan complet pour établir un diagnostic précis et trouver la meilleure prise en charge possible au désir de paternité. Néanmoins pour une part non négligeable de patients infertiles, aucune étiologie n'est retrouvée. On parle alors d'infertilité masculine idiopathique (5).

III. DIAGNOSTIC

1. L'anamnèse

Le diagnostic d'une infertilité masculine repose sur différents examens. Dans un premier temps, l'anamnèse du patient est primordiale. Il est nécessaire de recueillir des informations sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, sur les habitudes sexuelles et l'histoire de l'infertilité (5)(8). Les facteurs de risque d'infertilité doivent être recherchés : l'âge du patient, l'exposition active et passive au tabac, la profession.. (34).

En effet, d'après une publication d'Hassan & Killick de 2003, l'âge de l'homme influe sur le délai nécessaire à concevoir. Alors que celui-ci est d'environ 6 mois pour un homme âgé de 20 à 24 ans, ce délai est multiplié par quatre après l'âge de 45 ans. Le risque d'infertilité est quant à lui, doublé, par rapport aux hommes de 25 ans. L'âge de l'homme influencerait de façon négative la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes (35).

De même le tabac a un effet néfaste sur la spermatogénèse. Il modifie aussi la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes causant probablement une diminution du pouvoir fécondant de ceux-ci (34). Un certain nombre de composants présents dans la cigarette entraîneraient une tératospermie plus importante que chez les non-fumeurs, associée à une augmentation du risque de dommage de l'ADN lié au stress oxydatif produit par la fumée de cigarette (36).

Des études ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de la température sur la fertilité masculine. Une diminution de la motilité et des modifications de la morphologie des spermatozoïdes ont été constatées à la suite d'un évènement fébrile (varicelle, pneumonie). Cet effet est réversible 4 semaines après la fin de cet épisode. Une augmentation de 30 à 50% du nombre de spermatozoïdes anormaux a été diagnostiquée lors d'hyperthermie scrotale expérimentale. L'hyperthermie scrotale est la cause la plus connue d'infertilité chez les chauffeurs routiers, en raison d'une position assise prolongée (37). La température agirait sur le remodelage de la tête du spermatozoïde et sur le transit épидидymal. Il est donc recommandé d'éviter toutes sources de chaleur, les positions assises trop longues et les vêtements trop serrés en cas de désir de procréation.

L'exposition aux pesticides a aussi un impact majeur sur le système reproducteur. Plusieurs études réalisées au niveau international ont montré des dysfonctions endocrines avec une réduction de la qualité du sperme chez les agriculteurs utilisant des pesticides. Une grande majorité de pesticides contiennent des organophosphorés qui affectent la fertilité masculine en diminuant la densité, la mobilité, la viabilité des spermatozoïdes et induisant même des dommages sur l'ADN (38).

Il est donc essentiel de détecter ces facteurs potentiellement modifiables en cas d'infertilité chez un patient.

2. L'examen clinique

Un examen clinique, physique et approfondi doit être réalisé pour écarter les anomalies morphologiques des organes génitaux (5). Une éventuelle gynécomastie doit être recherchée ainsi qu'une diminution de la pilosité. Une exploration des organes génitaux externes et du volume testiculaire doit également être faite par palpation (estimation du

volume et de la consistance des bourses, de la taille de la verge et de la présence éventuelle de cicatrice pouvant évoquer une chirurgie) (39). Une échographie du scrotum et des organes génitaux internes doit être réalisée par un médecin spécialiste, pour rechercher la présence des canaux déférents et de potentielles anomalies (5). En fonction des cas, un toucher rectal peut être recommandé pour évaluer l'état de la prostate et des vésicules séminales (39). Des examens complémentaires doivent être systématiquement effectués pour un diagnostic plus précis.

3. Spermogramme, spermocytogramme et spermoculture

Le spermogramme est un examen clé, non invasif, qui permet d'analyser le sperme d'un homme. Il est obligatoire pour poser le diagnostic d'infertilité dans un couple, bien que la sensibilité de ce test reste limitée (8). Cet examen nécessite une abstinence sexuelle d'au moins 3-4 jours, puis le sperme est récolté par masturbation, dans un laboratoire accrédité dans la spermologie (40).

Plusieurs paramètres sont mesurés : le volume de sperme, le pH, la concentration en spermatozoïdes, leur mobilité, leur morphologie, leur vitalité, les agglutinats possibles et la présence éventuelle de leucocytes (20)(7). Les normes d'un spermogramme sont établies par l'OMS et sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Tableau comparatif d'un spermogramme normal ou pathologique en fonction des critères de l'OMS 2010

	Spermogramme normal	Spermogramme pathologique
Volume de sperme	2-6mL	<2 mL : hypospermie >6 mL : hyperspermie
Temps de liquéfaction (à température ambiante)	15-60 min	>60 min
Aspect	Blanchâtre ou lactescent	Jaunâtre ou hémorragique
pH	7,2 – 7,8	>7,8 : inflammation du sperme <7,2 : prédominance de liquide prostatique
Numération des spermatozoïdes	$\geq 20 \times 10^6/\text{mL}$	0 : azoospermie < $20 \times 10^6/\text{mL}$: oligozoospermie > $200 \times 10^6/\text{mL}$: polyzoospermie
Mobilité	$\geq 50\%$	< 50% : asthénozoospermie
Morphologie normale	$\geq 50\%$	< 50% : tératospermie
Vitalité	$\geq 58\%$	< 42% : nécrozoospermie
Leucocytes	< $1 \times 10^6/\text{L}$	> $1 \times 10^6/\text{L}$
Agglutinats	Absent	Présent : infection ?

Au moins deux spermogrammes sont nécessaires pour orienter vers un diagnostic. Un autre examen est systématiquement demandé, le spermocytogramme : un frottis d'une goutte de sperme est réalisé permettant l'analyse morphologique des spermatozoïdes et un descriptif des gamètes morphologiquement normaux (41).

Un spermatozoïde mesure $4,75 \pm 0,28 \mu\text{m}$ de longueur et $3,28 \pm 0,20 \mu\text{m}$ de largeur (42). Il est composé d'une tête, d'un col ou d'un cou, d'une pièce intermédiaire et d'une queue (7)(figure 4).

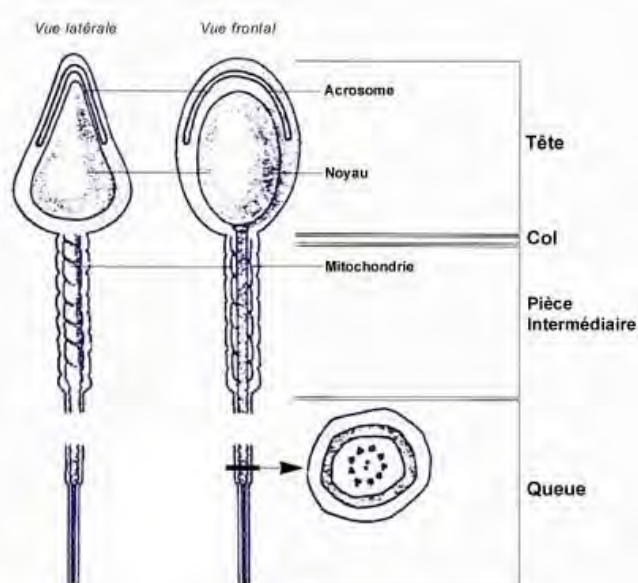


Figure 4 : Le spermatozoïde

Un spermatozoïde normal a une tête ovale, lisse et symétrique, légèrement allongée, renfermant un noyau composé d'ADN condensé et d'une région acrosomique contenant les enzymes nécessaires à la fécondation de l'ovocyte féminin (40)(42).

De nombreuses malformations de la tête existent, parmi lesquelles, on distingue :

- Les têtes micro-céphaliques définies comme des têtes inférieures à 3,5 μm de longueur et 2,5 μm de largeur, associées à des anomalies de l'acrosome.
- Les têtes macro-céphaliques sont de grandes têtes irrégulières, présentant des anomalies de l'acrosome et de la pièce intermédiaire associées à de multiples flagelles.
- Le syndrome de globozoospermie total ou spermatozoïde à tête ronde, qui est un syndrome rare, qui cumule plusieurs mécanismes défectueux au cours de la spermiogénèse.
- Les têtes minces ou têtes allongées, visibles dans des cas d'hyperthermie scrotale expérimentale ou de varicocèle. Cette malformation est souvent associée à des anomalies de l'insertion de la queue.
- Le syndrome de spermatozoïdes décapités ou « tête d'épingle » sont des spermatozoïdes sans tête avec défaut d'insertion de la pièce intermédiaire (37).

L'absence ou la malformation de l'acrosome empêche la pénétration de la zone pellucide de l'ovocyte et entraîne donc une infertilité par incapacité de fécondation de l'ovule.

La pièce intermédiaire est mince et régulière. Elle possède de nombreuses mitochondries également appelées gaine mitochondriale, correspondant au centre énergétique nécessaire au mouvement du spermatozoïde (7).

Le flagelle est l'organe qui assure la mobilité du spermatozoïde. Il est composé de microtubules qui s'associent pour former une structure appelée axonème. L'axonème assure le mouvement de fibres denses permettant la rigidité élastique du flagelle, le tout entouré d'une gaine fibreuse indispensable à la propulsion. Les anomalies au niveau du flagelle conduisent systématiquement à l'asthénospermie. On retrouve diverses malformations :

flagelle absent, court, angulaire ou irrégulier éventuellement associées à des anomalies de la tête du spermatozoïde (37).

Dans certains cas, une spermoculture ou examen bactériologique du sperme peut être envisagé. Cet examen consiste à mettre en culture du sperme dans différents milieux de culture et ainsi permettre l'identification d'éventuelles bactéries infectant le sperme. L'identification des bactéries se fait en fonction de la morphologie, de la coloration et de l'aspect des cultures (43).

4. Explorations endocriniennes

En fonction des résultats des examens cités précédemment, des examens complémentaires peuvent être réalisés, en particulier une évaluation endocrinienne, c'est-à-dire un dosage de la testostérone totale circulante, de la FSH et de la LH (5)(44)(45). Cette exploration permet dans un premier temps d'évaluer l'origine testiculaire ou non de l'atteinte et de dépister les hypogonadismes hypogonadotropes. Un taux de testostérone bas doit être complété par un dosage de la testostérone libre, de FSH, de LH et de prolactine (46). Le dosage de la FSH permet de différencier les azoospermies excrétoires et sécrétoires (44).

Si le taux de FSH est normal, on peut écarter le diagnostic d'infertilité pré-testiculaire et se concentrer sur les azoospermies excrétoires, par obstacle sur les voies génitales. Si le taux de FSH est augmenté, on peut suspecter une azoospermie sécrétoire d'origine périphérique (c'est-à-dire une diminution de la spermatogénèse au niveau des testicules associée à une diminution du taux de testostérone) (46). A contrario, si le taux de FSH est effondré, une azoospermie sécrétoire d'origine centrale (hypogonadisme hypogonadotrope) est à suspecter. Dans ces cas-là, la FSH, la LH et la testostérone sont diminuées (44).

Un diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope doit être complété par un dosage de la prolactine, hormone sécrétée par l'hypophyse. Ce dosage est nécessaire pour évaluer la sécrétion de testostérone et la présence d'un éventuel adénome hypophysaire (47)(48). D'après l'étude de Trouillas et al, une augmentation du taux de prolactine chez l'homme est responsable dans la majorité des cas, d'une baisse de libido, d'une impuissance, d'une gynécomastie ou d'une infertilité (49).

Un dosage de l'inhibine B peut aussi être effectué pour permettre d'évaluer la fonction exocrine testiculaire et le déroulement de la spermatogénèse (39). L'inhibine est une hormone sécrétée par les cellules de Sertoli exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH. Son taux est lié à la concentration et à la mobilité des spermatozoïdes éjaculés ainsi qu'au volume testiculaire. Elle est donc un reflet direct de la spermatogénèse (46)(50).

5. Analyse génétique

Une exploration génétique est réalisée en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope ou si le patient présente des signes d'atteinte congénitale : absence de développement pubertaire, micro-pénis et cryptorchidie (5). Un caryotype met en avant les anomalies chromosomiques présentes chez 7% des patients infertiles. Il est proposé chez certains patients présentant un spermogramme anormal, une azoospermie non obstructive, une oligospermie sévère ou chez les personnes ayant des antécédents familiaux d'infertilité (45). Diverses mutations sont recherchées telles que les mutations du gène CFTR responsables de l'agénésie bilatérale des canaux déférents, les micro-délétions du chromosome Y causant des azoospermies et des oligospermies, ainsi que les anomalies des gonosomes ou autosomes comme le syndrome de Klinefelter (5)(45).

6. Exploration invasive

Une exploration invasive est parfois réalisée après concertation d'une équipe pluridisciplinaire. Cette exploration n'est réalisée que pour des patients atteints d'azoospermie, principalement sécrétoire ou non obstructive (51). Elle comporte une biopsie des canaux déférents, de l'épididyme voire des testicules, permettant notamment de détecter des néoplasies (52). Une déférentographie, examen radiologique consistant à opacifier le canal déférent avec un produit de contraste, permet d'apprécier la morphologie de l'appareil génital interne et le parcours du liquide séminal, chez l'homme azoospermique (45). Cependant ces explorations ne sont pas sans risque, le patient doit donc être informé des risques d'échec de l'intervention et des complications possibles : hématomes, infections, atteintes vasculaires entraînant une raréfaction des cellules de Leydig et de Sertoli (51).

Les infertilités masculines idiopathiques, c'est-à-dire sans cause connue, concernent approximativement 40% des infertilités masculines. Le diagnostic est établi chez des hommes dont la fonction gonadotrope est normale, chez des patients où il n'y a pas d'obstacle des voies excrétrices et pas d'anomalies génétiques (44). Lorsque tous les diagnostics possibles cités ci-dessus ont été écartés, on parle d'infertilité masculine idiopathique. On peut alors se poser la question d'une étiologie environnementale ou encore médicamenteuse (44).

PARTIE 2
INFERTILITE MASCULINE ET
MEDICAMENTS :
DONNEES DE LA LITTERATURE

PARTIE 2 : INFERTILITE MASCULINE ET MEDICAMENTS : DONNEES DE LA LITTERATURE

Les infertilités masculines acquises portant atteintes à la morphologie, la mobilité ou au pouvoir fécondant des spermatozoïdes, peuvent être d'origine médicamenteuse (1). C'est pourquoi de plus en plus d'études sont réalisées afin d'évaluer l'impact des médicaments sur les paramètres spermatiques et leurs effets plus ou moins réversibles sur la fertilité (53). Nous décrivons donc dans ce chapitre les données humaines bibliographiques actuelles sur l'impact des médicaments (organisés par classe ATC) sur la fertilité masculine.

I. Voies digestives et métabolisme

1. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP inhibent l'activité de la pompe à protons H⁺/K⁺ ATPase des cellules pariétales gastriques. Leur inhibition est réversible, dose dépendante et permet d'augmenter le pH gastrique. Plusieurs études sur l'homme ont été réalisées pour évaluer l'effet des IPP sur la fertilité masculine.

Une étude randomisée en double aveugle, a évalué l'effet du lansoprazole à haute dose (60 mg par jour) versus placebo, pendant 8 semaines (*16 patients lansoprazole et 16 patients placebo*). Les taux de testostérone étaient stables dans les deux groupes et ne présentaient aucune différence significative. Cependant, les auteurs ont observé une augmentation du taux de LH dans le groupe lansoprazole après 8 semaines d'administration (54).

Une autre étude menée par Huijgen et al, a comparé l'exposition antérieure aux IPP chez un groupe d'hommes ayant un nombre total de spermatozoïdes mobiles faible et un groupe témoin dont le nombre de spermatozoïdes était normal. L'utilisation d'IPP sur une longue période était associée à une diminution du nombre total de spermatozoïdes. Les auteurs ont observé une diminution du nombre de spermatozoïdes mobiles et une diminution du volume d'éjaculat chez les patients traités par un IPP sur une période de 6 à 12 mois. Pour un traitement inférieur à 6 mois, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés. Sur le long terme, l'augmentation du pH

gastrique (baisse de l'acidité) diminuerait l'absorption de vitamine B et de micronutriments essentiels à la synthèse d'ADN et à la spermatogénèse (55).

Une étude épidémiologique rétrospective a été réalisée par Keihani et al. de 2003 à 2013. Au total 248 patients utilisant des IPP depuis plus de 3 mois ont été inclus dans l'étude et ont été comparé à 7698 hommes ne prenant aucun médicament sur cette même période. L'utilisation d'IPP n'a pas été associée à des effets néfastes sur la qualité du sperme (56).

L'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons ne semble pas affecter la spermatogénèse ni être une cause d'infertilité masculine sur une durée de traitement inférieure à 6 mois.

2. Antihistaminiques H2

Les antihistaminiques H2 indiqués dans le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien ont été étudiés par Banihani et al. Chez l'homme, l'utilisation de la cimétidine à une posologie élevée (1000 mg par jour) pendant 3 mois, a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes, sans atteinte de leur morphologie et de leur mobilité (57). Lors d'une utilisation prolongée de la cimétidine, des effets anti-androgènes à type de compétition avec la dihydrotestostérone ont été observés, entraînant une diminution de la production de spermatozoïdes (6). Ces effets sont réversibles après 3 mois d'arrêt.

3. Anti-inflammatoires intestinaux

Le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) est majoritairement représenté par la famille des acides 5-amino-salicyliques, anti-inflammatoires dont fait partie la sulfasalazine. Les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique peuvent être sujets à des infertilités, suite à la malabsorption causée par ces MICI ou aux effets de leur traitement (58). Des études ont révélé que l'administration de sulfasalazine modifiait qualitativement et quantitativement le sperme, de façon réversible et non dose-dépendante. Lors d'une étude réalisée par Riley et al, le sperme de 16 patients atteints de colite ulcéreuse a été examiné. L'analyse a montré 39,6% d'oligospermie, 41,7% de spermatozoïdes anormaux et 91,7% de spermatozoïdes à motilité réduite (59). Une autre étude a retrouvé des spermatozoïdes macrocéphales dans le sperme

de patients traités par sulfasalazine. Cependant l'effet de la sulfasalazine sur le sperme est réversible après l'arrêt du traitement ou lorsque celui-ci est switché par de la mésalazine (37)(58).

Néanmoins, un cas d'oligospermie réversible induit par la mésalazine chez un homme souffrant de MICI a été répertorié (6). Une étude rétrospective sur 1225 hommes infertiles a évoqué l'influence négative de la mésalazine : 7 patients avaient pris de la mésalazine et 6 d'entre eux ont vu leurs paramètres spermatiques s'améliorer à l'arrêt du traitement. Il est possible que l'amélioration de la maladie ait contribué à cet effet (60). La sulfasalazine ou la mésalazine ne doivent cependant pas être interrompues sans avis médical (58).

4. Médicaments du diabète

Une des complications du diabète est la perturbation du système reproducteur de l'homme et de la spermatogénèse (61). Il est donc difficile de dissocier les effets des médicaments de ceux liés à la pathologie elle-même. Pour le bon développement des cellules germinales, l'organisme a besoin d'énergie. L'apport énergétique se fait grâce au glucose absorbé via les transporteurs GLUT, puis transformé en lactate par la lactate déshydrogénase. Les cellules germinales ont besoin du lactate afin de réguler la spermatogénèse (62) (63). L'étude des spermatozoïdes chez les patients atteints de diabète a révélé des défauts structurels : fragmentation de l'ADN, motilité réduite, diminution de la capacité de fécondation (61).

Metformine

Le traitement de première intention du diabète de type 2 est la metformine, biguanide administrée par voie orale. Elle réduit la glycémie basale et postprandiale sans provoquer d'hypoglycémie et augmente la sensibilité à l'insuline, diminue la production hépatique de glucose et retarde son absorption intestinale.

Une étude a porté sur 45 patients atteints d'oligo-terato-asthénospermie avec un syndrome métabolique (hyperglycémie, hypertriglycéridémie, obésité abdominale et/ou hypertension artérielle) traités par metformine pendant 6 mois. Les patients souffrant de syndrome métabolique ont tendance à avoir un taux de testostérone total et libre diminué

ainsi qu'une augmentation du taux d'œstradiol. Dans cette étude, la metformine s'est révélée avoir une action bénéfique sur la spermatogénèse, en augmentant de façon statistiquement significative les taux de testostérone totale et libre et le taux de LH. De plus, une diminution de l'œstradiol a été observée, sans modification du taux de FSH. Les paramètres spermatiques : concentration, motilité et morphologie ont été significativement améliorés à l'exception du volume de sperme (64).

Des études plus approfondies sont nécessaires pour élucider le rôle exact de la metformine chez les hommes atteints d'oligo-terato-asthénozoospermie.

Liraglutide

Le liraglutide appartient à la famille des incrétinomimétiques. C'est un analogue du Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1), hormone de la satiété, administré par voie sous-cutanée (65).

Un cas rapporté d'effet néfaste de la liraglutide sur la fertilité masculine a été décrit en 2011, chez un homme de 35 ans ne présentant aucun antécédent personnel particulier ni d'antécédents familiaux de stérilité. En effet, suite à un désir de paternité, l'analyse du sperme en vue d'une insémination artificielle chez sa compagne, a révélé une concentration de sperme à $0,2 \times 10^6$ par mL (norme $\geq 20 \times 10^6$ /mL) et aucune motilité des spermatozoïdes alors que ceux-ci étaient normaux avant le début du traitement. Le patient n'a signalé aucun changement de style de vie, mis à part son traitement par liraglutide débuté 5 mois avant l'insémination. Plusieurs mois après l'arrêt du médicament, les spermogrammes réalisés ont été normaux (66).

II. Système cardiovasculaire

Les hommes atteints d'hypertension artérielle ont un risque augmenté d'anomalie des paramètres spermatiques par rapport aux hommes normotendus. En effet, des études ont démontré que les hommes hypertendus avaient un volume de sperme inférieur à la norme, une motilité et un nombre de spermatozoïdes diminué (67). Il semble que les dysfonctions érectiles soient un effet indésirable commun des antihypertenseurs, ce qui

impacte également la fertilité masculine (68). Les troubles de la fertilité peuvent donc venir de la pathologie en elle-même comme du traitement antihypertenseur.

1. Inhibiteurs des canaux calciques

Les inhibiteurs calciques sont des antihypertenseurs qui peuvent avoir un tropisme vasculaire ou cardiaque. Ils inhibent sélectivement les canaux calciques voltage-dépendants. Or les spermatozoïdes pour fertiliser l'ovocyte réalisent une réaction acrosomique qui dépend strictement du taux de calcium intracellulaire. Cette réaction est possible grâce aux canaux calciques CATSPER à la surface de la pièce principale du flagelle et est essentielle à la motilité du spermatozoïde et à la traversée de la zone pellucide de l'ovocyte. Les canaux calciques sous l'effet de la progestérone permettent l'entrée du calcium à l'intérieur du spermatozoïde (69). On peut donc supposer que les inhibiteurs calciques pourraient être impliqués dans l'infertilité masculine par blocage des canaux calciques (70).

Un cas d'infertilité masculine sous nifédipine a été publié en 1997. Un homme de 37 ans et sa femme ne parvenaient pas à avoir d'enfant sans cause identifiée. Toutes les tentatives de fécondation in vitro échouaient. Cet homme, traité par nifédipine depuis plus de 10 mois pour une hypertension artérielle, a pu procréer à l'arrêt du traitement antihypertenseur (71). D'autres publications ont aussi rapporté après arrêt des inhibiteurs calciques une restauration de la fertilité chez certains hommes (72).

L'afflux de calcium étant essentiel à une réaction acrosomale normale, on peut s'interroger sur un effet délétère des inhibiteurs calciques sur le processus de fertilisation.

2. Diurétiques

Diurétique épargneur de potassium : Spironolactone

La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium ainsi qu'un antagoniste de l'aldostérone. Elle agit au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur par un effet natriurétique.

C'est un inhibiteur compétitif des androgènes sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes. Elle déplace la dihydrotestostérone de son récepteur (72). De plus, la spironolactone inhibe le CYP 450 au niveau des surrénales et des testicules, impliqué dans la

synthèse de testostérone (6). Ce sont ses propriétés anti-androgéniques qui expliquent les effets indésirables de la spironolactone dont la gynécomastie, les dysfonctions érectiles et la baisse de la libido (6) (72). Des études ont montré que la spironolactone à 100 mg par jour, entraîne une diminution du taux de testostérone et une gynécomastie, réversibles à l'arrêt du traitement (73) (53).

Lors d'une étude comparative, 6 patients ont reçu de la spironolactone durant 4 à 13 mois contre 10 patients témoins. En plus de la gynécomastie observée chez les patients traités par spironolactone, le taux moyen de testostérone était significativement diminué et le taux d'oestradiol significativement augmenté. Ceci suggère l'effet de la spironolactone sur le métabolisme périphérique de la testostérone (73).

Les diurétiques thiazidiques comme tous les diurétiques, provoquent une hypovolémie donc une diminution des résistances vasculaires, ce qui peut entraîner une dysfonction érectile (74)(72).

3. Agents modifiants les lipides

Parmi les agents modifiants les lipides : les « statines », inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, sont les plus utilisés. Les statines empêchent la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate qui est l'étape indispensable à la synthèse du cholestérol. Cette classe de médicaments est indiquée dans le traitement des hypercholestérolémies mais aussi en prévention des risques cardiovasculaires d'origine athéroscléreuse.

Le rôle des statines sur les fonctions masculines gonadiques et sexuelles est à ce jour incertain. Les études publiées sont contradictoires ce qui empêche de conclure sur leur éventuel effet sur la fertilité masculine. Certaines études montrent que les statines à doses usuelles n'ont que peu d'effet sur les paramètres du sperme (6).

Le cholestérol est un précurseur indispensable à la synthèse des hormones stéroïdes. Les hypocholestérolémiants auraient donc théoriquement un impact sur la fonction sexuelle masculine. Cet effet est plus décrit avec la pravastatine et la simvastatine (6). Cependant, dans une étude les effets de l'atorvastatine administrée par voie orale pendant 5 mois ont été délétères sur la fertilité chez 17 hommes. Les paramètres spermatiques ont été évalués avant, pendant et après le traitement. Durant le traitement et 3 mois après, de nombreux

paramètres ont été modifiés : le nombre de spermatozoïdes a diminué de 31% et la vitalité a diminué de 9,5%. On remarque aussi de nombreuses anomalies au niveau de la tête et du cou du spermatozoïde (75).

III. Médicaments dermatologiques

Anti-acnéiques

a. Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne est un anti-acnéique à usage local ou systémique, dérivé de la vitamine A, présent naturellement dans l'organisme. Il est indiqué dans les stades sévères de l'acné et agit en diminuant l'activité, la différenciation et la prolifération des sébocytes et en stimulant l'apoptose conduisant à la normalisation de la kératinisation (53). L'isotrétinoïne est connue pour son effet tératogène, le contre-indiquant chez la femme enceinte et en âge de procréer sans contraception efficace. Les rétinoïdes sont regroupés en 5 isomères de l'acide rétinoïque agissant sur 3 types de récepteurs RAR α , β et γ , présents également dans les cellules de Sertoli et les cellules germinales en développement (76).

Les taux d'acide rétinoïque, l'analyse des paramètres du sperme et les taux sériques d'hormones sexuelles évalués chez 24 hommes âgés de 18 à 65 ans ont permis d'évaluer l'impact de l'acide rétinoïque sur la fertilité masculine. L'analyse a montré que 7 patients avaient un spermogramme anormal (concentration de sperme inférieure à 15 millions de spermatozoïdes, motilité inférieure à 50% ou spermatozoïdes de morphologie normale inférieure à 4%), tandis que 17 patients avaient un spermogramme normal. Il n'y a aucune différence significative des taux d'hormones sexuelles dans le sérum entre les deux groupes. Cependant le taux d'acide 13-*cis*-rétinoïque intra-testiculaire était plus faible chez les hommes dont le spermogramme était anormal. Le taux de l'acide *trans* rétinoïque était similaire dans les deux groupes (77).

La vitamine A est indispensable à la spermatogénèse, notamment à la différenciation des spermatogonies. C'est ainsi qu'une carence en vitamine A peut provoquer des changements de morphologie lors de la spermatogénèse (77).

Une étude sur 20 patients atteints d'acné conglobata, forme sévère et rare d'acné touchant principalement les jeunes hommes, traités par isotrétinoïne pendant 6 mois a mis en évidence une augmentation de la densité du sperme et de la motilité des spermatozoïdes dès le 4^{ème} mois de traitement (53).

Les études humaines sur rétinoïdes et fertilité masculine sont donc controversées. D'autres études sont nécessaires pour préciser les effets de ces médicaments sur la fertilité masculine.

b. Acitrétine

L'acitrétine, dérivé synthétique de l'acide rétinoïque, est un kératolytique qui stimule la différenciation cellulaire et la production de sébum. Ce médicament est indiqué dans le traitement des formes sévères de psoriasis et dans les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation. L'acitrétine est connue pour ses effets tératogènes de par son action sur la différenciation et la prolifération cellulaire. Un plan de prévention de grossesses a récemment été renforcé.

Une étude portant sur 10 patients traités par de l'acitrétine à dose thérapeutique pendant 3 mois, montre que l'acitrétine n'affecte ni la spermatogénèse, ni la motilité, ni la morphologie des spermatozoïdes (53).

De même aucune diminution du nombre de spermatozoïdes n'a été notée chez 28 hommes étudiés dont 19 étaient atteints de psoriasis, 4 de troubles de la kératinisation ainsi que 5 volontaires sains. L'administration d'acitrétine pendant 12 mois n'a affecté ni le nombre, ni la morphologie des spermatozoïdes (78).

IV. Système génito-urinaire et hormones sexuelles

1. Hormones sexuelles

Testostérone

La testostérone est une hormone appartenant à la famille des androgènes. Elle possède une activité androgénique permettant le développement des caractères sexuels et une activité anabolisante : croissance de la matrice osseuse et hypertrophie musculaire. La

testostérone est indiquée dans le traitement des hypogonadismes masculins avec déficit en testostérone confirmé cliniquement et biologiquement. L'administration de testostérone exogène a un impact important sur l'organisme puisqu'elle entraîne un rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire en diminuant les taux de LH et FSH, limitant la sécrétion de testostérone endogène. Cet effet s'observe le plus souvent avec la formulation intramusculaire plutôt qu'avec la forme topique (79).

Une étude rétrospective chez 1540 hommes traités par testostérone pour un hypogonadisme et consultant pour infertilité entre janvier 2005 et mars 2011 a été réalisée. Chez 28 hommes sur 39 ayant arrêté la prise de testostérone, la concentration en spermatozoïdes a pu ré-augmenter. Huit sont restés azoospermiques après l'arrêt du traitement et pour 3 la concentration en spermatozoïdes est restée inférieure à 0,1 million/mL. L'effet de la testostérone s'avère réversible en moyenne 7 mois après l'arrêt du traitement. Il semblerait que la durée de l'azoospermie soit corrélée à la durée de traitement par testostérone (80).

L'utilisation de testostérone exogène a un effet contraceptif hormonal masculin. En effet, l'utilisation seule de testostérone chez des hommes a permis d'engendrer une azoospermie chez 90% des hommes asiatiques et 60% des caucasiens étudiés (81).

Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse, exerçant une activité anti-androgénique grâce à l'inhibition compétitive de la liaison de la 5- α -dihydrotestostérone à son récepteur et une activité antigonadotrope diminuant la synthèse de testostérone. L'acétate de cyprotérone est indiqué dans le traitement palliatif des cancers de la prostate et dans les réductions des pulsions sexuelles dans les paraphilies.

Une étude prospective chez 25 volontaires exposés ou non à l'acétate de cyprotérone durant 16 semaines a montré une altération des paramètres spermatiques : concentration, motilité et morphologie. Un patient a même été diagnostiqué azoospermique. Ces effets sont réversibles 6 à 22 semaines après l'arrêt du traitement. Cependant si l'arrêt de la cyprotérone est impossible, il est envisageable d'effectuer une cryoconservation du sperme avant le début du traitement (6).

Agents anabolisants

La testostérone et ses dérivés peuvent aussi être utilisés comme stéroïdes anabolisants. Les androgènes ont pour rôle le développement des caractéristiques masculines secondaires lors de la puberté, la régulation de la maturation du sperme, de la fertilité masculine, de la libido et de la fonction sexuelle. Les stéroïdes anabolisants ont subi un changement structurel afin de maximiser les effets anabolisants et diminuer les effets androgéniques. L'utilisation à haute dose des stéroïdes augmente la concentration en testostérone et donc le taux d'aromatisation de testostérone en œstrogène. La modification du rapport œstrogène/progestérone en faveur des œstrogènes est responsable d'une gynécomastie, par stimulation de la prolifération du tissu mammaire. Leur utilisation abusive peut être responsable d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale et d'altération de la libido (82). Les stéroïdes anabolisants induisent aussi un rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire, entraînant un hypogonadisme hypogonadotrope et une possible infertilité par oligozoospermie ou azoospermie associées à des anomalies de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes (72).

Une étude sur 18 sportifs âgés de 24 à 48 ans consommant des stéroïdes anabolisants de façon volontaire a été publiée. Des échantillons de sperme ont été récupérés en fin d'utilisation des stéroïdes, puis 1 mois et demi et 6 mois après l'arrêt. Les auteurs ont recensé à la fin de la prise des stéroïdes en moyenne $33 \times 10^6 \pm 49 \times 10^6$ spermatozoïdes par mL de sperme, et un patient a été diagnostiqué azoospermique. Après 1 mois et demi, la concentration en spermatozoïdes était de $30 \times 10^6 \pm 42 \times 10^6$ par mL de sperme. Après 6 mois d'arrêt, le taux moyen de spermatozoïdes avait augmenté ($77 \times 10^6 \pm 70 \times 10^6$ par mL). Le taux d'HCG a été évalué révélant une corrélation positive avec le pourcentage de spermatozoïdes anormaux. L'utilisation d'anabolisant est donc responsable d'hypogonadisme hypogonadotrope et d'une sévère oligozoospermie réversible dans le temps (83).

Une autre étude sur 271 hommes sains fertiles a évalué l'impact d'une injection intramusculaire de testostérone par semaine sur la fertilité masculine. Après 6 mois de traitement, 65% des sujets étaient devenus azoospermiques. L'effet sur les paramètres spermatiques était généralement réversible en 3 à 12 mois après l'arrêt du traitement (6).

Les anabolisants inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire ce qui induit une azoospermie réversible et des risques d'infertilité au cours de leur utilisation.

2. Médicaments urologiques

Parmi les médicaments urologiques on retrouve les médicaments utilisés dans la prise en charge des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Le traitement de première intention est représenté par les alpha-bloquants. Les inhibiteurs de la 5- α -réductase sont quant à eux utilisés en deuxième intention.

a. Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

Alpha-bloquants

Les alpha-bloquants (alfuzosine, tamsulosine, silodosine..) sont des antagonistes des récepteurs α 1-adrénergiques. Le blocage de ces récepteurs inhibe l'innervation sympathique du muscle lisse de l'urètre, de la vessie et du tractus reproducteur masculin dont la prostate, ce qui augmente le débit urinaire et améliore le syndrome obstructif (79). Les troubles de l'éjaculation sont connus comme étant un effet indésirable de classe des alpha-bloquants.

Une étude a été réalisée sur 48 volontaires sains, durant 5 jours : un groupe a reçu 0,8 mg par jour de tamsulosine, un autre 10 mg par jour d'alfuzosine et un troisième groupe servant de témoin, un placebo. Le volume de sperme éjaculé et la concentration en sperme dans l'urine post-éjaculée ont été évalués. Les résultats ont révélé que la tamsulosine entraînait une diminution statistiquement significative du volume d'éjaculation chez 90% des sujets par rapport à l'alfuzosine ou au placebo, avec un taux d'anéjaculation d'environ 35%. Cette diminution du volume n'était pas associée à une éjaculation rétrograde (84). Cette différence entre les alpha-bloquants vient du fait que la tamsulosine a une affinité pour les récepteurs α 1A-adrénergiques alors que l'alfuzosine a la même affinité pour les différents sous-types de récepteurs α 1-adrénergiques (79).

Les spermogrammes réalisés lors d'études sur la tamsulosine ont mis en évidence une altération des paramètres du sperme : diminution de la concentration et du volume de sperme, diminution du nombre de spermatozoïdes normaux et de leur motilité (6) (79).

Une étude prospective et randomisée a été réalisée chez 100 patients âgés de 18 à 50 ans, divisés en 2 groupes : le premier recevant 0,4 mg de tamsulosine par jour et le deuxième 8 mg de silodosine par jour, durant 4 semaines. Dans le groupe silodosine, 2 patients ont présenté une éjaculation rétrograde. La silodosine semble relâcher les muscles lisses des voies urinaires inférieures et le tractus génital ce qui induirait une éjaculation rétrograde (85).

Les résumés des caractéristiques des produits indiquent des troubles de l'éjaculation (anéjaculation, éjaculation rétrograde..) pour la tamsulosine et la silodosine. Cependant, les études réalisées semblent n'impliquer que la silodosine dans les éjaculations rétrogrades (30). Il est difficile d'extrapoler ces données aux autres alpha-bloquants (alfuzosine, doxazosine et terazosine) puisqu'ils ont des affinités différentes pour les récepteurs α 1-adrénergiques conduisant à des effets différents sur les paramètres du sperme (79).

Inhibiteurs de la 5 α -réductase

Les inhibiteurs de la 5- α -réductase comme le finastéride ou le dutastéride sont indiqués dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ils inhibent de façon spécifique l'enzyme qui métabolise la testostérone en dihydrotestostérone. On peut donc supposer que la diminution du taux de dihydrotestostérone a un impact sur la fertilité masculine.

Une étude randomisée chez 181 hommes a évalué l'effet du finastéride 1 mg par jour versus placebo, pendant un an. L'analyse du sperme n'a révélé aucune différence significative chez 79 hommes traités par rapport au groupe placebo, concernant la concentration, la morphologie et la motilité des spermatozoïdes. Cependant, 2 hommes ont été diagnostiqués oligospermique ou azospermique sévère. Les paramètres spermatiques se sont améliorés 6 mois après l'arrêt du finastéride. Trois autres patients ont eu un spermogramme anormal avec une anomalie de la motilité et de la concentration, réversible 3-4 mois après la fin de l'étude (53).

Une diminution de la concentration en dihydrotestostérone peut avoir des effets indésirables sur les paramètres spermatiques et la fertilité masculine. Une étude comparative sur 99 hommes sains recevant soit du dutastéride, soit du finastéride, soit un

placebo une fois par jour pendant 1 an a permis d'évaluer l'impact des inhibiteurs de la 5- α -reductase sur la fertilité masculine. Il s'est avéré que leur utilisation a diminué significativement le nombre, la concentration et la motilité des spermatozoïdes sans effet sur leur morphologie. Ces effets ont été réversibles 3 à 4 mois après l'arrêt de ces médicaments (6).

b. Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection

Le sildénafil ou le tadalafil sont utilisés dans les troubles de l'érection. Ils permettent de rétablir la fonction érectile déficiente en augmentant le flux sanguin. Dans les conditions naturelles, l'érection est liée à la libération de monoxyde d'azote (NO) au niveau des corps caverneux, ce qui augmente l'activité de la guanylate cyclase et augmente la concentration en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc entraîne un relâchement musculaire favorisant l'afflux de sang. Le sildénafil ou le tadalafil sont des inhibiteurs spécifiques de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), enzyme qui dégrade spécifiquement le GMPc dans le corps caverneux. En inhibant cette enzyme, on rétablit un taux de GMPc et un afflux sanguin correct permettant une érection suite à une stimulation sexuelle (6).

Une étude en double aveugle contre placebo et avec tirage au sort, a évalué l'effet du sildénafil sur la fertilité masculine chez 17 volontaires sains âgés de 19 à 34 ans. Des spermogrammes ont été réalisés après une prise de 100 mg de sildénafil ou après une prise unique de placebo. Ces spermogrammes n'ont révélé aucune différence significative entre sildénafil et placebo en ce qui concerne la motilité, le nombre ou la densité de spermatozoïdes, le pourcentage de formes normales, le volume et la viscosité du sperme. L'utilisation d'une seule dose de sildénafil n'affecte donc pas la spermatogénèse (86).

Par ailleurs, des études controversées sur les inhibiteurs de la PDE5 montrent soit l'absence d'effet, soit une augmentation de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes à faible dose (87). Une étude révèle que l'administration de vardénafil augmente la fonction sécrétoire de la prostate et améliore la motilité des spermatozoïdes (88). Les auteurs évoquent même une éventuelle utilisation de ces médicaments dans le traitement des infertilités masculines (87) (88).

V. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ont une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ils sont indiqués dans des pathologies très variées (53). L'administration de glucocorticoïdes affecte l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique masculin. Les corticoïdes diminuent la synthèse et la libération de GnRh, ainsi que celle de LH et FSH au niveau de la glande pituitaire, inhibant la synthèse surrénalienne des androgènes (89)(90). Les glucocorticoïdes agissent en se liant aux récepteurs nucléaires spécifiques des stéroïdes. La présence de ces récepteurs dans les testicules suggère une influence des glucocorticoïdes sur la reproduction par inhibition de la production d'hormones ou de l'apoptose (89).

Dans la littérature, on retrouve peu de données humaines à ce sujet. Une étude cas témoin chez 70 hommes atteints de MICI, n'a pas retrouvé de corrélation entre stérilité masculine et utilisation de stéroïdes (58). D'autres études sont nécessaires afin de connaître plus précisément leur impact sur la fertilité masculine.

VI. Anti-infectieux généraux à usage systémique

1. Antibactériens

Un traitement antibiotique peut s'avérer nécessaire pour restaurer les paramètres normaux du sperme lors d'infections urogénitales. Cependant certains antibiotiques sont spermotoxiques. De nombreux antibiotiques altèrent la qualité du sperme in vitro mais les études in vivo chez l'homme sont quasiment inexistantes.

a. Tétracyclines

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la synthèse protéique des bactéries, en inhibant la sous unité 30S de leurs ribosomes (53).

Doxycycline

Une étude a évalué les effets de la doxycycline chez des patients dont le taux de leucocytes était compris entre 0,2 et 1×10^6 par mL de sperme. Un groupe de 32 patients

recevant un traitement par doxycycline 2 fois par jour pendant 3 semaines a été étudié et comparé à un groupe témoin de 27 patients. L'analyse du sperme a été réalisée 3 mois après la fin du traitement. L'administration de doxycycline a amélioré la leucospermie chez 56% des patients traités et n'a pas altéré les paramètres spermatiques (91).

b. Sulfamides

Cotrimoxazole

Le cotrimoxazole est un anti-infectieux, associant un sulfamide le sulfaméthoxazole et un inhibiteur de la dihydrofolate réductase la triméthoprime. Le cotrimoxazole a un effet bactéricide par inhibition de la synthèse d'acide folique.

Une étude a été réalisée chez 60 hommes entre 22 et 53 ans ayant une culture bactérienne positive de sperme et traités par cotrimoxazole. L'analyse du sperme avant et après traitement n'a révélé aucune différence significative des paramètres spermatiques mise à part une modification de la valeur du pH, une diminution des agglutinats présents dans le sperme et une amélioration du nombre de spermatozoïdes normaux (92). Des informations plus précises sont nécessaires pour vérifier l'effet du cotrimoxazole sur la fertilité masculine et vérifier les possibles effets indésirables observés in vitro et in vivo chez l'animal : diminution du nombre, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes (6).

c. Macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques, inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes. Ils ont une bonne diffusion dans la prostate et sont actifs contre *Chlamydia Trachomatis* et les bactéries à gram négatifs.

Azithromycine

Une étude a été réalisée chez 25 patients infertiles ayant une infection génitale asymptomatique par *Chlamydia Trachomatis* diagnostiquée par une pyospermie. Les spermogrammes de ces patients recevant 1 dose de 1000 mg d'azithromycine ont été évalués. L'administration d'azithromycine a eu un impact positif sur le pH et le volume de

sperme chez les patients souffrant d'infection génitale. Les auteurs ont également rapporté une diminution des formes anormales et une amélioration de la concentration du sperme, de la viabilité et de la motilité des spermatozoïdes (93).

Erythromycine

Un essai en double aveugle a été réalisé chez 78 hommes atteints d'asthénospermie dont la concentration en spermatozoïdes était inférieure à 20×10^6 par mL de sperme et une motilité inférieure à 60%. Après traitement par 250 mg d'érythromycine, la motilité des spermatozoïdes a augmenté mais sans différence significative avec le groupe témoin (94). D'autres études ne retrouvent pas d'effet de l'érythromycine sur la qualité et la motilité des spermatozoïdes (53)(79).

d. Quinolones

Les quinolones et plus précisément les fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides. Ils agissent par inhibition de l'ADN gyrase bactérienne, empêchant la synthèse de l'ADN bactérien. Les fluoroquinolones sont souvent indiqués dans le traitement des infections urinaires et génitales, puisqu'ils ont une bonne diffusion dans ces zones.

Une étude de l'influence de l'ofloxacine sur la fertilité masculine a été réalisée. L'administration de 400 mg d'ofloxacine pendant 3,5 jours chez 5 volontaires sains n'a pas affecté la motilité des spermatozoïdes (95). Des effets toxiques des quinolones sur les spermatozoïdes ont été observés chez le rat (96), cependant ces résultats doivent être vérifiés chez l'homme avant de pouvoir conclure à un effet spermotoxique.

e. Autres antibactériens

Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne est un antibactérien de la famille des nitrofuranes, qui agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques. La nitrofurantoïne diminue le nombre et la motilité des spermatozoïdes chez les hommes traités, de façon réversible (6).

Une étude réalisée en 1957 chez 36 volontaires sains a montré que l'utilisation de nitrofurantoïne entraînait un arrêt temporaire de la spermatogénèse chez 19% des sujets et

une diminution du nombre de spermatozoïdes chez 17% des patients étudiés. Cependant, les doses utilisées habituellement sont plus faibles que celles de l'étude (10 mg/kg/j) et n'ont pas montré ces mêmes effets (79).

En France, la nitrofurantoïne n'est pas prescrite chez l'homme. Elle est uniquement indiquée dans le traitement curatif des cystites documentées due à des germes sensibles, chez la femme.

2. Antimycosiques

Dérivés imidazolés : kétoconazole

Le kétoconazole est un antifongique puissant, indiqué dans le traitement des mycoses systémiques et superficielles. Il inhibe le cytochrome P450 impliqué dans la synthèse de l'ergostérol et la stéroïdogénèse. Le blocage de ces enzymes provoque une diminution de la synthèse des androgènes et de la testostérone intra-testiculaire (6).

Une dose de 400 mg de kétoconazole administrée chez 5 jeunes patients a induit une diminution du taux de testostérone sans changement des taux de LH, FSH et de prolactine (97).

Une hypothèse permettant d'expliquer les effets du kétoconazole, serait qu'il inhibe fortement le CYP 450 3A4. La testostérone étant métabolisée par celui-ci, il serait logique d'observer une diminution de son taux lors d'administration de kétoconazole (98). Les effets spermatostatiques observés *in vitro* sur le sperme humain n'ont pas été étudiés *in vivo* (53).

3. Antiviraux

a. Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus

Ribavirine

La ribavirine est un nucléoside de purine indiqué dans le traitement de l'hépatite C (VHC). La ribavirine inhibe la 5'-inosine-monophosphate déshydrogénase, entraînant un effet mutagène pouvant affecter le développement des spermatozoïdes (99).

Les paramètres spermatiques d'un homme recevant de la ribavirine et de l'interféron pegylé ont été étudiés. Une altération réversible de la qualité et la quantité des spermatozoïdes a été observée. Les études sur l'interféron seul n'ont pas retrouvé d'impact négatif sur la spermatogénèse. Ceci permet de suggérer que les effets sur le sperme sont dus à la ribavirine (96) (6).

En raison de son effet mutagène, en cas de désir de grossesse, le traitement par ribavirine doit être arrêté par le père au moins 7 mois avant la conception (100). Si une grossesse est envisagée et que le traitement ne peut être différé, une cryoconservation du sperme est envisageable avant le traitement par ribavirine (99).

Aciclovir

L'aciclovir est un antiviral, qui inhibe spécifiquement l'ADN polymérase virale. Il inhibe la multiplication virale sans interférer avec le métabolisme normal. C'est le traitement de première intention des infections par l'herpès simplex virus (HSV).

L'infection asymptomatique de l'HSV est associée à une modification des paramètres spermatiques impactant la stérilité masculine. Sur 70 échantillons de sperme prélevés, l'HSV-1 a été détecté dans 22,9% des cas et l'HSV-2 dans 14,3% des échantillons. Une analyse plus approfondie a révélé que tous les hommes ayant des échantillons positifs avaient des paramètres spermatiques anormaux et plus particulièrement une diminution du taux de spermatozoïdes (101).

Une étude a été réalisée chez 31 patients souffrant d'infection par l'HSV. Trois groupes ont été formés : 9 patients recevant de l'aciclovir 2 fois par jour, 11 recevant de l'aciclovir 5 fois par jour et un groupe témoin de 11 patients. L'administration chronique d'aciclovir a entraîné une diminution du nombre, de la motilité et du taux de spermatozoïdes anormaux de façon non significative par rapport au groupe témoin. Durant l'étude, aucun patient n'a développé d'oligospermie persistante (102).

b. Inhibiteurs de protéase NAVIR

Les inhibiteurs de protéases se fixent sur le site actif de la protéase du VIH, ce qui empêche la formation de particules virales infectieuses.

Une étude prospective a été réalisée chez 28 patients atteints de VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et dont le taux de charge virale était inférieur à 20 copies par mL. L'impact de l'association darunavir/ritonavir durant 48 semaines sur la qualité des spermatozoïdes a été étudié par Lopez-Ruz et al. Une analyse de sperme a été réalisée avant et après les 48 semaines de traitement. Les auteurs n'ont pas observé de différences significatives entre les deux échantillons de sperme (103).

c. Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

L'effet des médicaments antirétroviraux a été évalué chez des hommes sur une période de 48 semaines. Ce suivi a montré une diminution de 60% de la motilité du sperme (104).

Zidovudine

La zidovudine est un analogue nucléosidique actif sur le VIH. La zidovudine pour être active est phosphorylée par des kinases en zidovudine-triphosphate qui devient substrat et inhibiteur de la transcriptase inverse virale ; empêchant l'élongation de la chaîne d'ADN proviral. Bien que la zidovudine-triphosphate soit plus sensible à la transcriptase inverse qu'à l'ADN α -polymérase, on peut supposer qu'il existe un effet sur les cellules germinales.

Les paramètres du sperme (volume, motilité, concentration et morphologie) peuvent être affectés chez les hommes infectés par le VIH-1 (105). Les hommes infectés sont plus susceptibles d'avoir une orchite ou une leucospermie responsable d'oligospermie et de tératozoospermie. Il semble que l'utilisation de zidovudine chez les hommes séropositifs diminue considérablement le nombre de spermatozoïdes, leur motilité et leur morphologie (105).

Une analyse des paramètres spermatiques chez 166 hommes séropositifs à différents stades de la maladie, définis par le taux de cellules CD4 positifs, a été réalisée. Les spermogrammes des hommes non traités à un stade précoce de la maladie étaient normaux, ceux non traités à un stade avancé de la maladie avaient une concentration et un nombre de spermatozoïdes significativement diminués. La progression de la maladie est donc associée à une réduction de la qualité du sperme et de la fertilité masculine. Le traitement par

zidovudine, quel que soit le stade de la maladie, n'a pas modifié les paramètres du sperme. En effet les hommes traités par zidovudine avaient des paramètres spermatiques semblables à ceux des hommes non traités à un stade précoce de la maladie (106).

Toutefois, le peu d'études sur l'impact de la zidovudine ne permet pas de conclure sur son effet sur la fertilité masculine.

Ténofovir

Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse du VIH-1 et de la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB) par liaison compétitive direct avec le substrat naturel.

Une étude chez 30 patients atteints de VIH et traités par antirétroviraux a été réalisée. Parmi ces patients, 15 étaient traités par 400 mg de didanosine et 15 autres par 250 mg de didanosine plus ténofovir. Dans les deux groupes les concentrations en didanosine étaient plus élevées dans le sperme que dans le sang, de même pour le ténofovir. Cette étude confirme la bonne pénétration de ces médicaments dans le plasma séminal. De plus, le volume de sperme et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles étaient diminués. Cependant on ne peut exclure l'impact du VIH sur ces effets (107).

d. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Efavirenz

L'éfavirenz est un antirétroviral, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1, qui n'inhibe pas de manière significative la transcriptase inverse du VIH-2.

Une étude a été réalisée pour étudier l'impact du traitement antirétroviral sur les altérations du sperme chez les patients infectés par le VIH. Cette étude cas-témoins chez 378 patients asymptomatiques infectés par le VIH-1 a comparé les paramètres du sperme chez 4 groupes de patients (108) :

- 66 patients n'ayant jamais été traités.
- 49 traités par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse seul.

- 144 patients traités par inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et inhibiteur de protéase.
- 119 dont le traitement était un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : 53 patients ont reçu de la névirapine et 66 patients de l'éfavirenz comme inhibiteur non nucléosidique.

La motilité des spermatozoïdes était diminuée dans le groupe recevant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse notamment celui recevant de l'éfavirenz par rapport aux 3 autres groupes. Les autres paramètres du sperme ne différaient pas de manière significative entre les groupes. De même, aucune variation significative des taux plasmatiques de testostérone n'a été observée (108).

Les bénéfices pour la santé des médicaments antirétroviraux restent supérieurs aux effets néfastes possibles sur la qualité du sperme. D'après certaines publications le taux de réussite d'une grossesse reste élevé (6) (104).

VII. Antinéoplasiques et immuno-modulateurs

1. Antinéoplasiques

Agents alkylants

Le cyclophosphamide comme tous les agents alkylants exerce une action gonadotoxique sur les cellules de Leydig et de Sertoli (109). Les cellules se divisant rapidement sont la cible de ces médicaments. Ils agissent sur les cellules cancéreuses mais aussi sur les cellules germinales. L'épithélium séminifère est endommagé ce qui cause un épuisement des cellules souches ou leur incapacité à se différencier, donc une azoospermie plus ou moins prolongée voire une infertilité (110). Les anticancéreux sont des médicaments souvent très cytotoxiques (57). L'importance et la durée de cette cytotoxicité dépendent de la dose, de la durée de traitement et de l'âge du patient (72)(110).

Bien que l'impact des agents alkylants sur les cellules germinales puisse être réversible, dans la majorité des cas, une cryoconservation est réalisée afin de pallier au risque d'infertilité définitive (6).

Méthotrexate

Le méthotrexate est un anti-métabolite, inhibiteur de la dihydrofolate reductase, antagoniste de l'acide folique, vitamine nécessaire à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, donc indispensable à la synthèse de l'ADN.

Bien que le méthotrexate soit connu pour ses effets tératogènes chez la femme et qu'il soit contre indiqué pendant la grossesse, les données concernant la fertilité masculine sont rares (58). Des oligospermies et des stérilités réversibles (normalisation après 3 mois d'arrêt) ont été observées chez des patients sous méthotrexate (53). Cependant une étude réalisée par Grunnet et al. n'a montré aucune différence significative concernant la qualité du sperme entre des patients atteints de psoriasis, traités par méthotrexate et un groupe témoin traité par des corticoïdes topiques (111).

2. Immunosuppresseurs

Une étude chez 19 hommes transplantés rénaux a été réalisée pour évaluer l'impact des médicaments antirejets sur la fertilité masculine. Parmi eux, 16 patients étaient traités par ciclosporine, azathioprine et prednisone et 3 autres par ciclosporine, mycophénolate mofétil et prednisone. L'analyse du sperme de ces patients n'a montré aucune différence significative par rapport au groupe témoin en ce qui concerne la motilité, la densité et la morphologie des spermatozoïdes. Les auteurs ont toutefois observé que lorsque la ciclosporine était administrée à dose élevée, le taux de spermatozoïdes normaux et motiles était statistiquement plus faible que dans le groupe témoin (112).

a. Immunosuppresseurs sélectifs

Inhibiteurs de mTOR

La protéine kinase mTOR est indispensable à la progression du cycle cellulaire. En bloquant cette enzyme, on inhibe certaines voies spécifiques de la transduction des signaux conduisant à une inhibition de l'activation lymphocytaire.

Le sirolimus a des propriétés immunosuppressives et antitumorales. Il est donc indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines ainsi qu'en prévention du rejet de greffe. Le sirolimus agit également sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les

patients greffés rénaux traités par sirolimus ont des taux de testostérone diminués bien que dans les normes, suite à l'augmentation des taux de gonadotrophines (90).

L'administration de sirolimus pendant plus de 3 mois chez 132 patients transplantés cardiaques a conduit à une diminution du taux de testostérone, une augmentation des taux de LH et FSH ainsi qu'une altération qualitative et quantitative de la spermatogénèse. L'âge du patient, l'insuffisance rénale et le temps d'immunosuppression sont des facteurs de variabilité de cette carence en testostérone (113).

Les inhibiteurs de mTOR causent une altération réversible des paramètres spermatiques : diminution du nombre, de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes, ainsi qu'une diminution du taux de testostérone (6). Les données concernant la fertilité masculine sont encore limitées. Si le médicament est nécessaire, une cryoconservation du sperme peut être proposée au patient (6)(90).

b. Inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine et le tacrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine. Ils empêchent l'expansion des lymphocytes T suite à une stimulation antigénique. Ces médicaments sont indiqués dans le traitement du rejet de greffe, en association à un corticoïde et un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase : l'acide mycophénolique. Peu d'études ont été réalisées mais aucune association ciclosporine et infertilité masculine n'a été retrouvée (58). Une étude chez 9 patients transplantés rénaux traités par de la ciclosporine a été réalisée. L'analyse du sperme a révélé une azoospermie chez un seul patient, les 8 autres avaient une motilité des spermatozoïdes et une densité de sperme normales. Le taux de testostérone était inchangé, de même pour le taux de LH et FSH, chez tous les patients de l'étude (114).

c. Médicaments anti TNF α

Les médicaments anti-TNF α (influximab, adalimumab...) sont des anticorps monoclonaux agissant en se liant spécifiquement au TNF, empêchant sa liaison sur son récepteur et diminuant ainsi l'inflammation (90). Il existe aussi des médicaments comme

l'étanercept qui agissent par inhibition compétitive de la liaison du TNF avec son récepteur ce qui bloque les réponses cellulaires médiées par le TNF.

Une étude a été réalisée chez 10 patients atteints de spondylarthrite, traités par un anti-TNF- α en deuxième intention, afin d'évaluer l'impact de ces médicaments sur la fonction gonadique masculine et la fertilité. Un traitement par 40 mg d'adalimumab a été débuté chez chaque patient pour une période de 12 mois. Un premier échantillon de sperme a été recueilli en début de traitement, révélant une réduction significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et une augmentation des taux de LH et de FSH, ainsi qu'une diminution du taux de testostérone circulant. Ces effets ont été attribués à la pathologie. Après 12 mois de traitement, une normalisation statistiquement significative des aneuploïdes et des taux d'hormones ont été constatés par les auteurs. Le traitement par anti-TNF semble avoir plutôt un effet positif sur la fertilité masculine (115).

Une autre étude chez 10 hommes recevant de l'infliximab a évalué l'effet du médicament sur la qualité du sperme. Après une perfusion d'infliximab, une augmentation significative du volume du sperme ainsi qu'une diminution de la motilité du sperme ont été observées (58).

Le peu d'études disponibles sur les effets des inhibiteurs du TNF α , ne montrent pas d'effet négatif sur la fertilité (53).

d. Inhibiteurs de l'interleukine

Les inhibiteurs de l'interleukine telle que l'anakinra sont des antagonistes des récepteurs de l'interleukine 1. Ils sont indiqués dans le traitement des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde mais aussi dans le traitement de différents syndromes (Syndrome de Muckle-Wells, syndrome familial auto-inflammatoire au froid). Le syndrome de Muckle-Wells est une maladie héréditaire associant des urticaires récurrents, une arthrite périodique et des signes généraux d'inflammation. Ce syndrome semble aussi être associé à une hypofertilité : l'étude de 9 patients atteints de ce syndrome a révélé des difficultés à concevoir un enfant, avec 5 patients diagnostiqués oligozoospermiques et 3 autres azoospermiques. Le traitement par anakinra a permis une amélioration des paramètres spermatiques (augmentation de la concentration en spermatozoïdes). Le blocage des

récepteurs à l'interleukine par l'anakinra ne semble pas impacter négativement la fertilité masculine (116)(117).

e. Autres immunosuppresseurs

Azathioprine

L'azathioprine est un immunosuppresseur, anti-métabolite analogue des bases purines, pro-drogue de la 6-mercaptopurine. Il inhibe la biosynthèse des nucléotides entrant dans la synthèse des bases nucléiques, ce qui empêche la prolifération des cellules impliquées dans la réponse immunitaire.

La qualité du sperme a été évaluée chez 23 patients traités par de l'azathioprine plus ou moins associée à un traitement concomitant. L'analyse du sperme chez les 5 patients traités par azathioprine seule a montré une augmentation du taux de spermatozoïdes de morphologie anormale par rapport aux normes de l'OMS. L'administration concomitante de prednisolone ou de méthalazine, n'a montré aucun impact négatif sur la qualité du sperme (58) (118).

L'azathioprine est connue pour être mutagène. Certaines études ne montrent pas d'altération spermatique liée à l'administration du médicament (6), alors que d'autres études retrouvent des anomalies chromosomiques sur les spermatozoïdes pendant et jusqu'à un an après l'arrêt du traitement (90). De nombreuses grossesses avec exposition paternelle à l'azathioprine n'ont pas révélé d'effet tératogène (53). De manière générale, il est préférable d'éviter la conception sous traitement mutagène (6).

VIII. Système musculo-squelettique

La colchicine est un antigoutteux, alcaloïde dérivé du colchique, appartenant à la famille du poison du fuseau. Elle est principalement indiquée dans le traitement de la crise de goutte et sa prévention mais aussi la fièvre méditerranéenne familiale ou la maladie de Behçet. La colchicine diminue la phagocytose des cristaux d'urate par les leucocytes et la production des médiateurs de l'inflammation. La colchicine est un poison du fuseau ayant des propriétés antimitotiques. On peut donc s'attendre à un effet néfaste de la colchicine sur la fertilité masculine.

Les études réalisées afin d'évaluer les effets de la colchicine sur la fertilité masculine ont montré un possible risque d'oligospermie ou d'azoospermie. Cependant les auteurs évoquent le rôle des pathologies traitées dans ces anomalies (119).

La revue de Both et al. sur les effets de la colchicine sur la fertilité conclut à l'absence d'effet négatif de la colchicine sur les paramètres spermatiques (120).

IX. Système nerveux

1. Analgésiques

Opiacés

Les opiacés comme la morphine, la buprénorphine ou l'oxycodone sont des analgésiques de palier III. Ce sont des agonistes pleins ou partiels des récepteurs aux opiacés. Ils sont indiqués dans les douleurs intenses, cancéreuses ou rebelles aux antalgiques de classe I et II.

Le système opioïde endogène contrôle la fonction de reproduction masculine en inhibant la sécrétion de GnRh, bloquant ainsi la libération de LH et FSH. L'administration de morphine est donc associée à une inhibition de la libération de LH et donc à une réduction des taux de testostérone. A l'inverse, les antagonistes opioïdes (naloxone et naltrexone) augmentent les taux de LH (121).

En effet l'administration d'opiacés par voie intrathécale, chez des sujets souffrant de douleurs chroniques sévères entraîne un hypogonadisme chez 86% des patients, avec une diminution des taux de LH, FSH et testostérone (122).

Analgésiques et antipyrétiques

Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique est un anti-inflammatoire non stéroïdien ayant aussi des propriétés antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires. Les AINS inhibent de façon irréversible la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), responsable de la synthèse de prostaglandine lors de réaction inflammatoire. Cette inhibition est donc responsable de

l'activité anti-inflammatoire. L'acide acétylsalicylique a également une activité antiagrégante plaquettaire, par blocage de la COX-1 responsable de la synthèse de thromboxane A2.

L'acide acétylsalicylique et les AINS en général peuvent affecter la qualité du sperme : le nombre, la motilité, la vitalité et la morphologie des spermatozoïdes. Ces effets sont réversibles et dépendent de la dose (6).

Une analyse de sperme a été réalisée chez des patients consommant en automédication, mais de manière chronique, de faibles ou moyennes doses d'AINS. Plusieurs groupes ont été formés en fonction de la consommation : un groupe témoin ne consommant pas d'AINS, un groupe A prenant 1 à 4 comprimés par mois, un groupe B : 5 à 9 comprimés, un groupe C : 10 à 20 comprimés et un groupe D prenant au moins 30 comprimés par mois. Les auteurs ont constaté une diminution du nombre de spermatozoïdes dans le groupe D par rapport aux autres groupes. Une diminution des spermatozoïdes de morphologie normale a aussi été remarquée dans le groupe D par rapport au groupe témoin et au groupe A (123).

La prise d'acide acétylsalicylique à une posologie inférieure ou égale à 500 mg par semaine chez 34 jeunes hommes, a provoqué une diminution significative de la motilité des spermatozoïdes par rapport à des personnes ne consommant pas d'AINS (124).

L'administration à faible dose mais de manière chronique d'AINS et surtout d'acide acétylsalicylique, semble affecter les fonctions reproductrices masculines. En cas d'infertilité masculine il faut penser au rôle potentiel d'une consommation importante d'AINS.

2. Antiépileptiques

Les dysfonctions sexuelles et reproductives chez les patients épileptiques sont multifactorielles. Elles peuvent résulter de la pathologie en elle-même mais aussi des médicaments antiépileptiques qui semblent causer une altération hormonale (6)(125). L'épilepsie a un impact sur la fertilité masculine. Elle entraîne une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les crises d'épilepsie apparaissent lors d'un déficit en neuromédiateur inhibiteur (GABA ou gamma-aminobutyrique), ou lors d'un excès de neuromédiateur excitateur (glutamate). Ces troubles peuvent impacter la pulsativité de la GnRh, donc aussi celle de LH et FSH pouvant causer ainsi une infertilité masculine (126).

Certains antiépileptiques comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital diminuent le taux de testostérone en favorisant la synthèse de SHBG (globuline liant les hormones sexuelles) et en stimulant l'aromatase qui augmente la synthèse d'œstradiol. L'œstradiol inhibe la sécrétion de LH, causant un hypogonadisme hypogonadotrope (125).

Une étude de cohorte réalisée en 2003 a évalué l'effet de la carbamazépine et du valproate sur la qualité du sperme, par rapport au groupe témoin ne recevant aucun médicament. L'étude a montré une augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes chez les patients traités par valproate par rapport à la carbamazépine et au groupe témoin. Cependant aucune différence clinique sur la fertilité n'a été observée (72). D'autres études sur la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate, ont rapporté une réduction du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une réduction du volume testiculaire (104).

Des patients épileptiques âgés de 20 à 40 ans, traités par du valproate (16 patients) ou de la carbamazépine (20 patients) pendant plus de 2 ans, ont été comparés à un groupe de 90 hommes sains, utilisés comme témoins. Aucune différence significative n'a été observée entre les spermogrammes des hommes traités par un antiépileptique par rapport aux témoins. Cependant les hommes sous valproate présentaient des taux de spermatozoïdes anormaux plus élevés par rapport au groupe traité par carbamazépine (127).

La prégabaline est un antiépileptique analogue de l'acide gamma-aminobutyrique aussi indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques. L'effet de l'administration de prégabaline a été évalué durant 12 semaines, chez 111 patients recevant une dose de 600 mg par jour et comparé à un groupe de 109 sujets recevant un placebo. Aucune différence significative entre le groupe prégabaline et le groupe placebo n'a été observée en ce qui concerne le taux de FSH, de testostérone et la motilité des spermatozoïdes (128).

3. Antidépresseurs

Les patients souffrant de dépression sont plus souvent sujets à des dysfonctions sexuelles que la population générale, puisque la dépression est associée à une diminution de l'intérêt et du plaisir. Des études contradictoires révèlent soit une augmentation des

troubles de la sexualité chez les patients sous antidépresseurs par rapport à des patients dépressifs non traités, soit une amélioration du fonctionnement sexuel lors d'un traitement efficace (129). L'effet de la dépression n'est pas clairement défini mais il est probable qu'il modifie de façon négative la fertilité masculine.

L'état émotionnel d'un patient peut affecter la spermatogenèse en influençant les neurotransmetteurs de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La dépression chez les hommes peut avoir un impact sur le taux de testostérone. En effet, une étude chez 439 hommes a montré que le stress psychosocial est inversement lié au taux de testostérone (130).

a. Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

Une étude prospective a été réalisée chez 35 volontaires masculins en bonne santé, âgé de 18 à 65 ans, chez lesquels de la paroxétine à doses croissantes a été administrée durant 5 semaines. Des dosages d'hormones sexuelles sériques, des analyses de sperme et de la fonction sexuelle ont été réalisées avant, pendant et 1 mois après le traitement. Des altérations de la fonction érectile ont été constatées chez 35% des patients et 47% des patients ont signalé des difficultés éjaculatoires. Les auteurs ont aussi remarqué une fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes significativement plus élevée chez les hommes traités par paroxétine que dans la population générale. Cependant il n'y a eu aucune autre modification significative des paramètres du sperme durant la prise de paroxétine (6) (131).

Un cas d'infertilité sous citalopram a été rapporté, chez un homme de 44 ans, traité pour dépression et ne consommant aucun autre médicament. Le spermogramme a révélé une oligospermie et une motilité de seulement 1%. L'effet a été réversible après l'arrêt du médicament (132).

Un autre cas, chez un patient de 35 ans traité depuis 5 ans par de la sertraline pour dépression et ayant des troubles de la fertilité, a été publié. Le spermogramme réalisé lors du diagnostic d'infertilité a révélé un volume de sperme normal mais une concentration en spermatozoïdes diminuée ainsi qu'une motilité quasiment nulle. Le traitement a été stoppé et le spermogramme s'est révélé normal 3 mois après l'arrêt de la sertraline (132).

Les antidépresseurs entraînent une augmentation de la concentration en sérotonine et par conséquent une augmentation de la libération de prolactine. La sérotonine inhibe la sécrétion de dopamine freinant son effet négatif sur la sécrétion de prolactine. Cette hyperprolactinémie peut induire un hypogonadisme hypogonadotrope pouvant être responsable d'infertilité, rapidement réversible après l'arrêt du traitement (6)(130).

b. Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques inhibent la recapture des catécholamines au niveau du système nerveux central. Comme les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine, ils peuvent être responsables d'hyperprolactinémie et donc d'anomalies réversibles de la spermatogénèse (6)(72).

Néanmoins, une étude chez 11 patients traités par clomipramine pendant 3 mois n'a pas montré d'anomalies du spermogramme d'un point de vue volume, motilité et morphologie des spermatozoïdes, ni d'impact sur le profil hormonal en comparaison à un groupe témoin (133).

Au total, toutes les classes d'antidépresseurs semblent pouvoir impacter la spermatogénèse. Il faut donc se poser la question de l'effet de l'antidépresseur en cas d'infertilité chez un patient traité (124).

4. *Psycholeptiques*

a. Antipsychotiques

Comme les antidépresseurs, les antipsychotiques typiques, par le blocage de la sécrétion de la dopamine au niveau du système nerveux central, sont responsables d'hyperprolactinémie, entraînant indirectement un hypogonadisme (6,72) .

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent des antipsychotiques. De par leur mécanisme d'action, les antipsychotiques ou neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques D2, donc empêchent l'action inhibitrice de la dopamine sur la prolactine entraînant l'hyperprolactinémie. Elle peut être asymptomatique, mais plus le niveau de prolactine est élevé, plus les symptômes se manifestent : hypogonadisme, dysfonction sexuelle, infertilité par oligospermie, azoospermie, diminution de la qualité et de la motilité

des spermatozoïdes (134). Les antipsychotiques atypiques sont présentés comme ayant une faible activité antagoniste dopaminergique (aripiprazole, clozapine, olanzapine) et ne devraient donc pas augmenter le niveau de prolactine (6)(135). Cependant, des cas d'hyperprolactinémie ont été rapportés avec certains antipsychotiques atypiques comme la rispéridone et l'amisulpiride (135).

Une étude réalisée chez 15 patients traités par halopéridol a montré une augmentation de la prolactinémie autour du 8^{ème} jour de traitement (134)(136). De nombreuses études ont montré un effet des antipsychotiques sur le taux de prolactine, en fonction de la classe des antipsychotiques et de la dose administrée (136).

Cependant, les pathologies psychiatriques sont aussi associées à un risque d'infertilité et de dysfonction sexuelle (137). Il est donc difficile de connaître l'origine réelle de l'infertilité.

X. Système respiratoire

Antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 sont indiqués dans le traitement des allergies, des dermatites de contact, des urticaires (dermatite atopique, piqûre/morsure d'insecte)...

Deux hommes ont été diagnostiqués infertiles suite à la prise de cétirizine ou de féxofénadine pour le traitement du rhume des foins. Le spermogramme du patient traité par féxofénadine pendant 5 ans a révélé une diminution de la motilité (moins de 10% des spermatozoïdes mobiles), sans modification de la concentration en spermatozoïdes. Des analyses de sperme ont été réalisées 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement, révélant une normalisation de la motilité de respectivement 65% et 77% des spermatozoïdes. De même, pour le patient traité par cétirizine, seulement 9% des spermatozoïdes étaient mobiles durant le traitement antihistaminique. A l'arrêt du médicament, une nette amélioration de la motilité du sperme a été observée (85%) (138).

Deux cas de gynécomastie avec augmentation du taux de prolactine ont été répertoriés chez des enfants prenant de la cétirizine par voie orale. Cet effet a été réversible plusieurs jours après l'arrêt du traitement (139).

Une étude sur 15 hommes oligozoospermiques âgés de 25 à 40 ans recevant de l'ébastine, a montré qu'après 3 mois de traitement, deux tiers des patients avaient retrouvé une qualité de sperme normale (140).

Les antagonistes des récepteurs à l'histamine pourraient réduire la viabilité des spermatozoïdes en augmentant le taux de calcium intraspermique via les récepteurs H1 présents sur les spermatozoïdes. Cependant le manque d'informations et d'études sur l'effet des antihistaminiques sur la fertilité masculine ne permet pas de conclure (53).

PARTIE 3
ETUDE DANS LA BASE DE DONNEES
VIGIBASE

PARTIE 3 : ETUDE DANS LA BASE DE DONNEES VIGIBASE

I. INTRODUCTION

De nos jours, l'infertilité touche de plus en plus de couples (3). Dans 20% des cas les infertilités sont d'origine masculine et 40% d'entre elles sont inexplicables, elles sont dites idiopathiques (44). Une étiologie environnementale ou médicamenteuse peut être à l'origine de ces infertilités. Quelques médicaments comme les anticancéreux ou la sulfasalazine sont connus pour leurs effets délétères sur la fertilité masculine. Pour d'autres, des données animales ou théoriques pharmacologiques laissent présager les mêmes effets. Néanmoins les études sur l'être humain sont quasiment inexistantes.

II. OBJECTIF

Compte tenu de l'insuffisance des données sur fertilité masculine et médicaments, nous avons réalisé une étude dont l'objectif était de décrire les cas d'infertilité masculine médicamenteuse enregistrés dans la base de données VIGIBASE et de déterminer les médicaments les plus souvent impliqués.

III. METHODE

Cette étude descriptive et rétrospective, porte sur les effets indésirables des médicaments sur la fertilité masculine, enregistrés dans la base de données VIGIBASE.

A. Source de données

VIGIBASE est une base de données de pharmacovigilance de l'OMS existant depuis 1968 et qui répertorie plus de 8 millions de déclarations ou d'ICSR (*Individual Case Safety Reports*) émanant d'une centaine de pays.

Les recherches et analyses sur VIGIBASE s'effectuent grâce à un outil de recherche : Vigilyze™. Cet outil permet de décrire et d'étudier à une échelle mondiale les effets indésirables des médicaments (141).

La recherche des cas d'effets indésirables sur la fertilité masculine a été faite par mots clés (« *Spermatogenesis and semen disorders* », « *Infertility* » et « *Infertility male* ») selon l'arborescence MedDRA suivante :

- *Reproductive system and breast disorders* : Troubles du système reproducteur et des glandes mammaires.
 - o *Sexual function and fertility disorders* : Troubles de la fertilité et de la fonction sexuelle.
 - ***Spermatogenesis and semen disorders*** : Troubles de la spermatogénèse et anomalies du sperme.
 - *Sexual function and fertility disorders* : Troubles des fonctions sexuelles et de la fertilité :
 - ❖ ***Infertility*** : infertilité.
 - ❖ ***Infertility male*** : infertilité masculine.

Seuls les effets indésirables concernant le sexe masculin ont été retenus.

B. Période étudiée

Nous avons étudié les cas depuis la création de VIGIBASE en 1968 jusqu'à la date d'extraction des données : le 25 novembre 2016.

C. Population étudiée

La population étudiée est exclusivement masculine. Nous avons pris en compte tous les hommes ayant présenté un effet indésirable sur la fertilité masculine enregistré dans VIGIBASE entre 1968 et le 25 novembre 2016

D. Recueil des données

Nous avons recueilli et réalisé une analyse descriptive des données suivantes :

- Données générales : période de déclaration, origine géographique, spécialité du déclarant et âge des patients.
- Effets indésirables : type d'effets indésirables, évolution, gravité et délai de détection.

Un effet indésirable grave se définit comme un effet conduisant à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, des anomalies congénitales, un décès, une incapacité ou la mise en jeu du pronostic vital.

- Médicaments imputés : en nombre, par classes ATC (Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique), puis par sous classes ATC pour les plus retrouvés, voire par DCI (Dénomination Commune Internationale).

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne plus ou moins écart type et les variables qualitatives en pourcentages. L'analyse descriptive a été faite grâce au tableur Excel 2013.

IV. RESULTATS

A. Notifications d'effets indésirables

Cette étude recense un total de 1923 cas d'effets indésirables sur la fertilité masculine, de 1981 au 25 Novembre 2016, date d'extraction des données dans VIGIBASE.

1. Période de notification des effets indésirables

La déclaration des effets indésirables sur la fertilité masculine a débuté en 1981, soit 13 ans après la création de VIGIBASE en 1968.

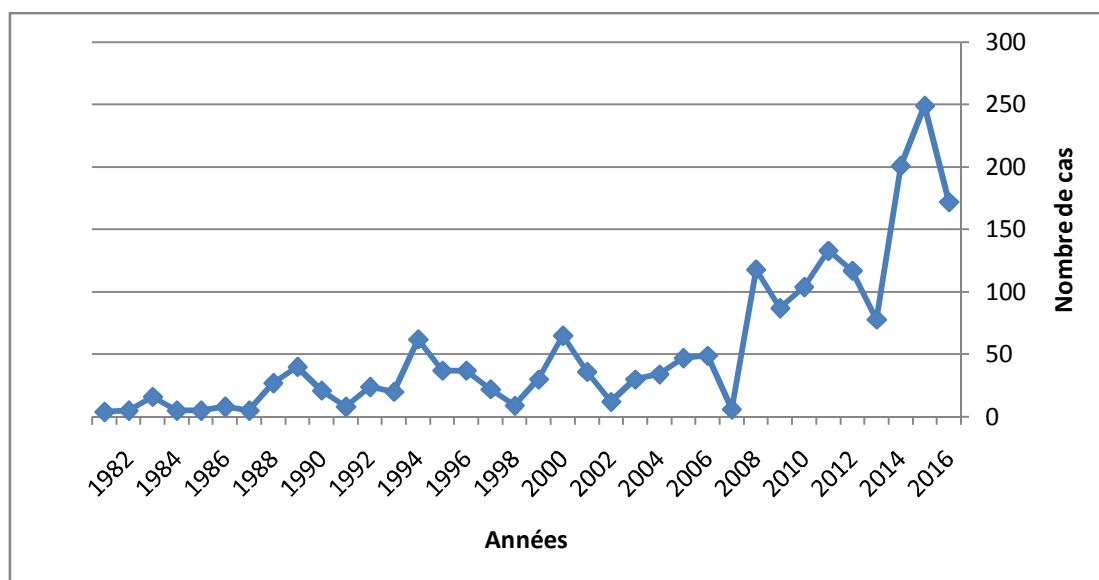


Figure 5 : Nombre de déclarations en fonction des années

Le nombre de déclaration d'effets indésirables sur la fertilité masculine n'a pas cessé de s'accroître depuis 1968, avec une augmentation importante en 2008, un pic en 2014 et

2015 avec respectivement 201 et 250 notifications. Une légère baisse est observée en 2016, car l'année était en cours au moment de l'extraction des données.

2. Origine géographique des effets indésirables

VIGIBASE étant une base de données internationale, nous pouvons connaître la proportion de déclarations effectuées par continent. Ainsi le continent Américain est celui totalisant le plus de notifications d'effets indésirables sur la fertilité masculine (60%), suivi de l'Europe (33%). Les continents restants, Afrique, Asie et Océanie, ne totalisent que 7% des déclarations.

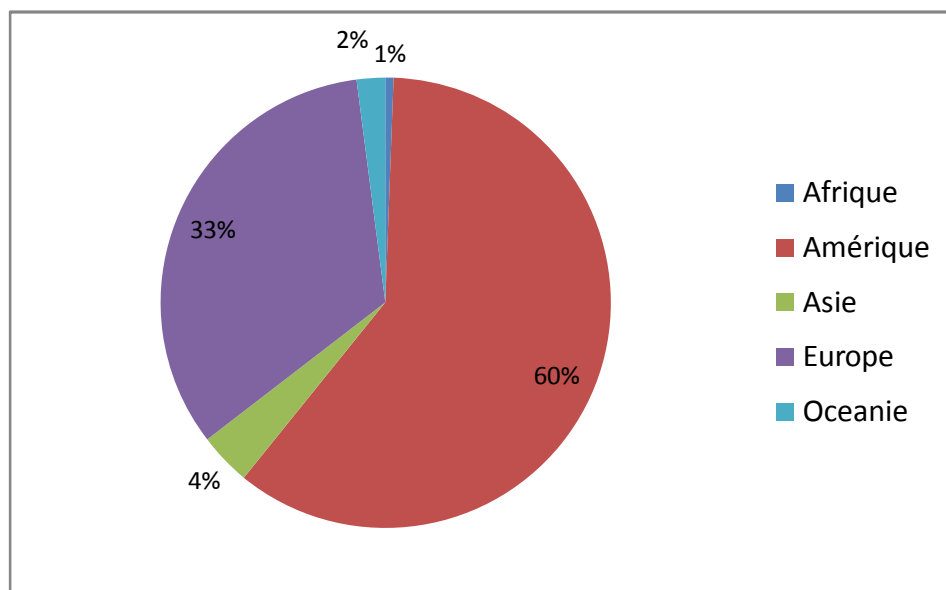


Figure 6 : Taux de déclarations par continent

Le nombre de déclarations d'effets indésirables sur la fertilité masculine par pays est représenté sur la figure 7. Les pays ayant moins de 10 déclarations ne sont pas représentés.

Parmi les pays qui ont enregistré ces effets indésirables, on note en tête, les Etats Unis (1028 cas), suivi de l'Angleterre (200 cas) et de la France (107 cas).

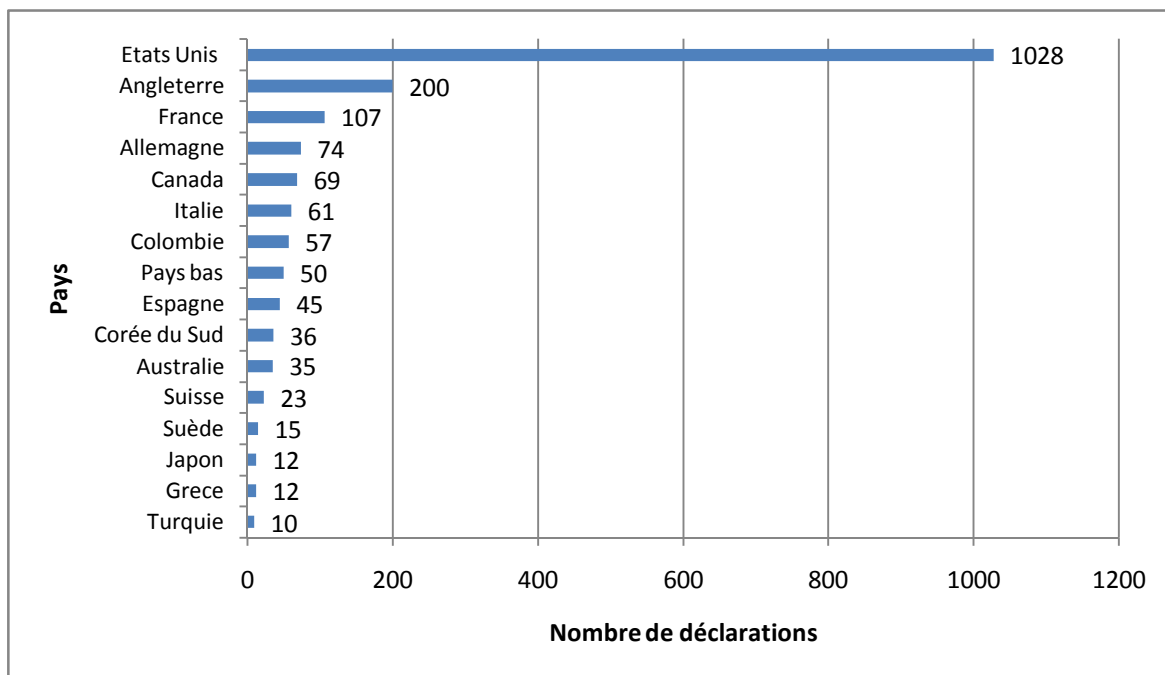


Figure 7 : Nombre de déclarations par pays

3. Déclarants des effets indésirables

Les déclarations de pharmacovigilance ont majoritairement été faites par les médecins (35%), comprenant les médecins généralistes et spécialistes ; 4% par les pharmaciens et 8% par d'autres professionnels de santé. Une part importante de déclaration émane des patients (29%).

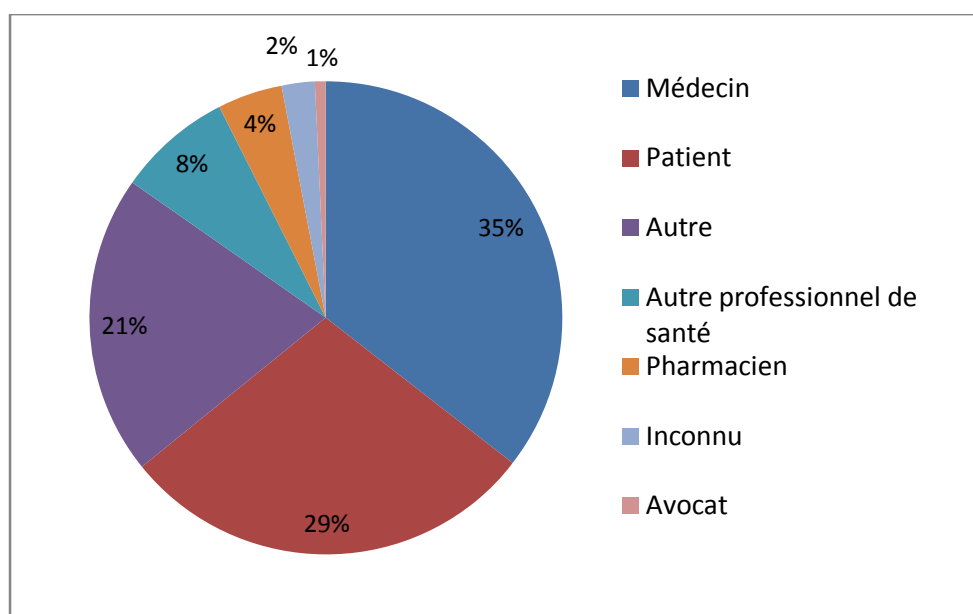


Figure 8 : Qualification des déclarants d'effets indésirables

4. Age des patients

Parmi les 1923 notifications d'effets indésirables sur la fertilité masculine, dans 39,9% des cas l'âge n'est pas précisé. Pour les 60,1% des hommes dont l'âge est connu, la moyenne d'âge est de 42 ± 15 ans. La tranche d'âge 18-44 ans est la plus représentée suivie de celle des 45-64 ans. La répartition en fonction des tranches d'âge est présentée dans la figure ci-dessous :

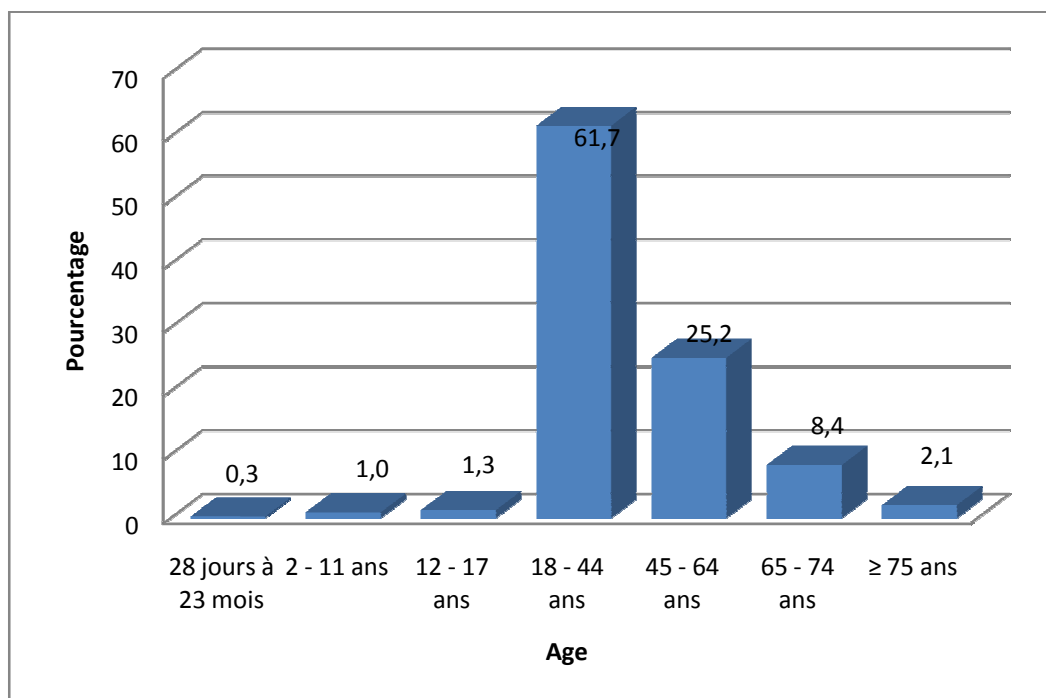


Figure 9 : Répartition de la population par tranche d'âge

B. Effets indésirables

Au total 2697 types d'effets indésirables ont été recensés. Il peut y avoir plusieurs effets indésirables par notification.

1. Types d'effets indésirables

Différents effets indésirables de type « infertilité masculine » ont été déclarés. On retrouve majoritairement une infertilité masculine (sans précision) à 50,9%, suivi d'une oligospermie à 19,8% et d'une azoospermie à 13,3% (définition en annexe 1). Des effets indésirables associés tels qu'une hématospermie, une décoloration du sperme et une spermatorrhée sont aussi retrouvés.

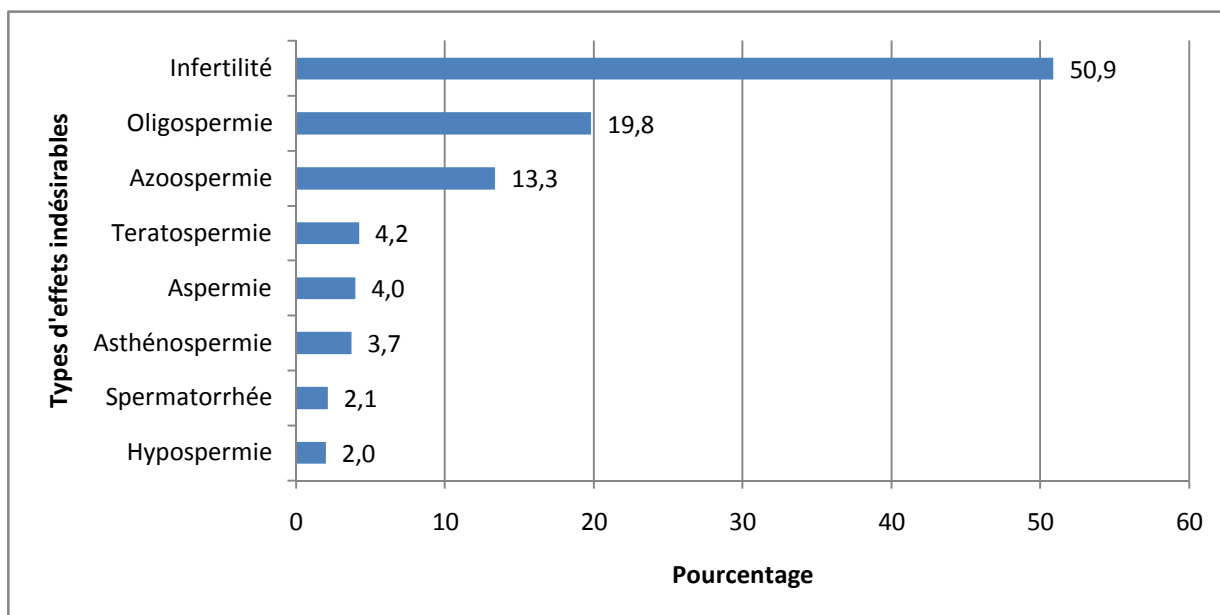


Figure 10 : Catégories d'effets indésirables déclarés

2. Evolution

Sur 2697 effets indésirables, l'évolution n'a pas été communiquée pour 1779 (65,9%) effets indésirables. Pour les effets indésirables dont l'évolution est connue : 54% de patients n'étaient pas rétablis, 34% étaient rétablis, 7% en cours de guérison et 5% avec des séquelles. Dans notre étude, on retrouve différents médicaments impliqués dans des infertilités irréversibles dont le diéthylstilbestrol, le finastéride, la rispéridone et la sertraline.

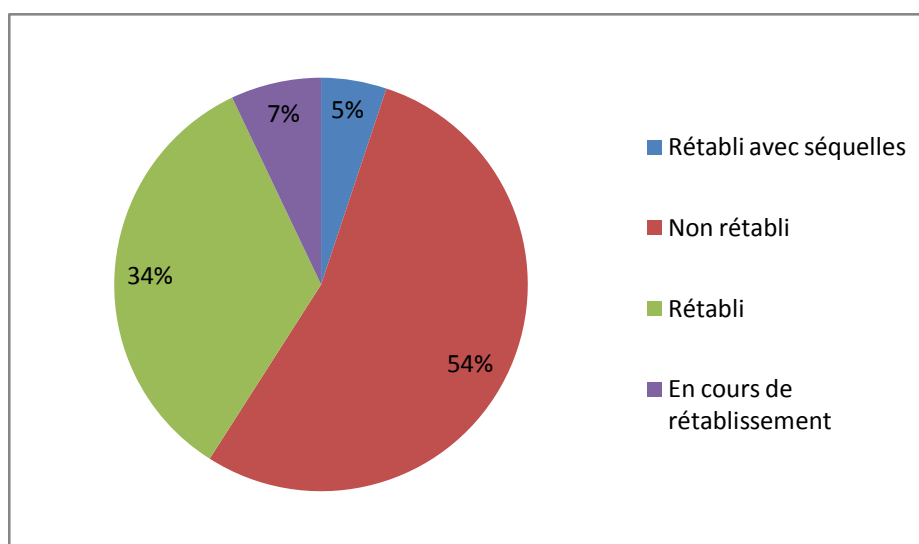


Figure 11 : Evolution des effets indésirables déclarés (n=918)

3. Gravité

La gravité était renseignée pour 851 types d'effets indésirables. Parmi les données que nous possédons, nous avons 420 cas graves (49%) et 431 cas non graves (51%).

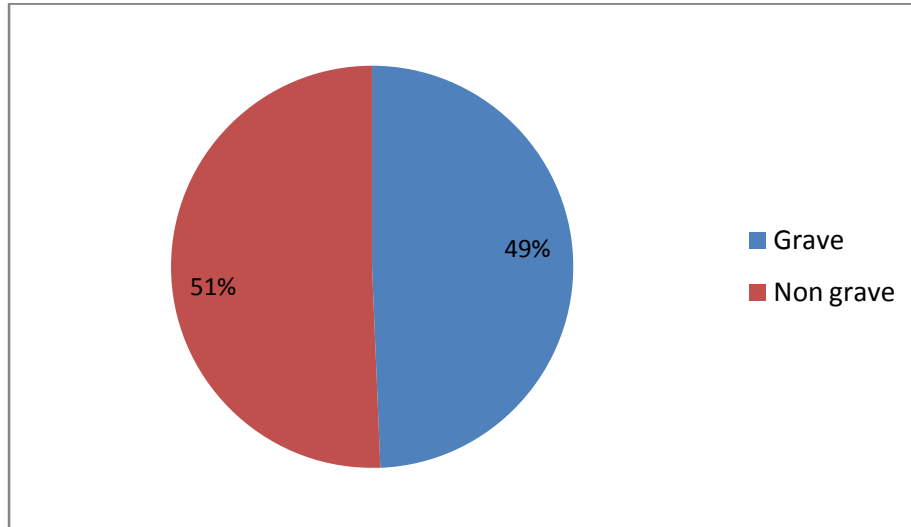


Figure 12 : Gravité des effets indésirables déclarés (n= 851)

Les critères de gravité ont été détaillés pour 63 des 420 cas de gravité connue (15%). Ces effets indésirables ont été considérés comme graves car ils ont causé une incapacité (60%), une hospitalisation (33%) ou une anomalie congénitale (7%). Les anomalies congénitales associées à une infertilité, rapportées dans notre étude concernent des expositions in utéro à des hormones telles que : testostérone, progestérone et oestradiol.

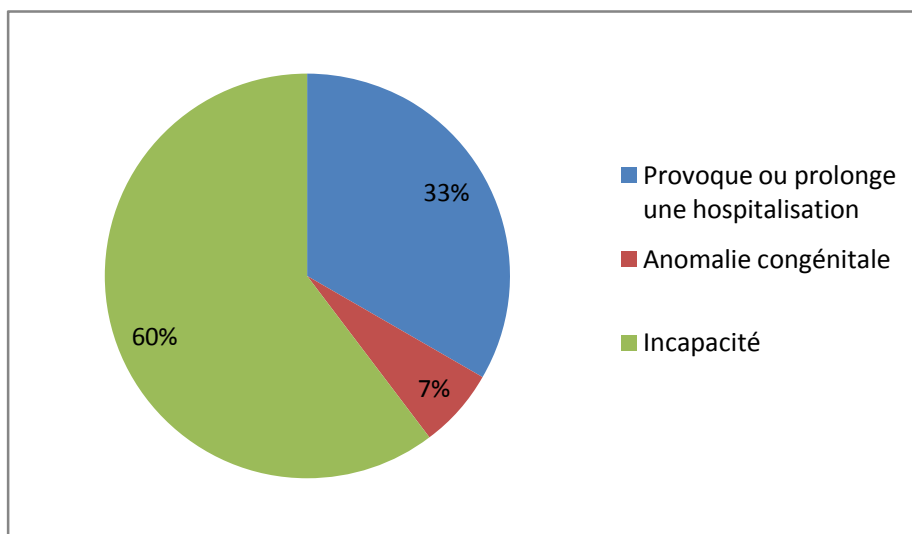


Figure 13 : Critères de gravité des effets indésirables (n= 63)

4. Délai de détection

Le délai de détection des effets indésirables touchant la fertilité masculine n'a été déclaré que pour 316 cas. Ce délai est le plus souvent de 1 mois à 1 an après le début du traitement (120 cas soit 38%).

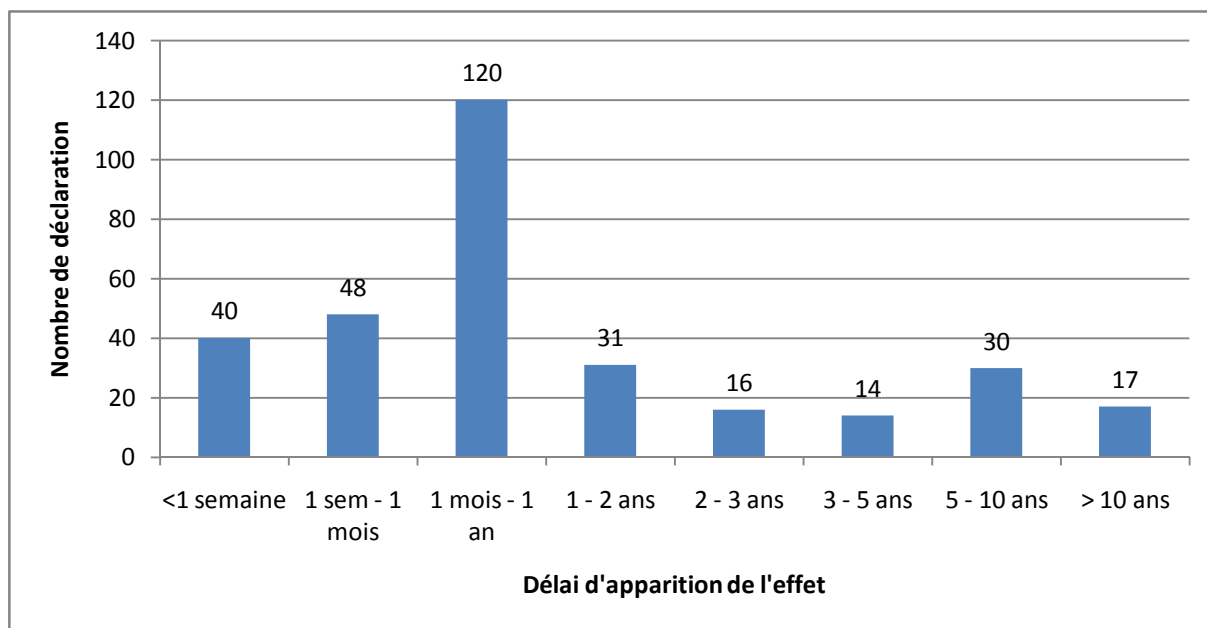


Figure 14 : Délai de détection de l'effet indésirable (n=316)

C. Médicaments

1. Nombre de médicaments

Au total, 2944 citations de médicaments ont été recensées allant de 1 à 58 médicaments différents par cas, avec une moyenne de $3,5 \pm 4,8$ médicaments impliqués par cas d'effets indésirables. Les 2944 citations concernent 529 médicaments différents impliqués dans les effets indésirables touchant la fertilité masculine. Ces médicaments ont été classés par ordre alphabétique (annexe 2) et par nombre de citations (annexe 3).

2. Médicaments par classes ATC

Les médicaments impliqués ont été classés selon la classification ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique).

Le premier niveau de classification s'effectue selon l'organe ou le système sur lequel agit le médicament. Les 14 principaux groupes sont présentés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Nombres et pourcentages de citations des médicaments par classe ATC (n=2944)

Classe	Niveau 1	Nombres de	
		citations	Pourcentage
A	Système digestif et métabolisme	219	7.4
B	Sang et organes hématopoïétiques	78	2.6
C	Système cardio-vasculaire	358	12.2
D	Dermatologie	406	13.8
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	552	18.8
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	35	1.2
J	Anti-infectieux (usage systémique)	128	4.3
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants	315	10.7
M	Système musculo-squelettique	121	4.1
N	Système nerveux	485	16.5
P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	15	0.5
R	Système respiratoire	100	3.4
S	Organes sensoriels	109	3.7
V	Divers	23	0.8
TOTAL		2944	100

Les médicaments imputés dans l'étude sont répartis par classe ATC dans l'ordre croissant, dans la figure ci-dessous :

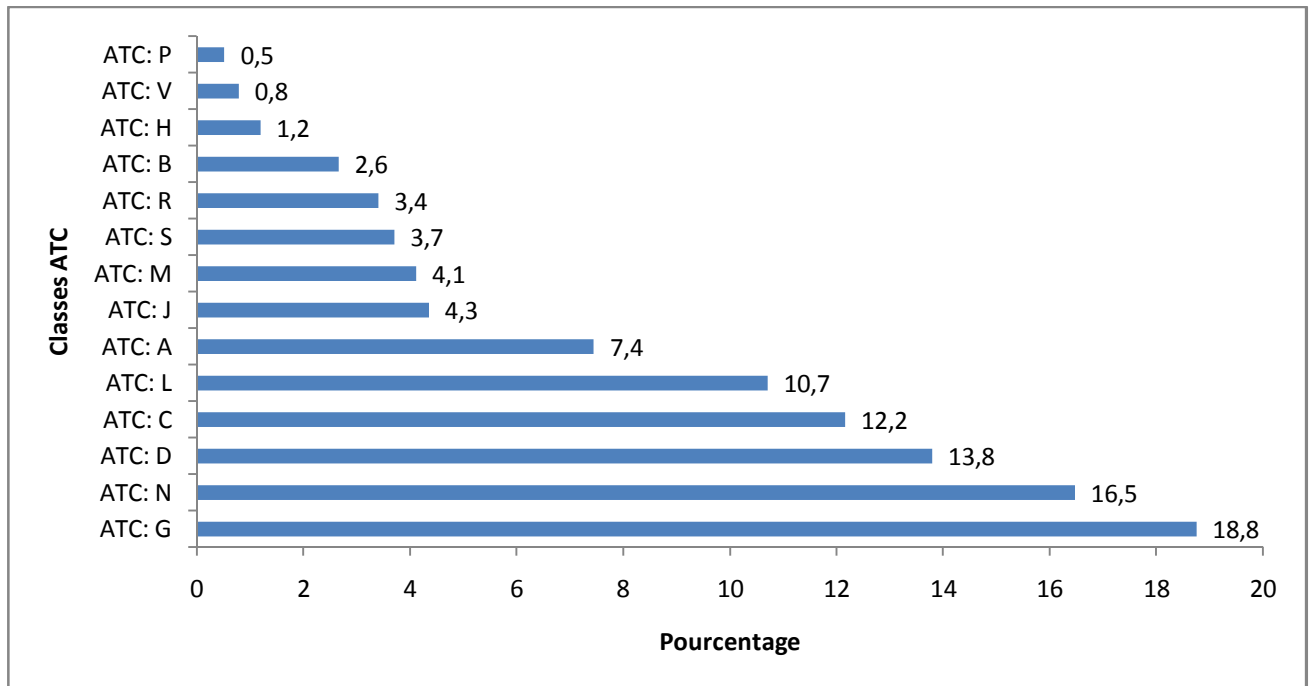


Figure 15 : Proportion de médicaments retrouvés selon le 1er niveau de classification ATC

On retrouve majoritairement des médicaments appartenant à la catégorie des médicaments du « système génito-urinaire et hormones sexuelles » ATC G (19%), du « système nerveux » ATC N (16%), des médicaments de « dermatologie » ATC D (14%), des médicaments du « système cardio-vasculaire » ATC C (12%), des médicaments « antinéoplasiques et agents immunomodulants » ATC L (11%) ainsi que les médicaments du « système digestif et métabolisme » ATC A (7,4%).

3. Médicaments par sous classes ATC

a. Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles

Ce sont les médicaments les plus impliqués dans les cas d'effet indésirables sur la fertilité masculine (18,8%). Le système génito-urinaire et hormones sexuelles est divisé en 4 sous classes :

- G01 : Anti-infectieux et antiseptiques gynécologiques (n=20)
- G02 : Autres médicaments gynécologiques (n=41)
- G03 : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital (n=88)
- G04 : Médicaments urologiques (n=409)

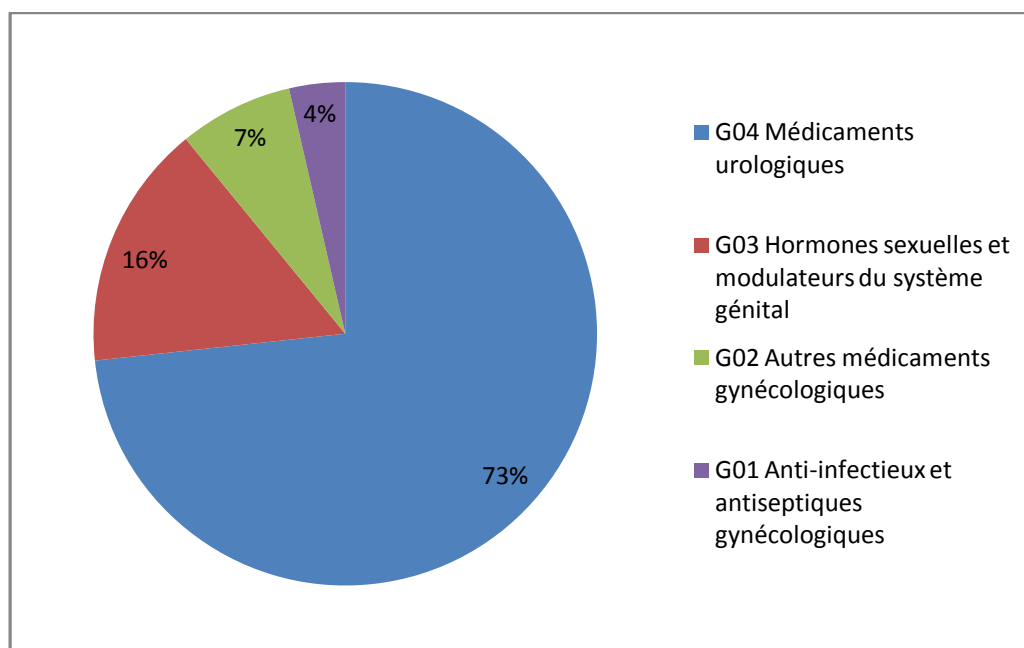


Figure 16 : Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles (n=552)

Ce sont majoritairement les « médicaments urologiques » qui sont impliqués dans les effets indésirables sur la fertilité masculine à 73% (n = 409) et les « hormones sexuelles et modulateurs du système génital » à 16% (n = 88).

a.a. Médicaments urologiques

Parmi les « médicaments urologiques », ce sont les « médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate » qui sont majoritairement en cause (n = 292).

On retrouve essentiellement les inhibiteurs de la 5- α -réductase (n= 243) et les alpha-bloquants (n=51).

Parmi les inhibiteurs de la 5- α -réductase, le finastéride mis en cause dans 190 cas et le dutastéride (n= 55) sont les plus cités. (Le nombre de cas du finastéride appartient à la classe urologique pour la voie générale et à la classe dermatologique en local).

On retrouve également, dans cette classe, les « médicaments utilisés dans les troubles de l'érection » (n=112) avec 51 cas impliquant le sildénafil, suivi du tadalafil (n=32) et du vardenafil (n=21).

a.b. Hormones sexuelles et modulateurs du système génital

Parmi les médicaments du « système génito-urinaire et hormones sexuelles », on retrouve en deuxième position le sous groupe G03 correspondant aux « hormones sexuelles et modulateurs du système génital » (16%). Dans ce groupe, on retrouve les médicaments ci-dessous :

- Contraceptifs hormonaux à usage systémique (G03A) n=2
- Androgènes (G03B) n=74
- Estrogènes (G03C) n=4
- Progestatifs (G03D) n=3
- Progestatifs et estrogènes en association (G03F) n=2
- Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation (G03G) n=3
- Remède à base de plantes avec une activité hormones sexuelles like (G03W) n=1
- Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale (G03X) n=3

Les androgènes sont les plus cités. Il s'agit pour la plupart des cas de la testostérone.

b. Médicaments du système nerveux

Parmi les « médicaments du système nerveux », on retrouve dans la classification ATC N les sous-catégories de médicaments suivant :

- Anesthésiques (N01)	n=2
- Analgésiques (N02)	n=111
- Anti-épileptiques (N03)	n=143
- Anti-parkinsoniens (N04)	n=3
- Psycholeptiques (N05)	n=149
- Psychoanaleptiques (N06)	n=182
- Autres médicaments du système nerveux (N07)	n=32

De nombreux médicaments du système nerveux sont impliqués dans les déclarations de troubles de la fertilité masculine, notamment les psychoanaleptiques (29,3% des médicaments du système nerveux), les psycholeptiques (24%), les anti-épileptiques (23%) et les analgésiques (17,8%).

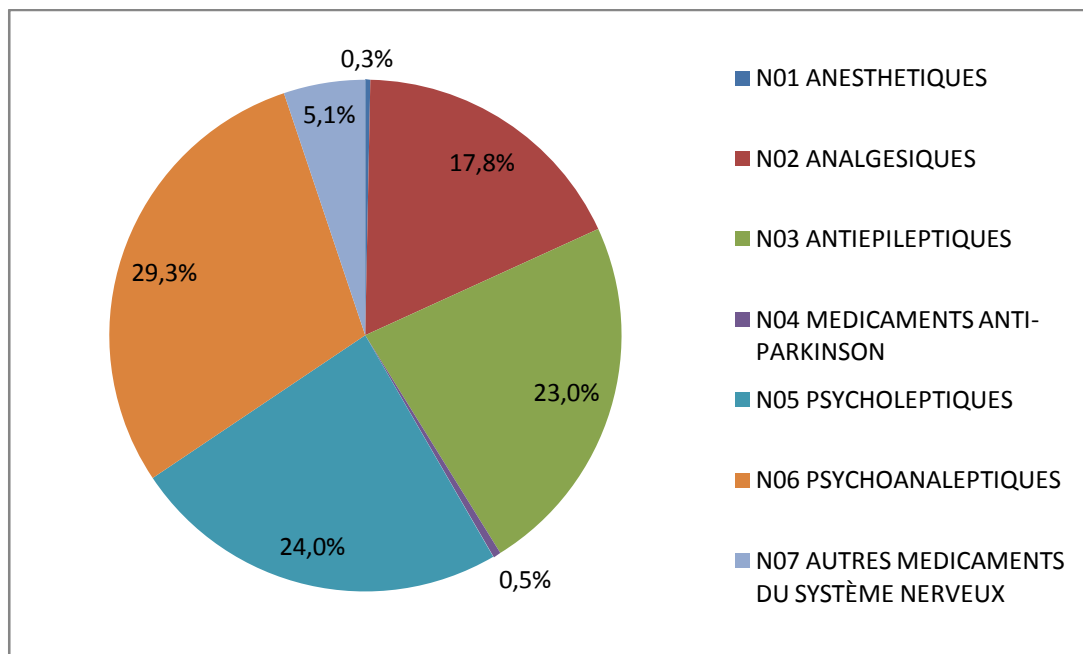


Figure 17 : Médicaments du système nerveux (n=485)

b.a. Psychoanaleptiques

Les « psychoanaleptiques » retrouvés sont majoritairement les « antidépresseurs » (n=163).

Les « antidépresseurs » en cause sont des « inhibiteurs de la recapture de la sérotonine » (n=81), avec essentiellement le citalopram (n=17), l'escitalopram (n=13), la paroxétine (n=31) et la venlafaxine (n=30).

b.b. Psycholeptiques

Les psycholeptiques sont représentés par les « antipsychotiques » (n=107), les « anxiolytiques » (n=38) et les « hypnotiques et sédatifs » (n=16).

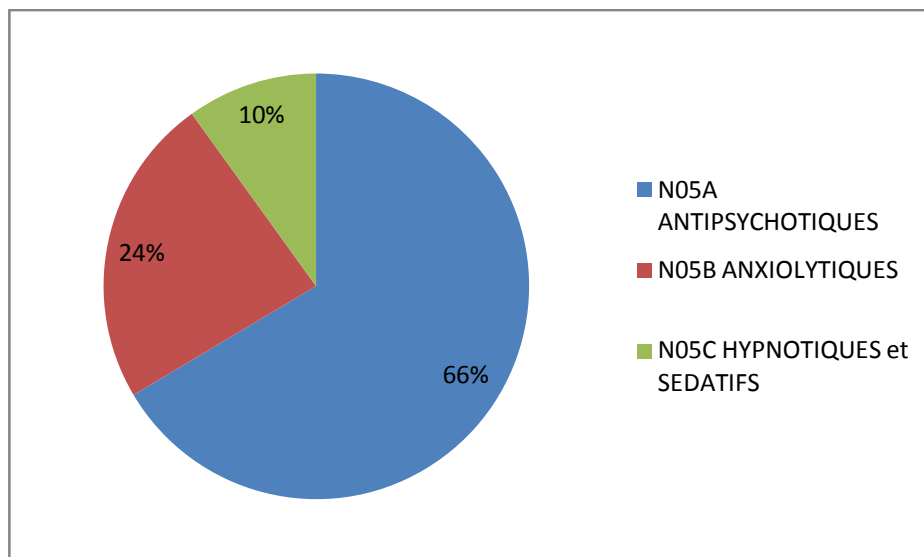


Figure 18 : Médicaments psycholeptiques (n=161)

Les « antipsychotiques » sont majoritairement représentés par : la rispéridone (n=32), la palipéridone (n=18), l'olanzapine (n=15), la clozapine (n=13) et par le lithium (n=10).

b.c. Anti-épileptiques

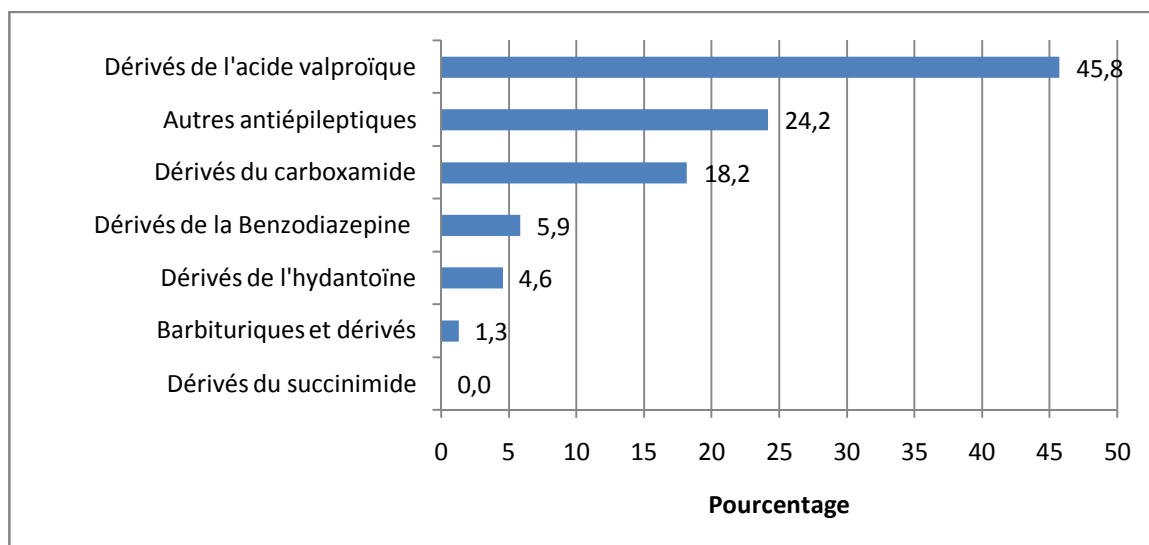


Figure 19 : Anti-épileptiques (n=153)

Les antiépileptiques sont divisés en plusieurs catégories de médicaments, les plus retrouvés étant les « dérivés de l'acide valproïque » (n= 70), les « autres antiépileptiques » (n=37) principalement la lamotrigine et la prégabaline et les « dérivés du carboxamide » (n=28) dont la carbamazépine.

b.d. Analgésiques

Les analgésiques impliqués sont divisés en 3 parties :

- Les « autres analgésiques et antipyrétiques » correspondant à 48 cas soit 41% des analgésiques impliqués avec notamment l'acide acétylsalicylique et le paracétamol.
- Les « antimigraineux » avec 46 cas soit 39% des déclarations impliquant des analgésiques.
- Les « opiacés » représentant 24 cas soit 20% des médicaments analgésiques déclarés avec notamment l'oxycodone et le tramadol.

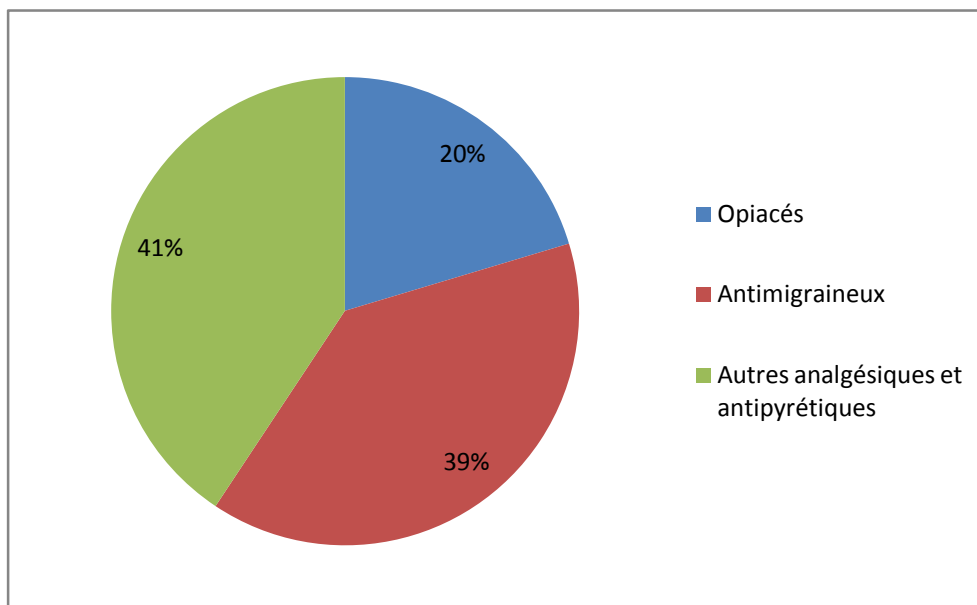


Figure 20 : Analgésiques (n=117)

c. Médicaments de dermatologie

Les médicaments utilisés en dermatologie sont divisés en 11 sous-classes, cependant les effets indésirables déclarés sont principalement imputés aux « autres préparations dermatologiques » à 69,2% des cas (n=281) avec essentiellement le finastéride à usage local. On retrouve aussi à un taux largement plus bas les médicaments de l'acné (n=27) avec 21 cas impliquant l'isotrétinoïne.

d. Médicaments du système cardio-vasculaire

Les « antihypertenseurs » représentent une part importante des « médicaments du système cardio-vasculaire » impliqués dans les effets indésirables sur la fertilité masculine (n=134) suivis par les « agents modifiant les lipides » (n=70) et les « inhibiteurs des canaux calciques » (n=55).

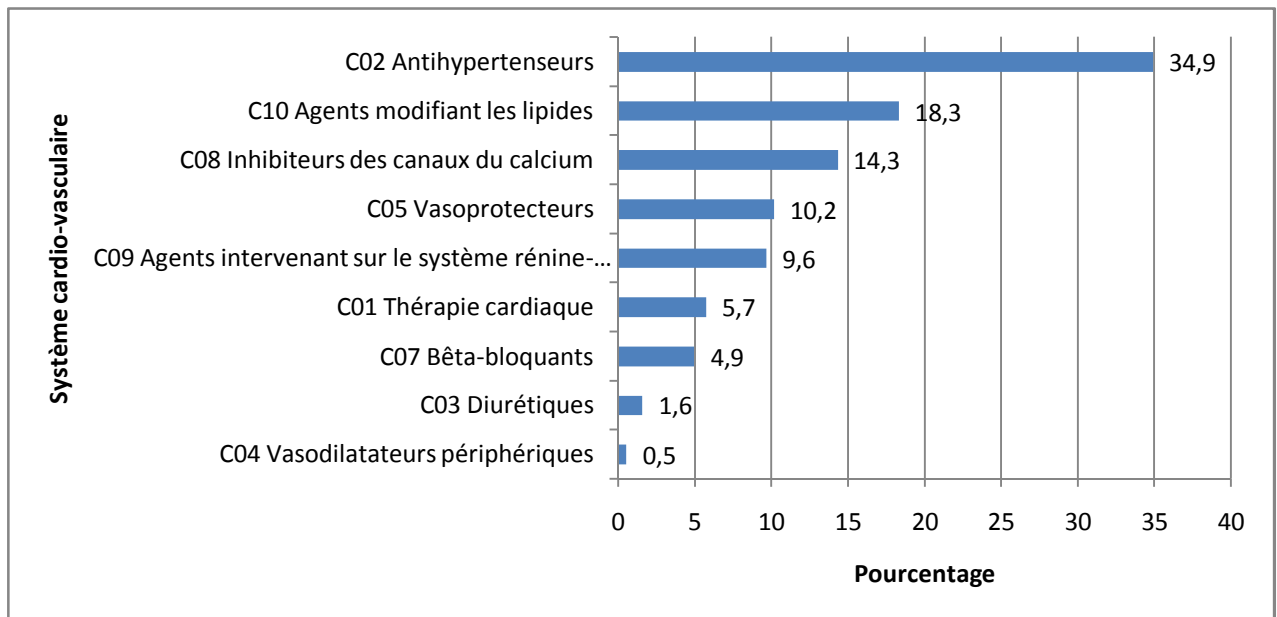


Figure 21 : Médicaments du système cardio-vasculaire (n=358)

Les antihypertenseurs (C02) les plus impliqués sont le sildénafil et le tadalafil utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Pour les « agents modifiants les lipides », on retrouve essentiellement des statines comme l'atovastatine (n=59) et la simvastatine (n=28). Enfin pour les « inhibiteurs des canaux calciques », il s'agit surtout de l'amlodipine (n=32) et de la nifédipine (n=20).

e. Médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulants

Les médicaments de la classe ATC L ou les « médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulants » imputés dans 10,7% (n=315) des déclarations de pharmacovigilance de troubles de la fertilité masculine, sont divisés en 4 sous-classes.

Les « immunosuppresseurs » sont les plus incriminés avec 45% (n=160) des médicaments de la classe ATC L, suivis des « antinéoplasiques » à 39% (n=137), des « immunostimulants » à 12% (n=42) et de « thérapeutique endocrine » à 4% (n=13).

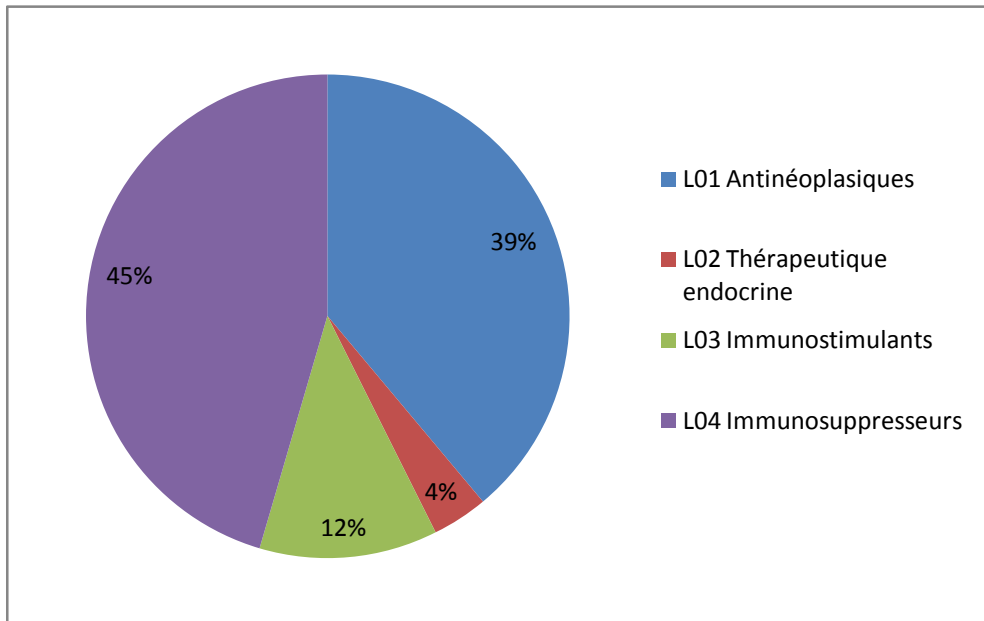


Figure 22 : Médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulants (n=315)

e.a. Immunosuppresseurs

La catégorie des médicaments « immunosuppresseurs » est vaste. On retrouve parmi les médicaments impliqués, les « inhibiteurs de facteur nécrosant des tumeurs (TNF α) » (n=75) avec essentiellement adalimumab (n=34) et etanercept (n=31), les « immunosuppresseurs sélectifs » à 21% (n=37) avec en tête l'évérolimus (n=13), les « autres immunosuppresseurs » à 21% (n=38), les « inhibiteurs de la calcineurine » à 13% (n=23) représentés par la ciclosporine (n=19) et le tacrolimus (n=11), suivis des « inhibiteurs de l'interleukine » à 3% (n=6).

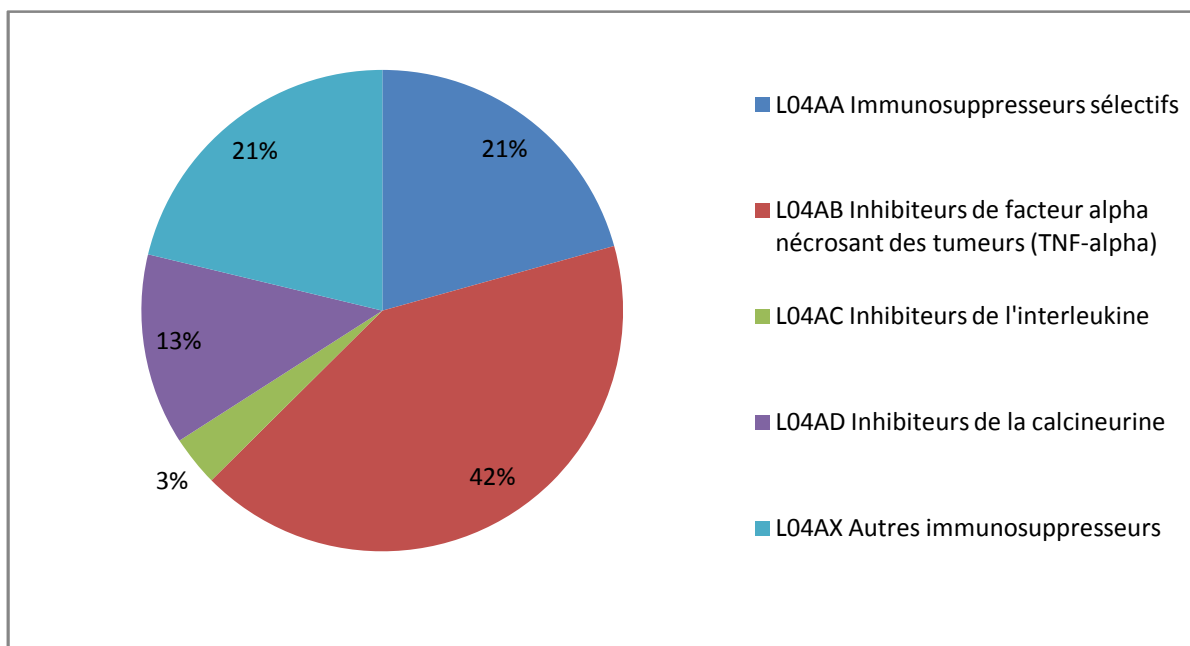


Figure 23 : Médicaments immunosuppresseurs (n=179)

e.b. Médicaments antinéoplasiques

Parmi les « médicaments antinéoplasiques » on retrouve :

- les « autres agents antinéoplasiques » (n=88) dont font partie les « dérivés du platine » dont le cisplatine (n=21), les « inhibiteurs des protéines kinases » et les « anticorps monoclonaux »,
- les « agents alkylants » (n=77) avec en tête le cyclophosphamide (n=20).
- les « antimétabolites » (n=32) avec essentiellement le méthotrexate (n=31).
- les « antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées » (n=26), dont la doxorubicine (n=21) et la bléomycine (n=15).
- les « alcaloïdes végétaux et autres produits naturels » (n=21) (étoposide (n=16) et vinblastine (n=7)).

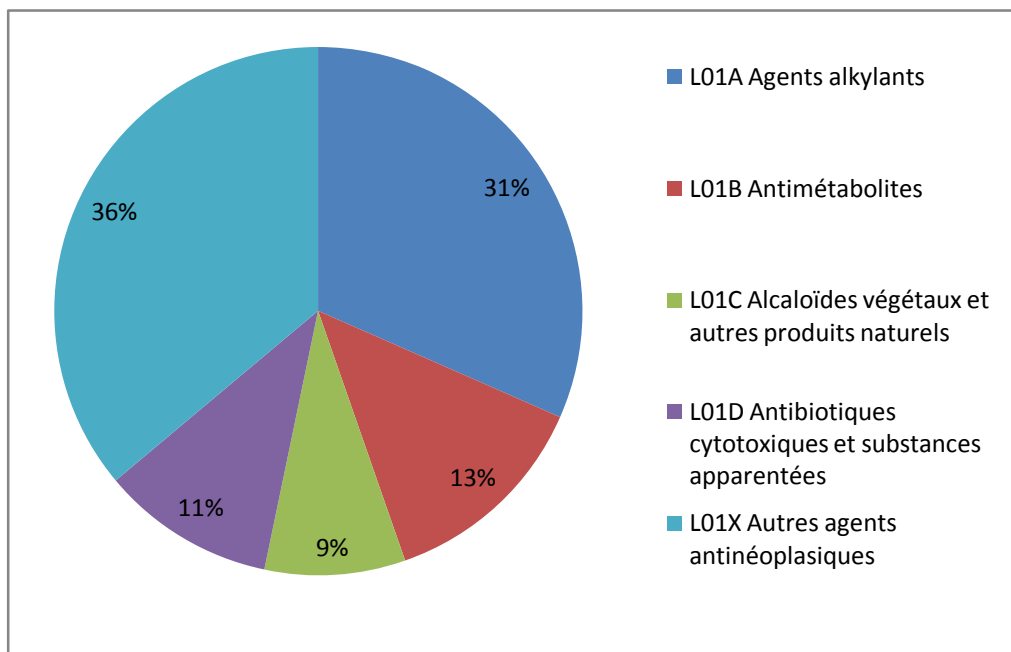


Figure 24 : Agents antinéoplasiques (n=244)

f. Médicaments du système digestif et métabolisme

Les « médicaments du système digestif et métabolisme » arrivent en 6^{ème} position des classes ATC impliqués. On retrouve les sous-classes suivantes :

A01 : Préparations stomatologiques	(n=51)
A02 : Médicaments des troubles liés à l'acidité	(n=47)
A03 : Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	(n=4)
A04 : Antiémétiques et antinauséux	(n=5)
A05 : Traitement de la bile et du foie	(n=1)
A06 : Laxatifs	(n=1)
A07 : Anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	(n=88)
A08 : Médicaments de l'obésité, à l'exclusion des produits de régime	(n=1)
A09 : Digestifs, y compris les enzymes	(n=19)
A10 : Médicaments du diabète	(n=14)
A11 : Vitamines	(n=3)
A12 : Compléments minéraux	(n=2)
A13 : Toniques	(n=1)

A14 : Agents anabolisants (usage systémique)	(n=6)
A15 : Stimulants de l'appétit	(n=0)
A16 : Autres produits liés au tractus digestifs et au métabolisme	(n=2)

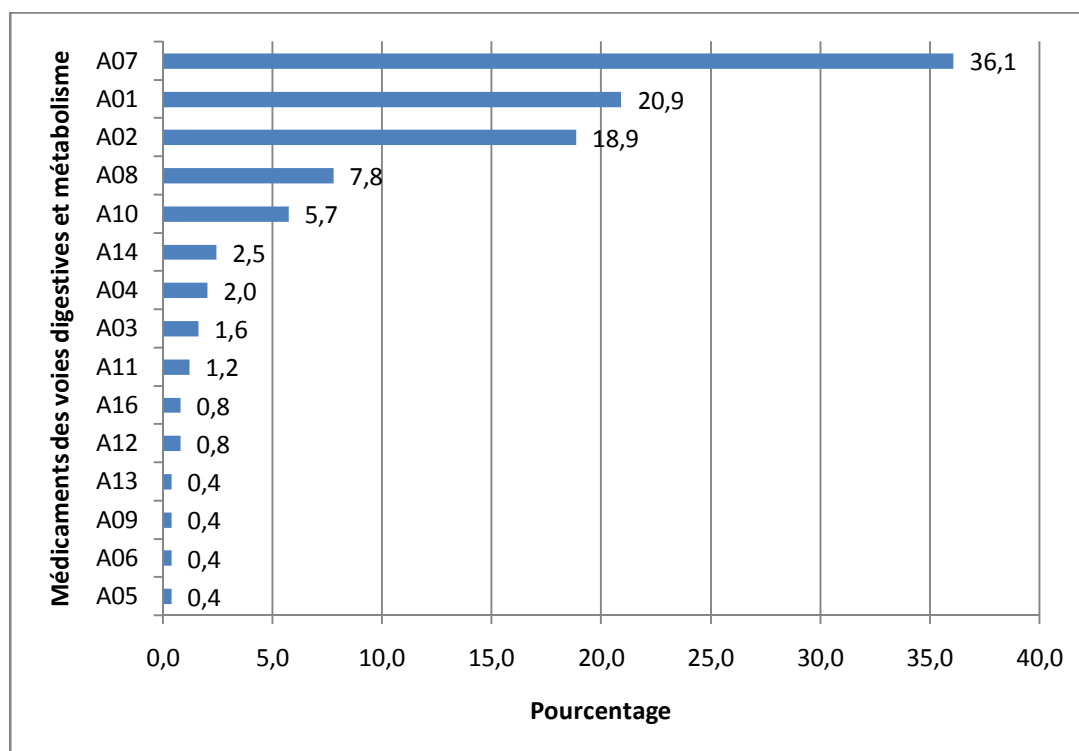


Figure 25 : Médicaments des voies digestives et métabolisme (n=219)

On retrouve donc principalement les « anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux » à 36,1% des médicaments de la classe ATC A, les « préparations stomatologiques » à 20,9% et les « médicaments des troubles liés à l'acidité » à 18,9%.

f.a. Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux

Parmi les « antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux », on retrouve surtout la sulfasalazine (n=42) et la mésalazine (n=23).

f.b. Préparations stomatologiques

Parmi les « préparations stomatologiques » on retrouve essentiellement l'acide acétylsalicylique (n=76) et la prednisolone (n=22) utilisés en local.

f.c. Médicaments des troubles liés à l'acidité

Ce sont essentiellement les « médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-oesophagien » qui sont imputés (n=47).

Ce sont surtout les « inhibiteurs de la pompe à protons » ou plus communément appelés les IPP (n=23) et les « antihistaminiques anti-H2 » (n=19).

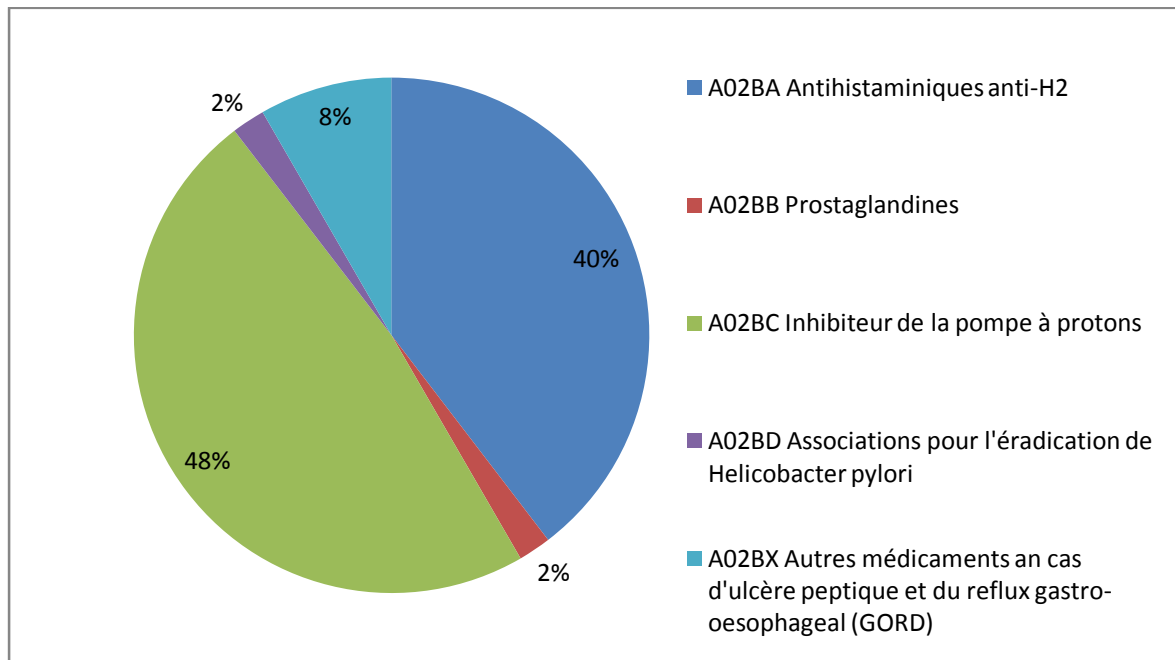


Figure 26 : Médicaments de l'ulcère et du reflux (n=48)

4. Médicaments par DCI

Le palmarès des médicaments impliqués dans les infertilités masculines est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Classement des médicaments les plus souvent impliqués dans les infertilités masculines

Médicament	Nombre de citation
1. Finastéride	190
2. Testostérone	134
3. Acide Valproïque	77
4. Acide Acétylsalicylique	76
5. Atorvastatine	59
6. Dutastéride	55
7. Tamsulosine	53
8. Sildénafil	51
9. Sertraline	43
10. Sulfasalazine	42
11. Héparine	40
12. Oméprazole	38
13. Paracétamol	38
14. Adalimumab	34
15. Hydrochlorothiazide	34
16. Amlodipine	32
17. Risperidone	32
18. Tadalafil	32
19. Etanercept	31
20. Méthotrexate	31

On retrouve donc en tête du palmarès, des médicaments de l'hypertrophie de la prostate comme le finastéride et le dutastéride, inhibiteurs de la 5- α -réductase ou des alpha-bloquants dont la tamsulosine. La testostérone arrive en 2^{ème} position des médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables sur la fertilité masculine.

Plusieurs médicaments psychotropes figurent également dans le palmarès : l'acide valproïque, la rispéridone et la sertraline. Des médicaments immunosuppresseurs tels que l'étanercept, le méthotrexate et l'adalimumab sont aussi retrouvés.

Des médicaments du système digestif et métabolisme avec la sulfasalazine et l'oméprazole sont également retrouvés dans le palmarès.

On retrouve dans les médicaments les plus cités des antalgiques comme l'acide acétylsalicylique et le paracétamol, des médicaments des troubles de l'érection (sildénafil et tadalafil) et une statine (atorvastatine). Pour finir, des antihypertenseurs figurent aussi dans cette liste : l'hydrochlorothiazide et l'amlodipine.

V. DISCUSSION

Cette étude montre que les notifications d'effets indésirables sur la fertilité masculine sont en augmentation depuis 2008. Elle nous a permis de décrire les médicaments impliqués dans les effets indésirables sur la fertilité masculine. Dans notre étude, les médicaments les plus impliqués sont les médicaments du « système génito-urinaire et hormones sexuelles », du « système nerveux », de « dermatologie », du « système cardiovasculaire », les « antinéoplasiques et agents immunomodulants » et les médicaments du « système digestif et métabolisme ».

Limites et forces de l'étude

Limites

Le manque de données cliniques fines est une des limites de notre étude. Des données telles que les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risques associés (tabac, alcool) pouvant expliquer certains effets sur la fertilité masculine ne sont pas disponibles.

La sous notification des effets indésirables est un autre facteur limitant important de cette étude. En effet, Bégau et al. ont montré que le taux de déclarations spontanées d'un effet indésirable est approximativement de 5% (142). Ainsi les bases de données de Pharmacovigilance comme VIGIBASE, ne permettent pas de quantifier le risque mais sont par contre utiles dans la détection de signaux.

Forces

VIGIBASE permet de travailler sur un nombre important de cas au niveau international, puisque depuis 1981 plus de 1923 cas ont été déclarés, alors que par exemple dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance Française, seulement 104 cas ont été enregistrés entre 1986 et 2016 (143).

En cas d'insuffisance ou absence de données dans la littérature comme pour les effets indésirables des médicaments sur la fertilité masculine, ce type de base permet donc d'avoir une vue d'ensemble sur le sujet et d'orienter ensuite vers des études plus spécifiques.

Données générales

On observe une augmentation du nombre de déclarations d'effets indésirables sur la fertilité masculine dans le temps. Ce nombre a été multiplié par 5 en 10 ans (2006-2016). Lors de recherche sur PubMed avec les mots clés « *drugs and male fertility* », on observe aussi une augmentation des publications à partir de 2000, encore plus marquée depuis 2006. Ceci montre que l'intérêt pour les effets des médicaments sur la fertilité masculine est récent et explique le manque de données.

La majorité des hommes de notre étude sont âgés de 18 à 44 ans, ce qui paraît logique car cette tranche d'âge correspond à celle à laquelle les couples souhaitent procréer.

Médicaments

Notre étude montre que 6 classes de médicaments sont particulièrement impliquées dans les notifications de troubles de la fertilité chez l'homme : les médicaments du « système génito-urinaire et hormones sexuelles » (ATC G), du « système nerveux » (ATC N), de « dermatologie » (ATC D), du « système cardio-vasculaire » (ATC C), les « antinéoplasiques et agents immunomodulants » (ATC L) et ceux du « système digestif et métabolisme » (ATC A). Marquier et al. qui avaient comparé les médicaments consommés par des hommes infertiles par rapport à des témoins fertiles, retrouvaient aussi les médicaments du « système nerveux », les « antinéoplasiques et agents immunomodulants » et les médicaments du « système digestif et métabolisme » parmi les médicaments les plus consommés par les patients infertiles, mais aussi ceux du « système musculo-squelettique » ne correspondant qu'à un très faible pourcentage des déclarations dans notre étude (4).

Parmi les médicaments les plus retrouvés dans notre étude, certains comme le finastéride, le dutastéride, la testostérone ou la sulfasalazine sont connus pour leurs effets sur la fonction reproductive masculine. D'autres médicaments comme par exemple certains psychotropes ou les inhibiteurs calciques sont suspectés d'avoir des effets délétères (d'après les études animales ou leur pharmacodynamie) mais le peu de données et d'études humaines retrouvées ne permettent pas de conclure quant à un effet sur la fertilité masculine.

Les médicaments attendus (connus comme impactant la fertilité masculine)

Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles

Les médicaments du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont en tête des médicaments impliqués dans les déclarations d'effets indésirables sur la fertilité masculine. Nous avons majoritairement retrouvé les inhibiteurs de la 5- α -réductase dont le finastéride et le dutastéride. Ces médicaments sont connus pour impacter négativement la fertilité masculine. En effet, des études ont décrit une diminution de la concentration, de la motilité et du nombre de spermatozoïdes normaux (6). Les alpha-bloquants comme la tamsulosine peuvent aussi causer ces effets indésirables dans une proportion plus faible que les inhibiteurs de la 5- α -réductase (6)(79).

Les hormones sexuelles et plus particulièrement les androgènes ont été impliqués dans des modifications de la fertilité chez les hommes de notre étude. La testostérone arrive en deuxième position des médicaments les plus impliqués. La base de données ne nous permet pas de savoir dans quels cas il y a eu un usage détourné pour dopage. Les androgènes peuvent être responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope, d'oligozoospermie voire d'azoospermie, réversibles à l'arrêt du traitement qu'il s'agisse d'usage thérapeutique ou d'utilisation dans le cadre du dopage (72)(80).

Médicaments antinéoplasiques et immuno-modulateurs

Les antinéoplasiques et immuno-modulateurs arrivent en 5^{ème} position des classes ATC impliquées. Les effets de ces médicaments sur la fonction reproductrice sont connus. Peu de patients en âge de procréer sont exposés à ces médicaments par rapport à d'autres classes de médicaments comme les médicaments du système nerveux, ce qui explique que les anticancéreux ne sont qu'en 5^{ème} position dans notre étude.

Parmi les antinéoplasiques, on retrouve en tête, les agents alkylants connus pour leurs effets cytotoxiques pouvant conduire à une azoospermie plus ou moins prolongée voire une infertilité généralement réversible. Il est d'ailleurs recommandé d'effectuer une cryoconservation du sperme avant de débiter un traitement par ces médicaments (6).

Médicaments des voies digestives et métabolisme

Ces médicaments sont retrouvés en 6^{ème} position des médicaments impliqués dans les infertilités masculines. Les « anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux » sont cités dans plus d'un tiers des cas impliquant des médicaments du système digestif avec notamment la sulfasalazine et la mésalazine. Dans la littérature, la sulfasalazine est décrite comme étant responsable de modifications qualitatives et quantitatives du sperme : oligospermie, diminution de la motilité et modification de la morphologie des spermatozoïdes (37)(58).

Par ailleurs, les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) semblent avoir plus de risque d'hypofertilité que la population générale en dehors des effets des médicaments (58).

Les médicaments inattendus

Médicaments du système nerveux

Les médicaments du système nerveux sont en 2^{ème} position des classes de médicaments les plus retrouvés dans notre étude. Les antipsychotiques et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent augmenter la sécrétion de prolactine et avoir ainsi des effets sur les hormones sexuelles.

Dans notre étude, la rispéridone arrive dans le top 20 des médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables sur la fertilité masculine. Dans la littérature, les antipsychotiques atypiques entraînent moins d'effet sur la fertilité que les antipsychotiques plus anciens, mise à part la rispéridone qui, comme les neuroleptiques plus anciens, augmente de façon non négligeable le taux de prolactine (6)(135).

Parmi les antidépresseurs ISRS, la sertraline et la paroxétine ont été relativement souvent impliqués dans les cas d'effets indésirables sur la fertilité masculine. Ils peuvent eux aussi induire une hyperprolactinémie pouvant être responsable de modifications du spermogramme et de la fertilité (6)(130).

Concernant les antiépileptiques, le valproate est en 3^{ème} position des médicaments les plus imputés dans les déclarations d'effets indésirables sur la fertilité masculine. Plusieurs études rapportent des données contradictoires sur le valproate. Certaines ne montrent aucune différence significative des spermogrammes entre patients traités et patients témoins (127), tandis que d'autres montrent une augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes n'entraînant cependant aucune modification de la fertilité (72)(104). Les données chez l'animal rapportent une diminution de la fertilité par augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes (4).

Les analgésiques sont aussi représentés dans le palmarès des médicaments impliqués avec l'acide acétylsalicylique et le paracétamol. Plusieurs études ont analysé les effets de l'acide acétylsalicylique sur le sperme et ont retrouvé une diminution de la motilité des spermatozoïdes (124)(144). Pour le paracétamol, on ne retrouve aucune donnée humaine sur d'éventuels effets sur la fertilité masculine. Une étude retrouve une diminution de la fertilité chez le rat. Le manque de données concernant l'effet du paracétamol ne permet pas de prédire un potentiel effet délétère sur la fertilité masculine.

Médicaments du système cardiovasculaire

Les médicaments du système cardiovasculaire sont retrouvés en 4^{ème} position des médicaments impliqués dans les altérations de la fertilité masculine. On retrouve principalement le sildénafil (également classé dans les « médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles » lors d'utilisation dans les troubles de l'érection), les statines (comme l'atorvastatine ou la simvastatine) et les inhibiteurs calciques (amlodipine).

Pour le sildénafil, une étude a été réalisée ne retrouvant aucune différence par rapport au placebo, concernant la motilité, le nombre ou la densité de spermatozoïdes après une prise ponctuelle (86). Par ailleurs, les études sur les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 et fertilité masculine sont controversées (88). Certaines retrouvent un effet positif à faible dose sur la motilité et la quantité de spermatozoïdes (87). Des auteurs évoquent même une éventuelle utilisation de ces médicaments dans le traitement des infertilités masculines (88).

Les statines notamment l'atorvastatine et la simvastatine ont été impliquées dans de nombreux cas. Les statines agissent sur le cholestérol qui est un précurseur indispensable à la synthèse des hormones stéroïdes. Elles pourraient donc par ce biais influencer la fertilité. Cependant les études réalisées à ce jour sont contradictoires (6) et le manque de données ne permet pas d'affirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un effet des statines sur la fertilité masculine. Une étude sur l'atorvastatine a révélé un effet délétère sur la fertilité par diminution du nombre de spermatozoïdes et augmentation des anomalies morphologiques (75).

L'amlodipine fait partie du palmarès des médicaments impliqués. Plusieurs publications ont rapporté une restauration de la fertilité après arrêt des inhibiteurs calciques chez des patients ayant une infertilité depuis plusieurs mois (72). Les inhibiteurs calciques pourraient empêcher la réaction acrosomique qui permet aux spermatozoïdes de fertiliser l'ovocyte. Par cet effet, ces médicaments pourraient donc diminuer la fertilité masculine. Néanmoins aucune étude humaine n'a été publiée.

Médicaments antinéoplasiques et immuno-modulateurs

Dans notre étude, on retrouve en tête de liste : les immunosuppresseurs et les antinéoplasiques. Parmi les immunosuppresseurs, les inhibiteurs du TNF α (dont adalimumab et etanercept) sont impliqués dans la moitié des cas, suivis des immunosuppresseurs sélectifs notamment le méthotrexate.

Pour les anti TNF α , les données de la littérature ne retrouvent pas d'effet délétère sur la fertilité masculine et même parfois un effet bénéfique. Ceci pourrait être lié à un biais d'indication, car les inhibiteurs du TNF α auraient un effet bénéfique sur la fertilité masculine par amélioration de la pathologie traitée (53)(58).

Pour le méthotrexate, des cas d'oligospermie et de stérilité réversible ont été observés chez certains patients (53).

Médicaments des voies digestives et métabolisme

Les inhibiteurs de la pompe à protons et notamment l'oméprazole en 12^{ème} position du palmarès, sont imputés dans de nombreux cas d'effet indésirable sur la fertilité masculine

enregistrés dans VIGIBASE. Dans la littérature, les études sont controversées, impliquant parfois les IPP dans des cas d'oligospermie lors d'utilisation à long terme (55) alors que d'autres études ne montrent pas d'altération de la spermatogénèse, ni d'infertilité masculine (durée inférieure à 6 mois de traitement)(56).

CONCLUSION

L'infertilité masculine iatrogène est encore peu étudiée chez l'homme. Néanmoins, de plus en plus d'effets indésirables sur la fertilité masculine sont déclarés dans les bases de données de pharmacovigilance.

Les médicaments les plus souvent retrouvés dans les déclarations d'effets indésirables sont les médicaments du « système génito-urinaire et hormones sexuelles » avec le finastéride, le sildénafil et la testostérone, du « système nerveux » avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, les neuroleptiques et le valproate, du « système cardio-vasculaire » avec les inhibiteurs calciques, les « antinéoplasiques et agents immunomodulants » et les médicaments du « système digestif et métabolisme » avec surtout la sulfasalazine.

Parmi les médicaments les plus retrouvés, certains étaient déjà connus pour leurs effets sur la fertilité masculine (finastéride, sulfasalazine et anticancéreux cytotoxiques).

D'autres médicaments moins attendus sont retrouvés dans notre étude. Parmi eux, on retrouve des médicaments pour lesquels il y a peu ou pas de données humaines dans la littérature sur leurs effets potentiels sur la fertilité masculine. C'est le cas du paracétamol et de l'héparine présents dans le top 20 des médicaments impliqués. Pour certains médicaments des données de pharmacodynamie vont dans le sens d'un effet sur la fertilité (statines, inhibiteurs calciques) mais aucune donnée humaine n'est publiée. Enfin pour d'autres médicaments retrouvés fréquemment dans notre étude, on peut se poser la question du rôle de la pathologie traitée (antidépresseurs, anti TNF α).

Des études spécifiques sont donc nécessaires pour évaluer l'impact exact de ces médicaments sur la fertilité masculine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *Encycl Med Chir(ElsevierSAS, Paris), urologie*, 18-760-A-10, 2007 : 6p
2. Inserm. Après un an d'essais, près d'un quart des couples infertiles [cité 12/02/2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/apres-un-an-d-essais-pres-d-un-quart-des-couples-infertiles>
3. Amar-Hoffet A, Hédon B, Belaisch-Allart J. Place des techniques d'assistance médicale à la procréation. 2010 Elsevier Masson SAS. *Gynécol Obstét Biol Reprod*. 2010, 39, S88–S99
4. Marquier B. Hypofertilités masculines et médicaments : étude comparative chez des patients consultant pour infertilité et des hommes fertiles. Thèse de doctorat de pharmacie, Paul Sabatier Toulouse; 2005.
5. Young J. Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration MCED. 2016;80:29-36.
6. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017;5(4):640-63.
7. WHO | WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition.2010
8. Freour T, Delvigne A, Barrière P. L'exploration de l'homme du couple infécond. *Journal de Gynécol Obst Biol Reprod* 2010; 39: 45-52
9. Roze C, Touraine P, Leger J, Roux N de. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. *Annal Endocrinol*, 2009;70:2-13
10. Jégou B. L'infertilité mâle aujourd'hui. *Méd Sci*. 2012;28:447-8
11. Valdes-Socin H. L'hypogonadisme hypogonadotrope normosmique isole (HHnl) - Mémoire Valdes HH nlReview (REBIC) 2014.
12. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis. *Endocr Rev*. 2001;22(2):226-39.
13. Plotton I, Brosse A, Lejeune H. Faut-il modifier la prise en charge du syndrome de Klinefelter pour améliorer les chances de paternité ? *Annal Endocrinol*, 2010;71:494-504
14. Rock A, Marcelli F, Robin G, Mitchell V, Leroy C, Rigot J-M. Clinical and paraclinical features of Klinefelter syndrome consulting for male infertility. *Prog Urol*.2014;24:757-63.
15. Masoudi R, Mazaheri-Asadi L, Khorasani S. Partial and complete microdeletions of Y chromosome in infertile males from South of Iran. *Mol Biol Res Commun*.2016;5:247-55.
16. Tachdjian G. Anomalies de la différenciation sexuelle. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Gynécologie*, 2017;12:1-10
17. Poulat F, Goze C, Boizet B, Berta P. Gene SRY et anomalies de la détermination génétique du sexe chez l'homme. *Andrologie*. 1992;2:50-2.

18. Lohmann L, Minz M, Cohen-Bacrie P, Lemeur A, Clément P. Anomalies chromosomiques et infertilité - Chromosome anomalies and infertility. *La lettre du gynécol.* 2006;311:27-31.
19. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della Mina E, Forlino A, et al. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. *J Med Genet.*2011;48(10):710-2.
20. Hsieh MH, Hollander A, Lamb DJ, Turek PJ. The Genetic and Phenotypic Basis of Infertility in Men with Pediatric Urologic Disorders. *Urology.* 2010;76(1):25-31.
21. Bay K, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nat Rev Urol.*2011;8(4):187-96.
22. Ravel C, McElreavey K, Mandelbaum J, Siffroi J-P. Polymorphismes génétiques et infertilité masculine. *MT Médecine Reprod.*2007;9(4):219-29.
23. Cortes D. Thorup J.M. Visfeldt J. Cryptorchidism: Aspects of Fertility and Neoplasms - Abstract - *Hormone Research.* 2001;55:21-27
24. Elloumi H, Haj Mahmoud D, Kacem K, Khrouf M, Bouzouita A, Zhioua F, et al. Les anticorps anti-spermatozoïdes chez l'homme : de la physiopathologie à la thérapeutique. *Immuno-Anal Biol Spéc.*2013;28(5):316-21.
25. J. Tuech. Anticorps antispermatozoïdes : indications, étiologies et applications en 2011, de l'exploration de l'infertilité au concept d'immunocontraception masculine. *Andrologie.*2012;1:20-28
26. Kantartzi PD, Goulis CD, Goulis GD, Papadimas I. Male infertility and varicocele: myths and reality. *Hippokratia.* 2007;11(3):99-104.
27. Orchidopexie (fixation du testicule). Urofrance. [cité 10 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/orchidopexie-fixation-du-testicule.html>
28. Fontaine E, Jarfin A. Anomalies des organes génitaux internes masculins et retentissement sur la fertilité. *Urol Pédiatrique.* 2001;11:729-32.
29. Bouyé S, Marcelli F, Ghoneim T, Lemaitre L, Robin G, Mitchell V, et al. Description andrologique d'une population azoosperme avec une agénésie des canaux déférents consultant pour infertilité *Progrès en Urologie.* 2014;24:132-137
30. Rigot J-M, Marcelli F, Giuliano F. Troubles de l'éjaculation à l'exception de l'éjaculation prématurée, troubles de l'orgasme *Progrès en Urologie.* 2013;23: 657-663
31. Khodari M, Ouzzane A, Marcelli F, Yakoubi R, Mitchell V, Zerbib P, Rigot J-M. Azoospermie et antécédent de cure de hernie inguinale chez l'adulte. *Prog Urol.*2015;25:692-697
32. Lejeune H. Prévention de l'infertilité d'origine infectieuse chez l'adolescent. *Andrologie,* 1992;2 : 100-103.
33. Phé V, Rouprêt M. Prostatites et épидидymites. (Elsevier Masson SAS, Paris) AKOS (Traité de Médecine). 2010;1-10. 5-0670

34. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update*.2007;13(3):209-23.
35. Hassan MAM, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril*.2003;79:1520-7.
36. Sepaniak S, Forges T, Fontaine B, Gerard H, Foliguet B, Guillet-May F, et al. Impact négatif du tabac sur la fertilité masculine : des spermatozoïdes à la descendance. *Journal de Gynécologie Obst Biol Reprod*. 2004;33:384-390
37. Gatimel N, Moreau J, Parinaud J., Léandri R.D. Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology - Wiley Online Library*.2017;5:845-62
38. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett*.2014;230(2):146-56.
39. Prise en charge de l'infertilité masculine | Urofrance [cité 24 juill 2017]. Disponible sur:<http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/prise-en-charge-de-linfertilite-masculine.html>
40. El-Hamzaoui SA, Dikoumba A. Spermogramme et spermocytogramme. *Rev Fr Lab*.2005;369:29-34.
41. Ravel C, Berthaut I, Siffroi J-P. Infertilités masculines. *Encly. Med Chir, 10-032-E-10*,2014. Endocrinol-Nutrition
42. Sermondade N, Sifer C. Observation des spermatozoïdes au fort grossissement (MSOME) : y a-t-il un consensus ? *Gynécologie Obstétrique; Fertilité* 2011;39:309-314
43. G. DISCAMPS. La spermoculture. *Revue Française des Laboratoires*.1995;278:61-62
44. Chapitre 02 - Stérilité du couple : conduite de la première consultation | Urofrance. [cité 10 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/sterilite-du-couple.html>
45. Huyghe E, Izard V, Rigot J-M, Pariente J-L, Tostain J. Évaluation de l'homme infertile : recommandations AFU 2007. *Prog En Urol*. 2008;18(2):95-101.
46. Bourcigaux N, Christin-Maître S. Dosages hormonaux chez l'homme infertile. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008;36(5):551-6.
47. Fabié-Boulard A, Fabre G, Gangloff D, Grolleau J-L, Chavoïn J-P. Gynécomastie EMC. Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique.2006:1-7(45-668-D)
48. Jacques Buvat, Gilbert Bou-Jaoude. Hyperprolactinémie et fonction sexuelle chez l'homme. *Andrologie*. 2005;15:366-373
49. Trouillas J, Delgrange E, Jouanneau E, Maiter D, Guigard MP, Donckier J, et al. Le prolactinome de l'homme : caractères cliniques et histologiques. *Annal Endocrinol*. 2008;61:253

50. Masson E. Intérêt du dosage d'inhibine B dans l'exploration d'une stérilité masculine grave en vue d'AMP. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*.2002;17:176-180
51. Garcia-Legname M, Cordonnier J-L, Eschwege P, Foliguet B, Ayav C, Hubert J. À la recherche du spermatozoïde chirurgical : doit-on effectuer une biopsie testiculaire systématique ? *Progrès en urologie*.2013;23:58-65
52. Robin G, Boitrelle F, Leroy X, Peers MC, Marcelli F, Rigot JM, Mitchell V. Bilan d'une azoospermie et évaluation histologique de la spermatogénèse. *Annales de Pathologie*.2010;30(30):182-95.
53. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther*. 2013;26(4):337-46.
54. Meikle AW, Sanders SW, Tolman KG, Jennings DE, Karol MD, Ringham GL. Effect of Lansoprazole on Male Hormone Function. *Drug Investig*.1994;8(4):191-202.
55. Huijgen NA, de Ridder MAJ, Verhamme KM, Dohle GR, Vanrolleghem AM, Sturkenboom MCJM, et al. Are proton-pump inhibitors harmful for the semen quality of men in couples who are planning pregnancy? *Fertil Steril*. 2016;106(7):1666-1672.
56. Keihani S, Craig JR, Zhang C, Presson AP, Myers JB, Brant WO, et al. Proton-pump inhibitor use does not affect semen quality in subfertile men. *Asian J Androl*. 2017; 19:1-4
57. Banihani SA. Histamine-2 Receptor Antagonists and Semen Quality. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):9-13.
58. Shin T, Okada H. Infertility in men with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*.2016;7(3):361-9.
59. Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut*. 1987;28(8):1008-12.
60. Shin T, Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Yagi H, Soh S, et al. Inflammatory bowel disease in subfertile men and the effect of mesalazine on fertility. *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(6):373-6.
61. Ding G-L, Liu Y, Liu M-E, Pan J-X, Guo M-X, Sheng J-Z, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl*. 2015;17(6):948-53.
62. Ferreira C, Sousa M, Rabaça A, Oliveira PF, Alves MG, Sá R. Impact of Metformin on Male Reproduction. *Curr Pharm Des*. 2015;21(25):3621-33.
63. Alves MG, Martins AD, Vaz CV, Correia S, Moreira PI, Oliveira PF, et al. Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism. *Br J Pharmacol*. 2014;171(4):1033-42.
64. Morgante G, Tosti C, Orvieto R, Musacchio MC, Piomboni P, De Leo V. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2150-2.
65. Alves M. G, Jesus T. T, Sousa M. Male fertility and obesity: Are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? *Current Pharmaceutical Design*, 2016;22: 783-79

66. Fontoura P, Cardoso MC de A, Erthal-Martins MC, Werneck C, Sartorio C, Ramos CF. The effects of liraglutide on male fertility: a case report. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(5):644-6.
67. Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg ML. Hypertension and Male Fertility. *World J Mens Health* 2017;35(2):59-64.
68. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, Nalbantgil I, Zoghi M, Ozerkan F, et al. A Randomised Comparison of the Effects of Nebivolol and Atenolol with and without Chlorthalidone on the Sexual Function of Hypertensive Men. *Clin Drug Investig*. 2005;25(6):409-16.
69. Tamburrino L, Marchiani S, Minetti F, Forti G, Muratori M, Baldi E. The CatSper calcium channel in human sperm: relation with motility and involvement in progesterone-induced acrosome reaction. *Hum Reprod*.2014;29(3):418-28.
70. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Engaging Practicing Gynecologists in the Management of Infertile Men. *J Obstet Gynaecol India*.2015;65(2):75-87.
71. Enders G. Clinical approaches to male infertility with a case report of possible nifedipine-induced sperm dysfunction. *J Am Board Fam Pract*.1997;10(2):131-6.
72. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Clínicas*. 2004;59(6):375-82.
73. Nuttall FQ, Warriar RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(5):569-78.
74. Wilson B. The effect of drugs on male sexual function and fertility. *Nurse Pract*. 1991;16(9):12-7, 21-4.
75. Pons-Rejraji H, Brugnon F, Sion B, Maqdasy S, Gouby G, Pereira B, et al. Evaluation of atorvastatin efficacy and toxicity on spermatozoa, accessory glands and gonadal hormones of healthy men: a pilot prospective clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol RBE*.2014;12:65.
76. Chung SSW, Wang X, Wolgemuth DJ. Expression of retinoic acid receptor alpha in the germline is essential for proper cellular association and spermiogenesis during spermatogenesis. *Dev Camb Engl*.2009;136(12):2091-100.
77. Nya-Ngatchou J, Arnold S, Walsh T, Muller C, Page S, Isoherranen N, et al. Intratesticular 13-cis Retinoic Acid is Lower in Men with Abnormal Semen Analyses, a Pilot Study. *Andrology*. 2013;1(2):325-31.
78. Geiger J-M, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin *Dermatol Basel Switz*. 2002;205(2):105-7.
79. Samplaski MK, Nangia AK. Adverse effects of common medications on male fertility. *Nat Rev Urol*. 2015;12(7):401-13.
80. Kolettis PN, Purcell ML, Parker W, Poston T, Nangia AK. Medical testosterone: an iatrogenic cause of male infertility and a growing problem. *Urology*.2015;85(5):1068-72.

81. Samplaski MK, Loai Y, Wong K, Lo KC, Grober ED, Jarvi KA. Testosterone use in the male infertility population: prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters. *Fertil Steril*. 2014;101(1):64-9.
82. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwège P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*. 2016;26:2.
83. Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med*. 2004;25(4):257-63.
84. Hellstrom WJG, Sikka SC. Effects of Acute Treatment With Tamsulosin Versus Alfuzosin on Ejaculatory Function in Normal Volunteers. *J Urol*. 2006;176(4):1529-33.
85. Gupta S, Lodh B, Singh AK, Somarendra K, Meitei KS, Singh SR. Comparing the Efficacy of Tamsulosin and Silodosin in the Medical Expulsion Therapy for Ureteral Calculi. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013;7(8):1672-4.
86. Purvis K, Muirhead GJ, Harness JA. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(Suppl 1):53S-60S.
87. Mostafa T. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and sperm functions. *Int J Impot Res*. 2008;20(6):530-6.
88. Dimitriadis F, Giannakis D, Pardalidis N, Zikopoulos K, Paraskevaïdis E, Giotitsas N, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian J Androl*. 2008;10(1):115-33.
89. Whirledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids, Stress, and Fertility. *Minerva Endocrinol*. 2010;35(2):109-25.
90. Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:136
91. Hamada A, Agarwal A, Sharma R, French DB, Ragheb A, Sabanegh ES. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients. *Urology*. 2011;78(6):1320-5.
92. Merino G, Carranza-Lira S. Infection and male infertility: effect of different antibiotic regimens on semen quality. *Arch Androl*. 1995;35(3):209-12.
93. Pajovic B, Radojevic N, Vukovic M, Stjepcevic A. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic Chlamydia- and Ureaplasma-related pyospermia. *Andrologia*. 2013;45(4):266-71.
94. Baker HW, Straffon WG, McGowan MP, Burger HG, de Kretser DM, Hudson B. A controlled trial of the use of erythromycin for men with asthenospermia. *Int J Androl*. 1984;7(5):383-8.
95. Schramm P. Ofloxacin: concentration in human ejaculate and influence on sperm motility. *Infection*. 1986;14 Suppl 4:S274-275.
96. Khaki A. Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: A systematic review. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(3):125-34.

97. Schürmeyer T, Nieschlag E. Effect of ketoconazole and other imidazole fungicides on testosterone biosynthesis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;105(2):275-80.
98. Usmani KA, Tang J. Human cytochrome P450: metabolism of testosterone by CYP3A4 and inhibition by ketoconazole. *Curr Protoc Toxicol*. 2004;Chapter 4:Unit4.13.
99. Taguchi N, Ito S. Paternal use of ribavirin–interferon alpha 2B combination therapy before conception. *Can Fam Physician*. 2005;51(12):1623-5.
100. Mandelbrot L, Berrebi A, Rouzioux C, Partisani M, Faucher P, Tubiana R, et al. Désir d'enfant chez les personnes vivant avec le VIH : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2014 ;42: 543-550
101. Monavari SH, Vaziri MS, Khalili M, Shamsi-Shahrabadi M, Keyvani H, Mollaei H, et al. Asymptomatic seminal infection of herpes simplex virus: impact on male infertility. *J Biomed Res*. 2013;27(1):56-61.
102. Douglas JM, Davis LG, Remington ML, Paulsen CA, Perrin EB, Goodman P, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of the effect of chronically administered oral acyclovir on sperm production in men with frequently recurrent genital herpes. *J Infect Dis*. 1988;157(3):588-93.
103. Lopez-Ruz MA, Navas P, López-Zúñiga MA, Gonzalvo MC, Sampedro A, Pasquau J, et al. Effect of Monotherapy with Darunavir/Ritonavir on Viral Load in Seminal Fluid, and Quality Parameters of Semen in HIV-1-Positive Patients. *Plos One*. 2016;11:E0159305.
104. Brezina PR, Yunus FN, Zhao Y. Effects of Pharmaceutical Medications on Male Fertility. *J Reprod Infertil*. 2012;13(1):3-11.
105. Kushnir VA, Lewis W. HIV/AIDS and Infertility: Emerging Problems in the Era of Highly Active Antiretrovirals. *Fertil Steril*. 2011;96(3):546-53.
106. Politch JA, Mayer KH, Abbott AF, Anderson DJ. The effects of disease progression and zidovudine therapy on semen quality in human immunodeficiency virus type 1 seropositive men. *Fertil Steril*. 1994;61(5):922-8.
107. Lowe SH, van Leeuwen E, Droste JAH, van der Veen F, Reiss P, Lange JMA, et al. Semen quality and drug concentrations in seminal plasma of patients using a didanosine or didanosine plus tenofovir containing antiretroviral regimen. *Ther Drug Monit*. 2007;29(5):566-70.
108. Frapsauce C, Grabar S, Leruez-Ville M, Launay O et al. Impaired sperm motility in HIV-infected men: an unexpected adverse effect of efavirenz? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015;30(8):1797-806.
109. Wang L, Peng J, Huang H, Wang Q, Yu M, Tao L. Simvastatin protects Sertoli cells against cisplatin cytotoxicity through enhanced gap junction intercellular communication. *Oncol Rep*. 2015;34(4):2133-41.
110. Wyns C. Male fertility preservation before gonadotoxic therapies. *Facts Views Vis ObGyn*. 2010;2(2):88-108.
111. El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl*. 1979;3(2):177-9.
112. Xu LG, Yang YR, Wang HW, Qiu F, Peng WL, Xu HM, et al. Characteristics of male fertility after renal transplantation. *Andrologia*. 2011;43(3):203-7.
113. Kaczmarek I, Groetzner J, Adamidis I, Landwehr P, Mueller M, Gerstorfer M, Uberfuhr P. Sirolimus impairs gonadal function in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:1084-8

114. Haberman J, Karwa G, Greenstein SM, Soberman R, Glicklich D, Tellis V, et al. Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients. *J Urol.* 1991;145(2):294-6.
115. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, et al. Influence of tumor necrosis factor α inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril.* 2014;101(2):359-65.
116. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2015;13(4):277-289;
117. Tran T-A, Koné-Paut I, Marie I, Ninet J, Cuisset L, Meinzer U. Muckle-Wells syndrome and male hypofertility: a case series. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):327-31.
118. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmmer H, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1048-53.
119. Kastrop P, Kimmel I, Bancsi L, Weima S, Giltay J. The Effect of Colchicine Treatment on Spermatozoa: A Cytogenetic Approach. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16(9):504-7.
120. Both T, van Laar JAM, Bonte-Mineur F, van Hagen PM, van Daele PLA. [Colchicine has no negative effect on fertility and pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(12):A4196.
121. Subirán N, Casis L, Irazusta J. Regulation of Male Fertility by the Opioid System. *Mol Med.* 2011;17(7-8):846-53.
122. Vuong C, Van Uum S H M, O'Dell L, Lutfy K. The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems *Endocr Rev.* 2010; 31(1): 98–132.
123. Martini AC, Molina RI, Tissera AD, Ruiz RD, Fiol de Cuneo M. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs. *Fertil Steril.* 2003;80(1):221-2.
124. Stutz G, Zamudio J, Santillán ME, Vincenti L, de Cuneo MF, Ruiz RD. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Arch Environ Health.* 2004;59(11):548-52.
125. Calabrò RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(6):887-95.
126. Verrotti A, Loiacono G, Laus M, Coppola G, Chiarelli F, Tiboni GM. Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2011;31(4):519-27.
127. Røste LS, Taubøll E, Haugen TB, Bjørnenak T, Saetre ER, Gjerstad L. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. *Eur J Neurol.* 2003;10(5):501-6.
128. Sikka SC, Chen C, Almas M, Dula E, Knapp LE, Hellstrom WJG. Pregabalin does not affect sperm production in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority study. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2015;15(2):150-8.

129. Clayton AH, El Haddad S, Iluonakhamhe J-P, Ponce Martinez C, Schuck AE. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1361-74.
130. Hendrick V, Gitlin M, Altshuler L, Korenman S. Antidepressant medications, mood and male fertility. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25(1):37-51.
131. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril.* 2010;94(3):1021-6.
132. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology.* 2007;69(1):185
133. Maier U, Koinig G. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;116(3):357-9.
134. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance. *L'Encephale.* 2014;40(1):86-94.
135. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs.* 2004;64(20):2291-314.
136. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(4):281-97.
137. Pompe SV, Strobach D, Stief CG, Becker AJ, Trottmann M. Drug use among men with unfulfilled wish to father children: a retrospective analysis and discussion of specific drug classes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(6):668-77.
138. Hayashi T, Yoshida S, Ohno R, Ishii N, Terao T, Yamada T. Asthenospermia in hay fever patients improved by stopping treatment with histamine H1 receptor antagonists. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2006;13(7):1028-30.
139. Louis M-P, Héran I, Peyrière H, Blayac J-P, Hillaire-Buys D. Two cases of gynaecomastia with cetirizine, a second-generation antihistamine. *Thérapie.* 2004;59(1):163-4.
140. Matsuki S, Sasagawa I, Suzuki Y, Yazawa H, Tateno T, Hashimoto T, et al. The use of ebastine, a mast cell blocker, for treatment of oligozoospermia. *Arch Androl.* 2000;44(2):129-32.
141. Uppsala Monitoring Centre (UMC) — *VigiLyze™* - 27920.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who-umc.org/graphics/27920.pdf>
142. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA.* 2002;288(13):1588.
143. JACQUEL A-A. Infertilité masculine médicamenteuse : étude descriptive dans la Banque Nationale de PharmacoVigilance. 2017.
144. Banihani SA. Effect of paracetamol on semen quality. *Andrologia.* 2017;e12874

ANNEXES

Annexe 1 : Définitions

- Aspermie :** Défaut d'émission de sperme dû à l'absence de sécrétion spermatique ou à l'impossibilité de l'éjaculation lors de l'orgasme masculin.
- Asthénospermie :** Défaut de mobilité des spermatozoïdes. Il y a normalement au moins 40% de spermatozoïdes mobiles dans le sperme. En dessous de ce seuil, on parle d'asthénospermie ou d'asthénozoospermie.
- Azoospermie :** Absence de spermatozoïdes dans le sperme.
- Hématospermie :** Présence de sang dans le sperme émis lors de l'éjaculation.
- Hypospermie :** Volume d'éjaculat inférieur à 2 mL sur au moins deux spermatogrammes successifs.
- Infertilité :** Absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés.
- Oligospermie :** Diminution anormale du nombre de spermatozoïdes dans le sperme (<15 millions/mL).
- Spermatorrhée :** Ecoulement spontané et involontaire du sperme.

Annexe 2 : Classement des médicaments imputés par ordre alphabétique

Médicament	Nombre de citations
Abiraterone	2
Acamprosate	1
Acebutolol	4
Acenocoumarol	3
Acepromazine	1
Aceprometazine	1
Acetylcysteine	1
Aciclovir	5
Acide Acétylsalicylique	76
Acide Alendronique	3
Acide Ascorbique	9
Acide Clavulanique	3
Acide Clorazepique	6
Acide Cromoglicique	1
Acide Folinique	2
Acide Folique	17
Acide Fumarique	4
Acide Gadoterique	1
Acide Gualenique	2
Acide Levofolinique	1
Acide Linoleique	1
Acide Mycophenolique	10
Acide Nicotinique	9
Acide Pamidronique	1
Acide Risedronique	1
Acide Valproique	77
Acide Zoledronique	5
Acides aminés	1
Acitretine	3
Acidinium Bromide	1
Adalimumab	34
Adefovir	2
Adénosine	1
Agomelatine	1
Alemtuzumab	6
Alfuzosine	5

Alglucerase	1
Alitretinoïne	1
Allopurinol	15
Alprazolam	24
Alprostadiol	2
Aluminium hydroxide	1
Amfepramone	1
Amfétamine	5
Amiloride	7
Amiodarone	6
Amisulpride	8
Amitriptyline	8
Amlodipine	32
Amlodipine besilate	3
Amoxapine	2
Amoxicilline	7
Amphotericine b	3
Anakinra	1
Anastrozole	2
Androstenedione	2
Anilides	1
Apixaban	3
Apremilast	1
Asenapine	2
Asparaginase	3
Astemizole	2
Atazanavir	2
Atenolol	22
Atomoxetine	12
Atorvastatine	59
Atropine	1
Auranofine	1
Avanafil	1
Azathioprine	16
Azelastine	1
Azithromycine	2
Balsalazide	1
Beclometasone	11

Benazepril	8
Bendroflumethiazide	2
Benzatropine	2
Benzylthiouracil	1
Betamethasone	3
Bevacizumab	2
Bexarotene	1
Bezafibrate	1
Bicalutamide	1
Bimatoprost	3
Bismuth	1
Bisoprolol	8
Bisphosphonates	1
Bleomycine	15
Bosentan	1
Brimonidine tartrate	1
Brinzolamide	1
Bromazepam	8
Bromocriptine	1
Brompheniramine maleate	1
Budésonide	18
Buprenorphine	12
Bupropion	16
Buspirone	1
Busulfan	4
Butalbital	2
Butylscopolamine	2
Cabergoline	1
Caféine	2
Calcipotriol	1
Calcitriol	1
Calcium	11
Camellia sinensis	1
Canagliflozin	1
Candesartan	3
Cannabis	1
Captopril	5
Carbamazepine	30
Carbidopa	1
Carbimazole	1
Carbocistéine	1

Carboplatine	1
Carisoprodol	3
Carvedilol	6
Cefaclor	1
Cefadroxil	1
Cefalexine	1
Cefdinir	1
Cefixime	1
Ceftriaxone	1
Celecoxib	11
Certolizumab pegol	2
Cetirizine	8
Cetuximab	2
Chlorambucile	5
Chlormethine	2
Chlorodehydromethyltestosterone	1
Chlorphenamine	1
Chlorpromazine	3
Chlorpropamide	1
Chlortalidone	2
Cholécalciférol	4
Cholestyramine	2
Ciclesonide	2
Ciclopirox	1
Ciclosporine	19
Cimétidine	11
Cinacalcet	3
Ciprofloxacin	16
Cisapride	1
Cisplatine	21
Citalopram	17
Clarithromycine	1
Clenbutérol	1
Clindamycine	1
Clobazam	3
Clomifene	3
Clomipramine	4
Clonazepam	16
Clonidine	6
Clopidogrel	19
Clorzepate dipotassium	1

Clozapine	13
Cocaine	1
Codéine	6
Colchicine	8
Colesevelam	3
Colestipol	3
Cortisone	4
Crizotinib	1
Cyamemazine	1
Cyanocobalamine	6
Cyclobenzaprine	3
Cyclophosphamide	20
Cytarabine	3
Dabigatran	3
Dacarbazine	6
Dactinomycine	1
Danazol	2
Dantrolène	1
Dapagliflozine	1
Darbepoetine alfa	1
Daunorubicine	1
Deferasirox	1
Denosumab	2
Desipramine	8
Desloratadine	4
Desmopressine	1
Desvenlafaxine	8
Dexamethasone	6
Dexamfetamine	10
Dexfenfluramine	2
Dextropropoxyphene	2
Diazepam	11
Dichloralphenazone	1
Diclofenac	16
Dicloxacilline	1
Dicycloverine	2
Diethylstilbestrol	4
Digoxine	3
Dihydrocodeine	3
Diltiazem	25
Diphenhydramine	4

Diphenoxylate	1
Disopyramide	2
Docusate	3
Domperidone	1
Dornase alfa	1
Dosulepine	2
Doxazosine	7
Doxepine	3
Doxorubicine	21
Doxycycline	1
Doxylamine succinate	1
Drotrecogine alfa	1
Duloxetine	24
Dutasteride	55
Ebastine	1
Echinacea purpurea	1
Efavirenz	10
Eletriptan	1
Eltrombopag	2
Emtricitabine	10
Enalapril	10
Enoxaparine	2
Entecavir	2
Enzalutamide	2
Epinephrine	1
Eprosartan mesilate	1
Ergocalciferol	1
Erlotinib	2
Erythromycine	2
Escitalopram	13
Esomeprazole	16
Estradiol benzoate	2
Eszopiclone	3
Etanercept	31
Ethambutol	2
Ethanol	5
Ethinylestradiol	1
Ethosuximide	1
Etizolam	1
Etodolac	1
Etoposide	16

Etoricoxib	2
Everolimus	13
Exenatide	8
Ezetimibe	11
Famciclovir	1
Famotidine	5
Fampridine	6
Febuxostat	2
Felodipine	3
Fenfluramine	3
Fenofibrate	7
Fenoterol hydrobromide	1
Fer	6
Fexofenadine	4
Fexofenadine hydrochloride	1
Filgrastim	4
Finasteride	190
Fingolimode	6
Flecainide	4
Fluconazole	4
Fludarabine	6
Fluindione	2
Flunisolide	1
Fluorouracil	4
Fluoxetine	21
Flupentixol	2
Flurazepam	4
Flurbiprofene	1
Fluspirilene	1
Fluticasone	27
Fluvastatine	2
Fluvoxamine	2
Formoterol	8
Fosinopril	3
Furosemide	16
Gabapentine	14
Ganciclovir	2
Gatifloxacin	3
Gefitinib	4
Gemfibrozil	7
Gimeracil	1

Ginkgo biloba	1
Glafenine	1
Glatiramere	5
Glibenclamide	7
Gliclazide	3
Glimepiride	2
Glipizide	1
Glycerol trinitrate	4
Gonadotrophine Chorionique	3
Griseofulvine	3
Haloperidol	5
Héparine	40
Hydrochlorothiazide	34
Hydrocodone	14
Hydrocortisone	4
Hydromorphone	7
Hydroxycarbamide	15
Hydroxychloroquine	5
Hydroxyzine	1
Ibrutinib	1
Ibuprofène	17
Ifosfamide	12
lloperidone	2
Imatinib	15
Imipramine	8
Indapamide	2
Infliximab	13
Insuline	3
Insuline glargine	2
Insuline human	2
Insuline lispro	2
Interferon	1
Interferon alfa	1
Interferon alfa-2a	2
Interferon alfa-2b	3
Interferon beta-1a	10
Interferon beta-1b	1
Iodine	4
Ipratropium	6
Irbesartan	7
Irinotecan	2

Isometheptene	1
Isoniazide	1
Isosorbide	3
Isotretinoïne	21
Isradipine	1
Itraconazole	7
Ivabradine	1
Ketoconazole	5
Ketoprofène	1
Labetalol	8
Lacosamide	1
Lamivudine	4
Lamotrigine	17
Lanreotide	1
Lansoprazole	19
Lanthanum carbonate	1
Latanoprost	2
Leflunomide	1
Lenalidomide	14
Lercanidipine	1
Leuprorelina	2
Lévétiracetam	4
Lévocarnitine	1
Lévocetirizine	1
Levodopa	1
Levofloxacin	5
Levothyroxine	17
Lidocaine	1
Linezolid	2
Liraglutide	2
Lisdexamfetamine	1
Lisinopril	28
Lithium	10
Lomefloxacin	2
Lopéramide	4
Lopinavir	1
Loratadine	10
Lorazepam	9
Lormetazepam	1
Losartan	12
Lovastatine	12

Loxoprofène	2
Lymecycline	1
Macrogol 3350	1
Macrogol 400	1
Magnésium	5
Mazindol	3
Medroxyprogesterone	4
Mefloquine	3
Megestrol	1
Meloxicam	5
Melphalan	9
Mercaptopurine	3
Mesalazine	23
Metamizole	1
Metformine	17
Methadone	1
Methazolamide	1
Methocarbamol	1
Methotrexate	31
Methoxsalene	1
Methylenedioxymethamphetamine	2
Methylphenidate	7
Methylphenobarbital	1
Methylprednisolone	2
Methyltestosterone	1
Metoclopramide	4
Metoprolol	23
Metronidazole	5
Mianserine	1
Milrinone	1
Minéraux	1
Minocycline	2
Minoxidil	23
Mirabegron	1
Mirtazapine	4
Misoprostol	3
Modafinil	1
Mometasone	4
Montelukast	8
Morphine	7
Moxifloxacin	2

Moxonidine	3
Nabumetone	3
Nadolol	3
Naloxone hydrochloride	5
Nandrolone	1
Naproxène	11
Natalizumab	4
Nateglinide	2
Nebivolol	1
Nefazodone	1
Nicotine	3
Nifédipine	20
Nilotinib	1
Niridazole	1
Nitazoxanide	2
Nitrofurantoïne	1
Nizatidine	1
Norfloxacin	1
Nortriptyline	1
Octreotide	2
Ofloxacin	2
Olanzapine	15
Olmesartan	5
Olsalazine	4
Omalizumab	2
Omega-3	3
Omeprazole	38
Ondansetron	5
Orciprenaline	1
Orlistat	1
Ornithine	1
Oteracil potassium	1
Otilonium	1
Oxaliplatin	2
Oxapropazine	2
Oxazepam	1
Oxcarbazepine	5
Oxybate sodium	3
Oxybutynine	2
Oxycodone	14
Paliperidone	18

Pancreatine	2
Panitumumab	1
Pantoprazole	13
Papaver somniferum	2
Paracetamol	38
Paraffine	1
Paricalcitol	2
Paroxetine	31
Peg interferon	2
Peg interferon alfa-2a	15
Peg interferon alfa-2b	3
Pemoline	1
Penicillamine	1
Pentoxifylline	3
Perindopril	4
Péridopril Arginine	1
Perphenazine	5
Pethidine	1
Phenacetin	1
Phenazopyridine	1
Phenobarbital	2
Phenoxyethylpenicillin	2
Phenprocoumon	3
Phentermine	4
Phenylephrine bitartrate	1
Phenylpropanolamine hydrochloride	1
Phenytoin	12
Pioglitazone	3
Pipamperone	1
Piperacillin sodium	1
Piroxicam	2
Polycarbofile	1
Posaconazole	2
Potassium	9
Pramipexole	1
Prasugrel	3
Pravastatin	8
Prednisolone	22
Prednisone	23
Pregabalin	11
Primidone	3

Probenecide	1
Procarbazine	1
Prochlorperazine	1
Procyclidine	2
Produits de contraste	3
Progestérone	4
Promethazine	6
Propranolol	6
Propylene glycol	1
Pseudoephedrine hydrochloride	5
Pyrazinamide	1
Pyridoxine hydrochloride	1
Pyrimethamine	3
Quétiapine	17
Quinapril	4
Rabéprazole	2
Raltegravir	2
Ramipril	20
Ranitidine	17
Ranolazine	1
Rebamipide	2
Reboxetine	5
Retigabine	1
Retinol	1
Ribavirine	22
Rifampicine	2
Rifamycine	1
Rilpivirine hydrochloride	1
Risperidone	32
Ritonavir	1
Rituximab	2
Rivaroxaban	31
Rivastigmine	1
Rofecoxib	23
Romiplostim	3
Ropinirole	1
Rosiglitazone	2
Rosuvastatine	15
Salbutamol	31
Salmeterol	21
Saquinavir	1

Selegiline	1
Sennoside a+b	1
Serenoa repens	5
Sertindole	2
Sertraline	43
Sibutramine	5
Sildenafil	51
Silodosine	7
Simeprevir	1
Simeticone	2
Simvastatine	28
Sirolimus	5
Sitagliptine	3
Sodium	8
Sofosbuvir	3
Solifenacin succinate	1
Somatropine	1
Spirolactone	2
Stanozolol	1
Sucralfate	2
Sulfadiazine	1
Sulfadoxine	2
Sulfamethoxazole	4
Sulfasalazine	42
Sulindac	1
Sulpiride	3
Sumatriptan	2
Sunitinib	4
Tacrolimus	11
Tadalafil	32
Tamsulosine	53
Tapentadol	1
Tazobactam sodium	1
Tegafur	1
Telaprevir	11
Telithromycine	1
Telmisartan	2
Temazepam	1
Tenofovir	15
Terazosine	5
Terbinafine	10

Terfenadine	1
Terodiline	2
Tesamoreline	1
Testosterone	134
Tetracycline	1
Thalidomide	2
Théophylline	5
Thiotepa	1
Tianeptine	1
Ticagrelor	9
Tiemonium methylsulphate	2
Timolol	2
Tinidazole	1
Tiotropium	4
Tizanidine	1
Tobramycine	3
Tocilizumab	1
Tocopherol	6
Tofacitinib	1
Tolmetine	1
Tolterodine	6
Topiramate	7
Torasemide	1
Tramadol	8
Trandolapril	1
Tranilast	1
Trazodone	6
Tretinoïne	1
Triamcinolone	5
Triamterene	6
Triazolam	2
Trifluoperazine	3
Trimethoprim	4
Triprolidine hydrochloride	1
Tryptophane	1

Ulobetasol	2
Ustekinumab	6
Valaciclovir	5
Valdecocixib	2
Valeriana officinalis	1
Valganciclovir	1
Valproate de sodium	6
Valsartan	14
Vardenafil	21
Varenicline	3
Venlafaxine	30
Verapamil	19
Vilazodone	2
Vinblastine	7
Vincristine	7
Vindesine	1
Vitamine et minéraux	1
Vitamines	50
Vorapaxar	1
Voriconazole	1
Warfarine	26
Xantofyl	1
Xylometazoline	1
Zafirlukast	1
Zidovudine	2
Zinc	2
Ziprasidone	3
Zolmitriptan	1
Zolpidem	9
Zopiclone	8
Zuclopenthixol	1

Annexe 3 : Classement des médicaments par nombre de citations

Médicament	Nombre de citations
Finasteride	190
Testosterone	134
Acide Valproïque	77
Acide Acétylsalicylique	76
Atorvastatine	59
Dutasteride	55
Tamsulosine	53
Sildenafil	51
Sertraline	43
Sulfasalazine	42
Héparine	40
Omeprazole	38
Paracetamol	38
Adalimumab	34
Hydrochlorothiazide	34
Amlodipine	32
Risperidone	32
Tadalafil	32
Etanercept	31
Methotrexate	31
Paroxetine	31
Rivaroxaban	31
Salbutamol	31
Carbamazepine	30
Venlafaxine	30
Lisinopril	28
Simvastatine	28
Fluticasone	27
Warfarine	26
Diltiazem	25
Alprazolam	24
Duloxetine	24
Mesalazine	23
Metoprolol	23
Minoxidil	23
Prednisone	23
Rofecoxib	23

Atenolol	22
Prednisolone	22
Ribavirine	22
Cisplatine	21
Doxorubicine	21
Fluoxetine	21
Isotretinoïne	21
Salmeterol	21
Vardenafil	21
Cyclophosphamide	20
Nifédipine	20
Ramipril	20
Ciclosporine	19
Clopidogrel	19
Lansoprazole	19
Verapamil	19
Budésoude	18
Paliperidone	18
Acide Folique	17
Citalopram	17
Ibuprofène	17
Lamotrigine	17
Levothyroxine	17
Metformine	17
Quétiapine	17
Ranitidine	17
Azathioprine	16
Bupropion	16
Ciprofloxacine	16
Clonazepam	16
Diclofenac	16
Esomeprazole	16
Etoposide	16
Furosemide	16
Allopurinol	15
Bleomycine	15
Hydroxycarbamide	15
Imatinib	15

Olanzapine	15
Peg interferon alfa-2a	15
Rosuvastatine	15
Tenofovir	15
Gabapentine	14
Hydrocodone	14
Lenalidomide	14
Oxycodone	14
Valsartan	14
Clozapine	13
Escitalopram	13
Everolimus	13
Infliximab	13
Pantoprazole	13
Atomoxetine	12
Buprenorphine	12
Ifosfamide	12
Losartan	12
Lovastatine	12
Phenytoine	12

Beclometasone	11
Calcium	11
Celecoxib	11
Cimétidine	11
Diazepam	11
Ezetimibe	11
Naproxène	11
Pregabaline	11
Tacrolimus	11
Telaprevir	11
Acide Mycophenolique	10
Dexamfetamine	10
Efavirenz	10
Emtricitabine	10
Enalapril	10
Interferon beta-1a	10
Lithium	10
Loratadine	10
Terbinafine	10

RESUME en français

L'impact des médicaments sur la fertilité masculine est encore peu étudié chez l'homme. Nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective sur les effets indésirables des médicaments sur la fertilité masculine déclarés dans la base de données mondiale VIGIBASE. Un total de 1923 cas a été répertorié entre 1981 et le 25 novembre 2016, date d'extraction des données. Le nombre de déclarations a augmenté dans le temps notamment depuis 2008. Les patients ont majoritairement entre 18 et 44 ans. Les principales classes de médicaments imputées dans les cas d'infertilité sont les médicaments du « système génito-urinaire et hormones sexuelles », du « système nerveux », de « dermatologie », du « système cardio-vasculaire », les « antinéoplasiques et agents immunomodulants » et les médicaments du « système digestif et métabolisme ». Dans le palmarès des médicaments, on retrouve le finastéride, la testostérone, l'acide valproïque, l'acide acétylsalicylique et le dutastéride.

Cette étude retrouve, parmi les médicaments impliqués dans les infertilités masculines, des médicaments connus pour ce type d'effet (les agents alkylants, finastéride, testostérone) mais également des médicaments moins attendus (certains psychotropes, les inhibiteurs calciques, les statines..).

Titre et résumé en Anglais : ADVERSE EFFECTS OF DRUGS ON MALE FERTILITY: STUDY IN THE VIGIBASE DATABASE

Few studies have investigated drugs effects on male fertility. We conducted a descriptive and retrospective study investigating adverse drug effects on male fertility reported in VIGIBASE database. A total of 1923 cases were spontaneously reported from 1981 to november 25th 2016. Notifications increased over time since 2008. Patients are mostly between 18 and 44 years old. Suspect drugs belong to "genitourinary system and sex hormones", "nervous system", "dermatology", "cardiovascular system", "antineoplastic agents and immunomodulating agents" and "digestive system and metabolism" classes. The most widely cited drugs were finasteride, testosterone, valproic acid, acetylsalicylic acid and dutasteride.

This study shows that drugs known to impair male fertility were the most involved in male infertility like alkylating agents, testosterone and finasteride. Other drugs not previously known to induced adverse drug reaction like some psychotropic drugs, calcium channel blockers or statins could be involved.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Infertilité masculine, effet indésirable médicamenteux, pharmacovigilance, spermatogénèse, VIGIBASE

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Service de Pharmacologie Clinique et Médicale. Faculté de Médecine. 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse**Directeur de thèse : Dr Isabelle LACROIX**