

Place des tests d'interaction sperme-mucus dans le bilan masculin de l'infécondité

Y. SOFFER,¹ A. RAZIEL,² S. FRIEDLER,² S. KAUFMAN,¹ D. STRASSBURGER,²

A. HERMAN, R. RON-EL²

¹Centre d'infertilité masculine & ²Unité d'infertilité et de FIV, Service d'obstétrique & de gynécologie Faculté de Médecine Sackler, Université de Tel Aviv, Centre Médical Assaf Harofé, Zerifin, Israël

RESUMÉ

Il est souvent nécessaire de faire une analyse fine du pouvoir fécondant des spermatozoïdes chez des couples infertiles. Le mucus cervical protège les spermatozoïdes et permet leur survie, assurant, à l'ovulation, une ascension continue de spermatozoïdes dans les voies génitales de la femme. Le test post-coïtal a longtemps été la seule épreuve fonctionnelle des spermatozoïdes. Il teste la pénétration et la survie des spermatozoïdes dans la glaire cervicale, les premières d'une longue série d'étapes que doivent parcourir les gamètes mâles dans leur ascension vers l'ovule. Mais le TPC n'est pas dépourvu d'implications émotives et doit se faire le plus simplement possible pour éviter des inhibitions sexuelles. Dans les conditions optimales, le nombre de spermatozoïdes mobiles dans la glaire de l'endocol corrèle bien avec l'analyse du sperme et avec les chances de grossesses. En présence d'anticorps antispermatiques, on ne trouve au TPC que fort peu de spermatozoïdes en contraste avec la qualité de l'éjaculat ou beaucoup, mais immobiles ou agités. On peut aussi faire des tests in-vitro, (techniques de Kurzrok ou de Kremer) avec une glaire humaine ou avec des substituts bovins ou synthétiques. Ces épreuves évaluent bien la qualité du sperme mais ne corrèlent que partiellement

avec le TPC naturel en raison de la nature complexe de la fonction du col utérin. Dans un groupe de FIV que nous avons analysé, le TPC corrèle avec les taux de fécondations et de grossesses en FIV et contribue à dépister le groupe à haut risque dans lequel des examens complémentaires peuvent trier les couples relevant de micro-injection. Cependant, le TPC a été critiqué pour sa méthodologie et surtout pour sa faible validité. Dans notre groupe de FIV, l'analyse de la validité du TPC et de tous les autres éléments d'appréciation de la qualité du sperme vis à vis des fécondations et grossesses confirme cette faible validité et montre qu'elle est commune à tous ces éléments d'appréciation, sans doute à cause de la nature multifactorielle du pouvoir fécondant des spermatozoïdes. L'analyse multifactorielle montre néanmoins que le TPC tient une place de premier plan parmi les examens pratiqués. Ainsi, l'évaluation du pouvoir fécondant des spermatozoïdes ne peut se fonder sur aucune épreuve isolée. Elle requiert une cascade judicieuse d'examen et c'est à leur lumière que l'on peut dresser un bilan valable et décider du geste thérapeutique rationnel.

Mots-clés : infertilité masculine, test post-coïtal, spermatozoïdes, mucus cervical, épreuves fonctionnelles des spermatozoïdes, fécondations, grossesses, FIV

INTRODUCTION

Il est souvent nécessaire de faire une analyse fine du pouvoir fécondant des spermatozoïdes chez des couples infertiles. Le test post-coïtal a longtemps été la seule épreuve fonctionnelle [54] des spermatozoïdes. Il teste la pénétration et la survie des spermatozoïdes dans la glaire cervicale [5,34,53], les premières d'une longue série d'étapes que doivent parcourir les gamètes mâles dans leur ascension vers l'ovule et qui, pour la plupart, peuvent être testées de nos jours (Tableau 1). Mais dans la décennie actuelle, la fiabilité et la validité de ces tests sont fort contestées [16, 18, 19, 42, 43, 45]. Cette critique est-elle justifiée ? Les tests d'interaction sperme-mucus n'ont-ils vraiment plus de place dans le bilan masculin de l'infécondité ?

RAPPEL HISTORIQUE

Décrit par J. Marion Sims [48] en 1966, modifié et popularisé par Max Hühner [23] en 1913, l'examen post-coïtal de la glaire cervica-

le est donc pratiqué depuis près de 130 ans. Dans sa publication, Sims [48] démontre déjà que les spermatozoïdes vivent plus longtemps dans la glaire cervicale que dans les sécrétions vaginales, et qu'ils peuvent garder leur mobilité pendant près de 40 heures. Il faut longtemps attendre pour que Kurzrok et Miller [33] mettent au point le premier modèle d'interaction sperme-mucus in vitro, que Viergiver et Pommerenke [55] démontrent que le pic de sécrétion de la glaire est à la période de l'ovulation. C'est plus tard, qu'Odeblad et coll. [40, 41] étudient la nature de la glaire et que Kremer décrit en 1965 [28, 29] le premier modèle capillaire d'interaction simulant le col et en 1976 le phénomène du «shaking», [27, 30, 31, 32] agitation du sperme sur place, ainsi que le test de mesure in vitro de ce phénomène, «Sperm-mucus contact test» (SMCT) [30,31,32].

C'est Ulstein [54] qui le premier, en 1973, a montré que le TPC était une excellente épreuve fonctionnelle des spermatozoïdes, la seule de l'époque, et qu'il corrélait mieux avec les chances de grossesses ultérieures que les don-

Tableau 1: Les étapes successives de la fécondation et leurs épreuves respectives. Le TPC et les épreuves d'interaction du mucus in vitro testent les étapes précoces de l'ascension des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin

Étapes de la fécondation	Epreuves
Ascension des spermatozoïdes	microvidéographie assistée par ordinateur (CASA) test du swim-up
Pénétration de la glaire	test post coïtal (TPC), tests d'interaction in vitro
Survie des spermatozoïdes	tests de survie, TPC long
Capacitation	tests de fluorescence, test de l'hémizone (HZA), test du hamster (SPA)
Mobilité hyperactivée à la traversée du cumulus	CASA
Réponse aux stimulations ambiantes	CASA
Attache à la zone pellucide	HZA
Réaction acrosomique	tests de fluorescence, HZA, SPA
Pénétration dans la zone pellucide	(?)
Fusion avec l'ooplème	SPA
Décondensation dans le cytoplasme ovocytaire	SPA
Syngamie	fécondation in vitro, micro-injection (ICSI)

nées de l'analyse du sperme. Il faut souligner la contribution de Moghissi [7, 37,38] dans la description précise des corrélations hormonales de la glaire cervicale et de celles de Moghissi et d'Insler dans la mise au point d'un barème d'évaluation simple et pratique de la glaire cervicale, le score cervical [7,25, 37].

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La glaire cervicale, étudiée par Odeblad [40,41] est hétérogène, composée de différents types de mucus : 2 types estrogéniques, E-s et E-l, dans le mucus pré-ovulatoire et un type progestatif, G, après l'ovulation. Sa qualité varie avec le cycle menstruel [20, 34, 37, 38, 55]. A l'ovulation, les œstrogènes stimulent la production d'un abondant mucus filant et clair, d'une perméabilité sélective à l'ascension des spermatozoïdes [4,5, 26, 37]. A la suite du pic du LH et des œstrogènes au nadir de la courbe thermique, les cryptes endo-cervicales hautes s'hypertrophient et sécrètent une glaire œstrogénique de filance optimale et de cellularité minimale [26,37]. C'est alors que la pénétration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale et la colonisation des cryptes hautes sont les plus intenses [26]. Par la suite, la progestérone épaissit la glaire cervicale, diminue sa perméabilité et atrophie les cryptes endocervicales. Les cryptes basses sont moins développées et moins sensibles au cycle hormonal.

Ainsi, le mucus cervical peut accomplir un rôle [34] fort complexe:

1. Protéger les spermatozoïdes de l'environnement hostile du vagin et de la phagocytose.
2. Ouvrir le passage en phase péri-ovulatoire, le fermer dans les autres périodes et, dans une certaine mesure, sélectionner les spermatozoïdes normaux.
3. Fournir des substrats énergétiques et permettre la survie de nombreux spermatozoïdes dans les cryptes cervicales, assurant ainsi, lors de l'ovulation, une ascension continue de spermatozoïdes dans les voies génitales supérieures de la femme.

PRATIQUE ET INTERPRÉTATION DU TEST POST-COITAL (TPC)

Pour évaluer d'une manière fiable le pouvoir de pénétration et de survie des spermatozoïdes dans la glaire cervicale il faut bien cibler la période péri-ovulatoire au mucus optimal. Il faut pour cela pratiquer une évaluation précise du cycle menstruel de la femme à l'aide de l'échographie des follicules ovariens [21] et d'examen hormonaux, ce qui permet de parachever le bilan fonctionnel de la femme.

La glaire cervicale est aspirée de la partie haute de l'endocol à l'aide d'une seringue à tuberculine, d'un tube de polyéthylène [5,6] ou de tout autre dispositif adéquat (Aspiglaire®) disponible dans le commerce. Si la glaire est de mauvaise qualité, dysmucorrhée relative [34], elle peut être optimisée par un traitement hormonal substitutif, aux œstrogènes (œstradiol valérate à la dose de 4 - 12 mg/jours *per os*, ou d'autres produits équivalents, pendant 10 jours à partir du 4ème jour) ou supplétif, aux gonadotrophines ménopausales humaines [34]. Les femmes traitées au citrate de clomiphène peuvent avoir une mauvaise glaire [46]. L'administration d'œstrogènes, dans les jours suivants le traitement, doit être envisagée ou bien passer au tamoxifène [46] ou mieux encore, aux gonadotrophines. Si la glaire ne peut s'améliorer, il s'agit d'une dysmucorrhée absolue [34] et les tests in-vitro sont préférables. Le pH de la glaire [9] doit également être contrôlé. S'il est trop acide, des douches vaginales au bicarbonate de soude [1, 13] peuvent l'améliorer.

Lorsque l'on examine le mucus cervical entre lame et lamelle, il faut tenir compte de la nature hétérogène de la glaire cervicale et du mode particulier de passage des spermatozoïdes en groupes entre les micelles invisibles. Aussi, est-il recommandé de déposer le mucus sur la lame en respectant autant que possible cette structure physiologique [4,5] et bien rechercher les zones où la glaire est meilleure. Il est également possible de quantifier ce test à l'aide de microsphères spéciales intercalées entre lame et lamelle [8].

Dans les conditions optimales, le nombre de spermatozoïdes mobiles par champ dans la glaire corrèle bien avec la concentration des spermatozoïdes mobiles dans l'analyse du sperme. Selon Tredway, 1978 [52], on trouve plus de 15 spermatozoïdes mobiles / champs lorsque la concentration des spermatozoïdes mobiles est de 28,4 millions ou plus dans le sperme. On ne trouve que 5,6 spermatozoïdes mobiles lorsque la concentration dans le sperme est de 2,64 millions. Ce nombre est également influencé par la présence d'auto-anticorps. Certains aspects en sont très suggestifs, soit que l'on ne trouve que fort peu de spermatozoïdes [49], sans aucun rapport avec la qualité de l'éjaculat, soit que l'on en trouve beaucoup, immobiles ou agités sur place (phénomène du «shaking» de Kremer et Jager) [27, 30,31, 32]. L'analyse quantitative de l'effet des anticorps sur le TPC a été faite par Bronson et coll. [3] en 1984. Selon eux, lorsque le test des immuno-billes dans le sperme montre des anticorps attachés à tous (100%) les spermatozoïdes, on ne voit dans la glaire que 0 à 8 spermatozoïdes par champ, même lorsque la concentration des spermatozoïdes est très élevée (63 - 485 millions). Si le taux d'attache est $\geq 50\%$ et $<100\%$, on peut voir jusqu'à 15 spermatozoïdes. S'il est $< 50\%$, ce nombre peut s'élever jusqu'à 30 à 40. Il faut aussi tenir compte de la durée du test. Court (3 h.) il ne peut évaluer que le pouvoir de pénétration de la glaire. S'il est long, de 9 à 18h, il évalue mieux la survie des spermatozoïdes [14].

Eimers [10] et Hull [24] confirment la valeur pronostique du TPC concernant les chances de grossesses futures. Pour éviter des erreurs d'interprétation, Il importe de savoir qu'un test post-coital peut être significatif s'il est parfaitement bon, même lorsque la glaire n'est pas satisfaisante. Par contre, si un TPC est mauvais, il ne peut être significatif que si ce résultat se répète et que la glaire est de qualité optimale.

LES IMPLICATIONS ÉMOTIVES DU TPC

Mais le TPC n'est pas dépourvu d'implications émotives [3, 12, 24, 44]. Il peut certes aider le couple à mieux comprendre la stratégie dia-

gnostique et thérapeutique du médecin et avoir un effet réconfortant. Néanmoins, l'imixtion du médecin dans l'intimité du couple requiert beaucoup de prudence, car elle peut aussi être désastreuse; pour éviter l'écueil d'inhibitions sexuelles nocives, le TPC doit se faire le plus simplement possible, de préférence de la veille au lendemain, et éviter les répétitions abusives. Il faut permettre au couple de se conduire selon ses habitudes et s'abstenir autant que possible d'instructions trop contraignantes concernant une abstinence préalable ou des postures spéciales [24].

LES TESTS D'INTERACTION IN-VITRO

Deux techniques essentielles sont en usage : le test sur lame de Kurzrok-Miller [33] apposant des gouttes de sperme et de mucus, et le test capillaire de Kremer [28,29] dans lequel un tube rempli de glaire plonge dans une cupule de sperme, modèle in vitro du canal cervical. Le test-croisé [29], avec sperme et mucus de contrôle permet d'identifier le site des facteurs hostiles, dans la glaire ou dans le sperme. Mais la nature de ces facteurs ne peut être élucidée que par des épreuves complémentaires. Les test in-vitro sont, compte tenu de leur durée, un reflet valable du TPC et peuvent dans une certaine mesure le remplacer. Glazener [17] en 1987 a clairement démontré que le taux cumulatif des grossesses est lié à la qualité du test d'interaction in vitro.

Cependant, une glaire cervicale humaine de bonne qualité n'est pas toujours disponible. L'étendue de la migration et la durée de survie des spermatozoïdes dans la glaire peuvent être réduites par des anticorps et des leucocytes. Aussi, faut-il parfois se servir de substituts pour une meilleure standardisation des épreuves. Des préparations commerciales de mucus cervical bovin lyophilisé et congelé dans des tubes capillaires (Penetrak® [53], Tru-Trax® [47]) sont disponibles ainsi que des milieux synthétiques [39], tels que l'hyaluronate de soude. Le tube rempli de mucus bovin ou de du produit synthétique, est immergé verticalement dans du sperme. L'extension de la migration, mesurée après 90 minutes, est généralement de plus de 30 mm lorsque le

sperme est normal. Il y a une corrélation entre une pénétration réduite du mucus bovin ou du milieu synthétique et des anomalies du mouvement ou de concentration des spermatozoïdes [36,39]. Il est également possible de solubiliser et d'homogénéiser la glaire dans les épreuves in-vitro à l'aide d'enzymes (broméline, glucosidases) utilisés séparément ou en mixture [6], pour mieux quantifier ces épreuves.

Il faut cependant savoir que ces épreuves, bien qu'excellentes pour l'évaluation de la qualité du sperme ne corrélaient que partiellement avec le TPC naturel [22,36], en raison sans doute de la nature complexe de la fonction du col utérin qui ne peut être que partiellement imitée in-vitro.

TPC, ANALYSE DU SPERME, ÉPREUVES FONCTIONNELLES ET FIV

Dans une étude prospective d'un groupe de couples admis en FIV, nous avons analysé les corrélations du TPC avec tous les éléments d'appréciation de la qualité du sperme, ainsi qu'avec les résultats de la FIV. Le TPC, pratiqué entre 9 et 18 h dans une glaire de bonne qualité, a été considéré «Bon» si l'on a trouvé ≥ 8 spermatozoïdes mobiles par champ ($\times 400$), «Moyen», entre 3 et 7 cellules mobiles, et «Mauvais» en deçà. Un bilan complet des deux conjoints a été dressé. Des antécédents récents (< 5 ans) de grossesse ont également été pris en considération. Le TPC corréla avec les variables de l'analyse du sperme (Tableau 2). Le tableau 2 compare la qualité du sperme chez 277 couples divisés en trois groupes selon le TPC et la présence d'anticorps antispermiques. Lorsque le TPC est bon, la mobilité et le compte des spermatozoïdes sont nettement meilleurs ($p < 0.0001$ pour la mobilité et $p < 0.01$ pour le compte) que lorsque le TPC est médiocre (avec ou sans anticorps). En ce qui concerne la morphologie, Il y a une différence significative entre le groupe avec TPC médiocre sans anticorps, et les deux autres groupes (TPC bon, ou médiocre avec anticorps) à l'avantage de ces derniers ($p < 0.003$). En analyse multifactorielle, la mobilité et le compte

des spermatozoïdes entrent bien pas-à-pas dans l'équation du TPC, mais pas la morphologie, qui est donc statistiquement indépendante du TPC.

Dans un groupe de 222 cas, le TPC a corréla d'une manière significative (Fig. 1) avec le test du hamster, confirmant les travaux antérieurs de Soules [51]. Lorsque le TPC était bon, le taux moyen de pénétration dans les ovocytes dépellucidés était de 75% et le taux d'échec ($< 20\%$) n'était que de 8%. Lorsque le TPC était médiocre, le taux de pénétration était de 53% et le taux d'échec s'élevait à 30% ($p < 0.0001$). La corrélation avec le test de l'hémizone (HZA) a également été faite (Fig. 1) chez 132 couples. Elle est nettement plus faible, à la limite de la fiabilité ($p = 0.045$). Par contre, dans ce même groupe, une corrélation significative du HZA a été retrouvée, comme dans la littérature, avec la morphologie [15], et aussi avec la qualité du mouvement des spermatozoïdes exprimé par le degré de mobilité.

L'on sait par ailleurs, que les résultats du test du hamster corrélaient également avec le nombre et le taux de mobilité des spermatozoïdes mais, qu'ils sont indépendants de leur morphologie [50]. Tout ce passe comme si les éléments d'appréciation de la fécondité masculine, les variables du sperme (analyse du sperme), la pénétration et la colonisation du col utérin (TPC), l'attache des spermatozoïdes à la zone pellucide (HZA), la fusion avec la membrane ovocytaire et la décondensation du noyau (SPA), se répartissaient en deux facteurs distincts de fécondité, statistiquement indépendants. L'un, comporterait la numération et le taux de mobilité des spermatozoïdes ainsi que le TPC et le SPA. L'autre, grouperait la morphologie et la qualité de mouvement des spermatozoïdes ainsi que le HZA.

Quant aux résultats de la FIV obtenus dans 277 couples, la Fig. 2 montre qu'ils corrélaient bien avec le TPC. Lorsque le TPC est mauvais pour des causes extrinsèques, présence d'auto-anticorps antispermiques, ou inhérentes aux spermatozoïdes, déficiences du nombre, de la mobilité, ou de la morphologie, les résultats de la FIV sont mauvais, avec un

Tableau 2: Qualité du sperme dans un groupe de 277 couples répartis en trois groupes selon les résultats du TPC (médiocre ou bon) et selon la présence ou l'absence d'anticorps dans le sperme. Il y a une différence entre les bons et mauvais TPC, en ce qui concerne la mobilité (indice = % x degré) et le compte des spermatozoïdes (¹p <,0001 ; ²p <,01). Il y a une différence significative dans le pourcentage de formes normales entre les cas avec TPC médiocre sans anticorps d'une part et les cas de TPC médiocre avec anticorps et les bons TPC d'autre part (³p <,003) ;

T P C	M é d i o c r e		B o n .
	oui	non.	
Mobilité indice*	102,2	103,6	140,2 ¹
Compte/éjaculat	127,4	136,9	196,3 ²
Formes normales %	27,8	22,5 ³	28,5

Taux d'échec des épreuves de hamster et d'hémizone selon le TPC

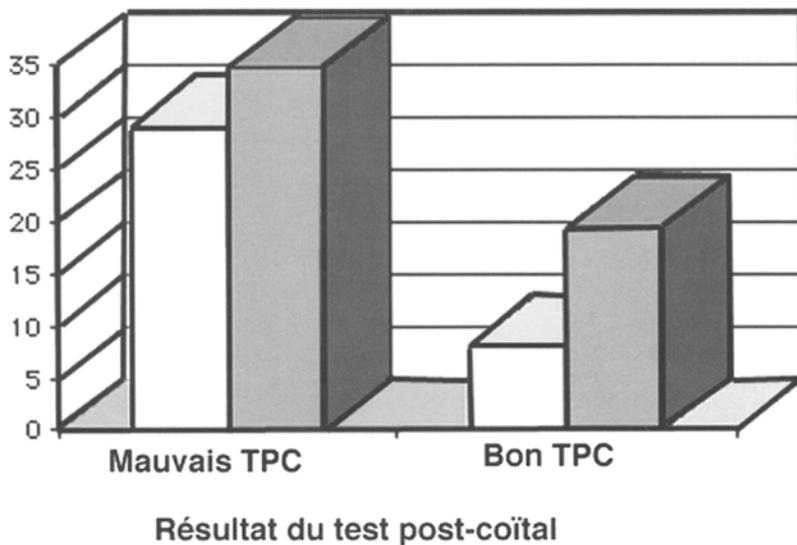


Figure 1: Le taux des échecs des épreuves fonctionnelles du sperme (tests du hamster et de l'hémizone sont liés au résultats du test post-coïtal (TPC). Une corrélation très significative (222 cas, test du X2, p<0.0001) relie le test du hamster au TPC. Par contre la corrélation entre le TPC et le test de l'hémizone est liminaire (132 cas, test du X2, p<0.045)

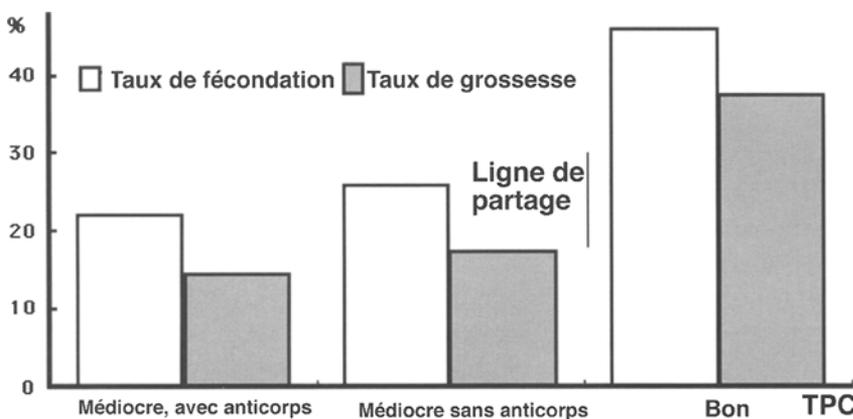


Figure 2.- Les résultats de la fécondation in vitro (FIV), chez 277 couples, sont corrélés au test post-coïtal avec une ligne significative de partage entre les cas de tests post-coïtaux (TPC) médiocres et bons. Dans les cas de TPC médiocres, la présence ou l'absence d'anticorps antispermatiques ne modifient pas les résultats de la FIV d'une manière sensible (voir texte).

taux de fécondations de 23% et 27% et un taux de grossesses de 13% et 18 % respectivement. Par contre, lorsque le TPC est bon, les taux de fécondations et de grossesses cumulées (2 cycles de FIV en moyenne) s'élèvent à 48% et 39% respectivement.

Dans 338 couples de FIV, les résultats du TPC, bon ou mauvais, et les antécédents de grossesse récente (oui ou non) ont été couplés. Ces couples se répartissent ainsi en quatre groupes (Fig. 3). Cette figure montre le taux de fécondations et de grossesses cumulées (2 cycles de FIV en moyennes) dans ces groupes. On peut y voir, sans même consulter les examens de sperme, que le groupe I (TPC mauvais - pas de grossesse récente) est un groupe à haut risque d'échec en FIV, avec un taux de fécondation 13%. Par contre le groupe IV (TPC bon et grossesse récente) est le groupe le plus favorable en FIV avec un taux de 42%. La même différence se retrouve dans le taux cumulé des grossesses. Ainsi donc, le TPC permet, isolément ou en association avec d'autres critères cliniques simples, d'identifier un groupe à risque dans lequel des investigations masculines complémentaires (examens des anticorps antispermiques, test de réaction acrosomique, test de hamster et test de l'hémizone) sont recommandés pour trier les couples relevant de la fécondation assistée.

TESTS DE VALIDITÉ

Le TPC a été critiqué pour l'absence de méthodologie et de normes bien établies ainsi qu'à cause d'un taux de répétitivité mal connu et de faibles indices de validation [16, 18, 19]. D'autres [11] le trouvent valide dans le cadre d'une formule prédictive. Oei et col [42, 43, 45] confirment cette faible validité, et dans une méta-analyse récente de travaux européens [43] sur le TPC, mettent l'accent sur une fluctuation énorme des opinions, des pratiques et surtout des indices de validité vis à vis de grossesses ultérieures. Dans notre groupe, les indices de validité de chacun des éléments entrant dans le bilan masculin (analyse du sperme, TPC et épreuves

fonctionnelles) ont été calculés vis-à-vis des taux de fécondations et de grossesses en FIV.

Cette analyse confirme également la faible validité du TPC. Mais n'est-elle pas commune à tous ces tests (Tableau 3) et ne tiendrait-elle pas de la nature multifactorielle du pouvoir fécondant des spermatozoïdes ? Dans l'analyse multifactorielle pas à pas de tous les facteurs intervenant dans l'équation des taux de fécondations et des grossesses le TPC (test $F=13.9$) se trouve, par ordre de signification statistique, après les épreuves fonctionnelles (hamster / hémizone (test $F=14.1$) et avant la morphologie (Test $F=8.8$). Si les tests fonctionnels sont omis, ce qui est le cas de la plupart des centres, l'analyse multifactorielle place le TPC avant la morphologie et le compte des spermatozoïdes. Le TPC est donc important et la question n'est pas s'il faut le faire, mais quand, et comment peut-on en tirer le meilleur parti.

PLACE ACTUELLE DES TESTS D'INTERACTION SPERME-MUCUS

En cette ère d'ICSI, si la qualité du sperme est très faible, et s'il n'y a pas d'alternative à la micro-injection, les examens complémentaires sont inutiles. Dans les autres cas, le TPC (ou un substitut in-vitro) est le complément naturel de l'analyse du sperme. Si tous deux sont bons, le bilan est positif et peut généralement être clos. Si le TPC est mauvais, la détection d'anticorps antispermiques s'impose et des tests fonctionnels complémentaires doivent être envisagés. Pour conclure, en raison de sa nature multifactorielle, l'évaluation du pouvoir fécondant des spermatozoïdes ne peut se fonder sur aucune épreuve isolée. Elle requiert une cascade judicieuse d'examens. Convenablement faits, les tests d'interaction sperme-mucus sont utiles et ne devraient pas être omis. C'est à la lumière de tous ces examens que l'on peut dresser un bilan final et décider du geste thérapeutique rationnel, étiologique si possible, ou assistance médicale à la procréation (inséminations / FIV / ICSI) selon les cas.

Tableau 3 : Les indices de validité de tous les examens du sperme vis à vis des fécondations et des grossesses en FIV

FIV Indices	Fécondations				Grossesses				
	Sens	Spc	Pred+	Pred-	Ssv	Spc	Pred+	Pred-	
Mobilité:	0.32	0.95	0.60	0.68	0.10	0.97	0.89	0.34	
Compte	0.54	0.94	0.67	0.70	0.16	0.35	0.91	0.97	
Morphol:	0.45	0.72	0.59	0.73	0.34	0.85	0.84	0.85	
Anticorps:	0.13	0.69	0.63	0.69	0.08	0.98	0.83	0.36	
T P C :	0.68	0.74	0.55	0.74	0.59	0.68	0.80	0.42	
Hamster :	0.32	0.70	0.80	0.70	0.22	0.99	0.37	0.98	
Hémizone :	0.52	0.85	0.57	0.82	0.42	0.86	0.41	0.87	
TPC:					0.47	0.65	0.54	0.58	Oei et al [45]

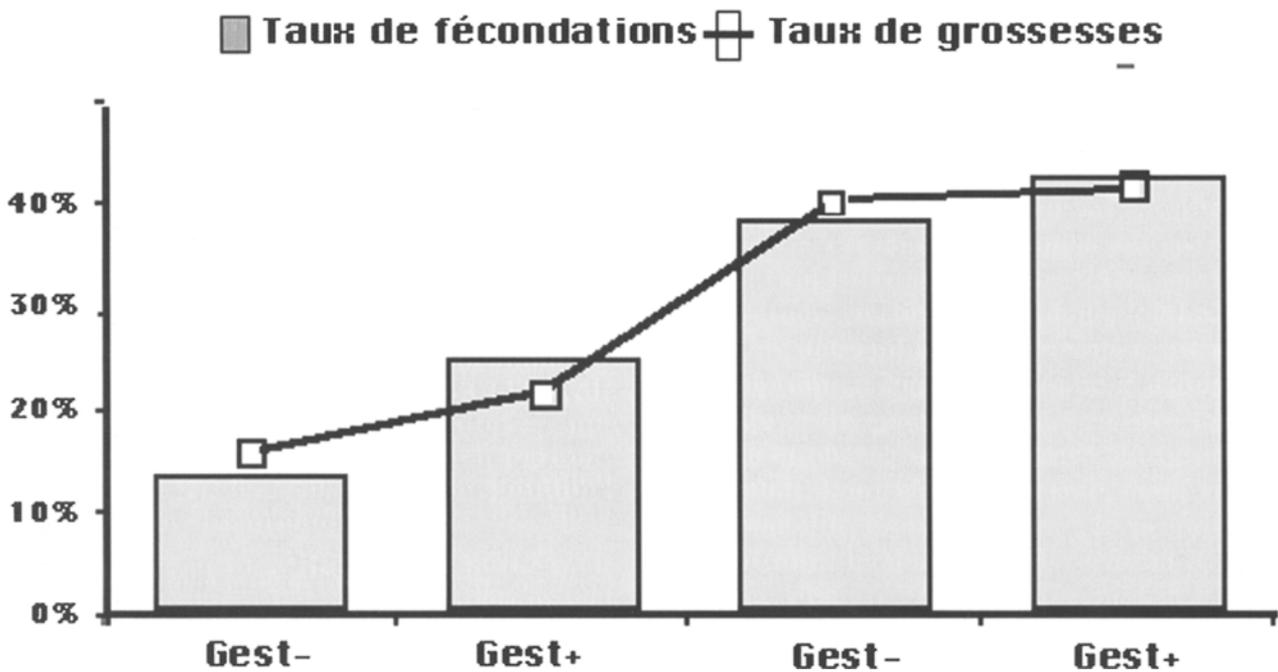


Figure 3 : Résultats cumulés de la FIV après deux cycles de traitement en moyenne, dans un groupe de 338 couples triés en quatre catégories selon le résultats du TPC, mauvais ou bon, et selon la présence ou l'absence d'antécédents de grossesses récentes (dans les quatre années de recul). Cette classification permet d'identifier un groupe, mauvais TPC et pas de grossesses récentes, à haut risque d'échec en FIV. C'est dans ce groupe que des examens complémentaires du sperme (anticorps antispermatozoïdes et épreuves fonctionnelles des spermatozoïdes) permettent de trier les couples relevant de la micro-injection (ICSI).

REFERENCES

- 1 ANSARI AH GOULD KG ANSARI VM. Sodium bicarbonate douching for improvement of the postcoital test. *Fertil Steril*, 1980; 33(6): 608-12
- 2 BALASCH J; JOVE I; BALLESCA JL, MORENO V, MULET J, FUSTER J, VANRELL JA. Human in vitro fertilization in couples with unexplained infertility and a poor postcoital test. *Gynecol Endocrinol*, 1989;3(4): 289-95
- 3 BOIVIN J, TAKEFMAN JE, BRENDER W, TULANDI T. The effects of female sexual response in coitus on early reproductive processes. *J Behav Med*, 1992; 15: 509-18
- 3 BRONSON RA, COOPER GW, ROSENFELD DL: Autoimmunity to spermatozoa: Effect on sperm penetration of cervical mucus as reflected by postcoital testing. *Fertil Steril* 41:4, 1984.
- 4 DAVAJAN V, NAKAMURA RM, KHARMA K: Spermatozoan transport in cervical mucus. *Obstet GynecolSurg*, 25:1, 1970.
- 5 DAVAJAN V: POSTCOITAL TESTING. IN MITCHELL DR JR. DAVAJAN V. LOBO RA: *Infertility, Contraception and Reproductive Endocrinology*. 3rd ed. pp 599-61 I. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1991
- 6 DE AGOSTINI A; TAWFIK E, CAMPANA A. Quantitative post-coital test: sperm counts in cervical mucus after enzymatic liquefaction. *Hum Reprod*, 1996; 11(2): 311-7.
- 7 DOEHR SA, MOGHISSI KS: The mucin of human and bovine cervical mucus. In Blandau RJ, Moshissi KS (eds): *The Biology of the Cervix*, p 125. Chicago, University of Chicago Press. 1973
- 8 DOODY MC, GOOD MC. The postcoital test: a quantitative method. *J Androl*, 1993; 14(2): 149-54
- 9 EGGERT-KRUSE W, KOHLER A, ROHR G; RUNNEBAUM B. The pH as an important determinant of sperm-mucus interaction (avec commentaires *Fertil Steril*, 1993; 60(3):588-90) *Fertil Steril*, 1993; 59(3): 617-28
- 10 EIMERS JM; TE VELDE ER; GERRITSE R; VOGELZANG ET; LOOMAN CW; HABBEMA JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 1994 Jan;61(1):44-52
- 11 EIMERS JM, TEVELDE ER, GERRITSE R, VAN-KOOY RJ, KREMER J, HABBEMA JD. The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171(1): 65-70
- 12 EIMERS JM; OMTZIGT AM; VOGELZANG ET; VAN OMMEN R; HABBEMA JD; TE VELDE ER :Physical complaints and emotional stress related to routine diagnostic procedures of the fertility investigation. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 1997; 18(1): 31-5
- 13 EVERHARDT E, DONY JM, JANSEN H, LEMMENS WA, DOESBURG WH. Improvement of cervical mucus viscoelasticity and sperm penetration with sodium bicarbonate douching. *Hum Reprod*, 1990; 5(2):133-7
- 14 FRIBERG J. Postcoital tests and sperm-agglutinating antibodies in men. *Am J Obstet Gynecol*, 1981; 141(1): 76-80
- 15 GAMZU R, YOGEV L, AMIT A, LESSING J, HOMONNAI ZT, YAVETZ H. The hemizona assay is of good prognostic value for the ability of sperm to fertilize oocytes in vitro. *Fertil Steril*, 1994; 62(5): 1056-9
- 16 GLATSTEIN IZ, BEST CL, PALUMBO A, SLEEPER LA, FRIEDMAN AJ, HORNSTEIN MD. GLATSTEIN. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study. *Obstet Gynecol*, 1995; 85(3): 396-400
- 17 GLAZENER CM, KELLY NJ, WEIR MJ, DAVID JS, CORNES JS, HULL MG. The diagnosis of male infertility —prospective time-specific study of conception rates related to seminal analysis and post-coital sperm—mucus penetration and survival in otherwise unexplained infertility. *Human Reprod*, 1987; 2(8): 665-71
- 18 GRIFFITH CS, GRIMES DA: The validity of the postcoital test. [Avec commentaires, *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164(3):932-3] *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162(3): 615-20.
- 19 GRIMES DA .Validity of the postcoital test [letter comment] *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172(4): 1327
- 20 HAFEZ ESE. Functional anatomy of the uterine cervix. In *Infertility Male and Female*. Insler V & Lunenfeld B Eds. 2nd Ed., Churchill & Livingstone Publ Edinburgh, London, 1993
- 21 HAMILTON CJ, EVERS JL, DE HAAN J. Ultrasound increases the prognostic value of the postcoital test. *Gynecol Obstet Invest*, 1986; 21(2): 80-8
- 22 HAYES MF, SEGAL S, MOGHISSI KS, MAGYAR DM, AGRONOW S. Comparison of the in vitro sperm penetration test using human cervical mucus and bovine estrus cervical mucus with the postcoital test. *Int J Fertil*, 1984; 29(3): 133-5
- 23 HUHNER M. Sterility in the male and female and its treatment. Robman Publ, New York, 1913
- 24 Hull MGR, Savage PE, Bromham DR. Prognostic value of the postcoital test: prospective study based on time-specific conception rates. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:299-305.
- 25 INSLER V, MELMED H, EICHENBRENNER I, SERR DM, LUNENFELD B. The cervical score. A simple semi-quantitative method for monitoring of the menstrual cycle. *Int J Gynecol Obstet*, 1972; 10: 223-8
- 26 INSLER V, GLEZERMAN M, BERNSTEIN D, ZEIDEL L, MISGAV N. Cervical crypts and their role in storing spermatozoa. In *Advances and Diagnosis and Treatment of Infertility*. Elsevier/North Holland, Publ, Amsterdam, 1981 p 195-211.

- 27 JAGER S, KREMER J, KUIKEN J et al: Induction of the shaking phenomenon by pretreatment of spermatozoa with sera containing antisperm antibodies. *Fertil Steril* 36:784, 1984
- 28 KREMER J. A simple sperm penetration test. *Int J Fertil*, 1965; 10: 209
- 29 The in vitro spermatozoal penetration test infertility investigation Thesis, Univerwity of Groningen Ed. Drukkerij Van Denderen NV publ. Groningen 1968
- 30 KREMER J, JAGER S. The sperm-cervical mucus contact test: a preliminary report. *Fertil Steril*, 1976; 27(3): 335-40
- 31 KREMER J; JAGER S; KUIKEN J. Treatment of infertility caused by antisperm antibodies. *Int J Fertil*, 1978, 23:4, 270-6
- 32 KREMER J; JAGER S; VAN SLOCHTEREN-DRAAISMA T. The «unexplained» poor postcoital test. *Int J Fertil*, 1978, 23:4, 277-81
- 33 KURZROK R, MILLER EG, Biochemical studies of human semen and its relationship to mucus of the cervix uteri. *Am J Obstet Gynecol*, 1928; 15: 56
- 34 LUNENFELD B, INSLER V: Infertility, pp 90-104. Berlin. Springer-Verlag. 1978
- 35 MATSON PL, TUVIK AI, O'HALLORAN F, YOVICH JL. The value of the postcoital test in predicting the fertilization of human oocytes. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1986; 3(2): 110-3
- 36 MOESLEIN S, TAUBERT HD. A comparison of the bovine cervical mucus penetration test and the postcoital test. *Andrologia*, 1987;19(5): 528-31
- 37 MOGHISSI KS, SYNER FN, EVANS T, A composite picture of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*, 1972; 114: 405-18
- 38 MOGHISSI KS, Diagnosis and classification of disturbed sperm-cervical mucus interaction. In «Infertility Male and Female» Inslers V & Lunenfeld B Eds, 2nd Ed., Churchill & Livingstone Publ Edinburgh, London, 1993. pp.335-51
- 39 MORTIMER D, MORTIMER ST, SHU MA, SWART R. A simplified approach to sperm-cervical mucus interaction testing using a hyaluronate migration test. *Hum Reprod*, 1990; 5(7): 835-41
- 40 ODEBLAD E. Physical properties of cervical mucus. *Adv Exp Med Biol* 1977; 89:215.
- 41 ODEBLAD E, RUDOLFSON C. Types of cervical secretions: biophysical characteristics. In «The biology of the cervix» Blabdau RJ, Moghissi KS Eds, p. 267, University of Chicago Press, Chicago, 1973
- 42 OEI SG, HELMERHORST FM, KEIRSE MJ. When is the post-coital test normal? A critical appraisal. *Human Reprod*, 1995; 10 (7): 1711-4,
- 43 OEI SG, KEIRSE MJ, BLOEMENKAMP KW, HELMERHORST FM. European post-coital tests: opinions and practice. *Brit J Obstet Gynecol*, 1995; 102: 621-4
- 44 OEI SG, HELMERHORST FM, BLOEMENKAMP KW, KEIRSE MJ. Effect of the postcoital test on the sexual relationship of infertile couples: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 1996; 65 (4): 771-5
- 45 OEI SG, BLOEMENKAMP KW, HELMERHORST FM, NAAKTGEBOREN N, KEIRSE MJ. Evaluation of the postcoital test for assessment of cervical factor infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996; 64: 217-20
- 46 ROUMEN FJ, DOESBURG WH, ROLLAND R. Treatment of infertile women with a deficient postcoital test with two antiestrogens: clomiphene and tamoxifen. *Fertil Steril*, 1984;41(2): 237-43
- 47 SHARARA FI, BEATSE SN; BAILEY SA; NEAL GS; CODDINGTON CC 3RD; SCOTT RT JR Characterization of Tru-Trax in-vitro penetration testing of cervical mucus. *Hum Reprod*, 1994;9(11): 2027-31
- 48 SIMS J.M. Illustrations on the value of the microscope in the treatment of the sterile conditions. *Brit Med J*, 1866; 11:465-6.
- 49 SOFFER Y, MARCUS ZH, BUKOVSKI I, CASPI E. Immunological factors and post-coital test in unexplained infertility. *Int J Fertil*, 1976; 21: 89-95.
- 50 SOFFER Y, GOLAN A, HERMAN A, PANSKI M, CASPI E, RON-EL R. Prediction of *in vitro* fertilization (IVF) outcome by the sperm penetration assay (SPA) with TEST Yolk buffer preincubation. *Fertil Steril*, 1992; 58(3): 556-62
- 51 SOULES MR, MOORE DE, SPADONI LR, STENCHEVER MA. The relationship between the postcoital test and the sperm penetration assay. *Fertil Steril*, 1982; 38(3): 384-7
- 52 TREDWAY DR, BUCHANAN GS, DRAKE TS: Comparison of the fractional postcoital test and semen analysis. *Am J Obstet Gynecol* 130:647. 1978
- 53 TREDWAY D.R. The Postcoital Test. In *Gynecology and Obstetrics*, Sciarra J.R. Ed. Volume 5, Part 12-Infertility, Chap 51, Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, New-York, Revised Edition, 1997
- 54 ULSTEIN M. Fertility of donors at heterologous insemination. *Acta obstet Gynaecol Scand*, 1973; 52: 97-101
- 55 VIERGIVER E, POMMERENKE WT. Measurement of the cyclic variations in the quantity of cervical mucus and its correlation with basal temperature. *Am J Obstet Gynecol*, 1944; 48: 321

ABSTRACT

Sperm-Mucus Interaction Tests In Male Infertility Work-Up

Y. SOFFER, A. RAZIEL, SH. FRIEDLER,
S. KAUFMAN, D. STRASSBURGER, A. HERMAN, R.
RON-EL

In infertile couples, it may be necessary to finely analyze the fertilization ability of spermatozoa. The postcoital test (PCT) has long been the only sperm functional assay. It tests the sperm penetration and survival ability in the cervical mucus. These are the first steps of a long cascade of events that spermatozoa have to undergo during their ascension in the female genital tract, on their way to the site of fertilization. However, the PCT may evoke emotional stress and should be done in a simple way to avoid sexual inhibitions. In optimal conditions, the number of motile spermatozoa seen in the upper cervical mucus correlates well with semen analysis and the odds of subsequent pregnancies. Antisperm antibodies may impair the PCT and only few, if at all, or many immobile or shaking spermatozoa, may be seen in cervical mucus, in contrast to the sperm quality in the ejaculate. In vitro Sperm-Mucus tests may be done using Kurzrok or Kremer technique with human or bovine mucus as well as with synthetic media. These in vitro tests do allow a good evaluation of sperm quality but only partially correlate with natural PCT. In an IVF group the PCT correlates with IVF fertilization and pregnancy outcome. It helps detecting the high risk group in which additional tests, antisperm antibody detection, acrosome reaction test, hamster test (SPA), hemizona assay (HZA), are recommended. These tests may sort those couples requiring sperm egg micro-injection. However, the PCT has been criticized for its poor methodology and mainly for its weak validity. In this IVF group, we performed a validity analysis of PCT and all sperm tests against fertilization and pregnancy rate. It confirms the weak validity indices of PCT and of all sperm tests as well. Nevertheless, in the stepwise regression analysis of all these tests against IVF fertilization and pregnancy, F-test value of PCT was almost similar to SPA/HZA and higher than sperm morphology. Thus, PCT is important and the weak validity indices of all sperm tests are probably due to the multifactorial nature of sperm quality. So, no single

test may reliably check sperm fertilization potential. Male work-up does require a cascade of examinations including PCT to allow reliable evaluation and rational therapeutic act.

Key-words: *Infertility - male, Postcoital test, spermatozoa, cervical mucus, sperm functional assays, fertilization, pregnancy, VF*