Les temps forts de GynAzur 2026



Infertilité masculine : vers une nouvelle approche diagnostique

N.-G. Cassuto
Laboratoire Drouot, PARIS

Depuis 1950, l'indice synthétique de fécondité connaît un déclin marqué à l'échelle mondiale. Dans de nombreux pays, il se situe désormais en dessous du seuil de renouvellement des générations, estimé à 2,1 enfants par femme [1]. Cette évolution démographique ne doit toutefois pas être confondue avec l'infertilité, mais elle contribue à renforcer l'attention portée à la santé reproductive. Dans ce contexte, une meilleure compréhension des causes de l'infertilité humaine est devenue un enjeu majeur. Celles-ci peuvent être identifiées dans certains cas, mais une proportion importante des infertilités masculines demeure inexpliquée.

L'infertilité masculine occupe une place centrale : elle concerne environ 7 % des hommes et contribue à près de 50 % des situations d'infertilité au sein des couples. Lorsqu'une cause est identifiée, elle peut notamment être liée à une dysfonction testiculaire, une anomalie obstructive, un trouble hormonal ou une anomalie génétique. Cette diversité illustre la complexité des mécanismes impliqués dans la production et la maturation des spermatozoïdes, d'autant que la spermatogenèse est un processus finement régulé impliquant plus de 2 000 gènes.

Cependant, la génétique ne suffit pas à expliquer l'ensemble des situations d'infertilité masculine. Au-delà des anomalies génétiques identifiables, de nombreux facteurs liés au mode de vie, à l'état de santé et à l'environnement peuvent altérer la fertilité masculine : tabagisme, consommation de drogues, stress, déséquilibres nutritionnels, obésité, sédentarité, varicocèle, vieillissement, exposition à des substances toxiques ou à des perturbateurs endocriniens. De plus en plus de données suggèrent que certains facteurs liés au mode de vie et à l'environnement peuvent influencer l'épigénome des spermatozoïdes et ainsi contribuer à l'altération de la fertilité masculine (***fig. 1***).

C'est précisément à l'interface entre l'environnement et la régulation du patrimoine génétique qu'intervient l'épigénétique. Ces facteurs peuvent modifier certains mécanismes épigénétiques, notamment les profils de méthylation de l'ADN des spermatozoïdes. Ces modifications n'altèrent pas la séquence de l'ADN, mais peuvent influencer la régulation de l'expression des gènes et, par conséquent, la fonction des cellules reproductrices.

De la génétique à l'épigénétique : mieux comprendre l'infertilité masculine

Cette nouvelle compréhension des mécanismes biologiques élargit notre approche de l'infertilité masculine. Alors que les analyses génétiques classiques recherchent principalement des anomalies de la séquence de l'ADN, l'étude de l'épigénome et du transcriptome permet d'explorer des dimensions complémentaires susceptibles de mieux refléter l'état fonctionnel des spermatozoïdes. Cette approche est particulièrement pertinente dans les infertilités masculines dont l'étiologie demeure inconnue. L'identification de nouveaux biomarqueurs génétiques, épigénétiques et transcriptomiques

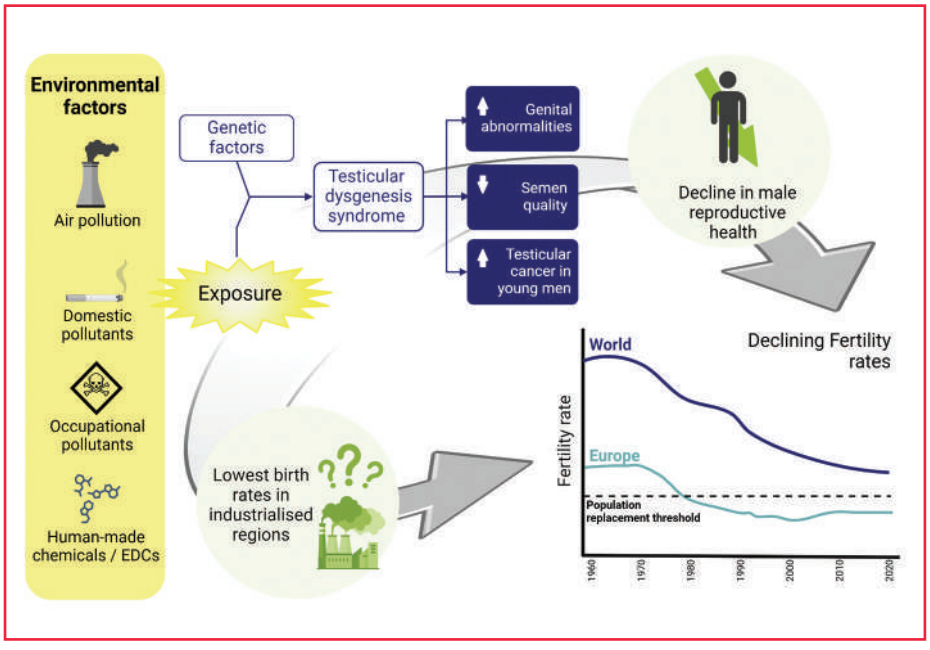

Fig. 1 : Facteurs environnementaux et déclin de la fertilité masculine (ESHRE, 2024).

représente donc un enjeu majeur en andrologie, avec l'objectif de mieux comprendre ces situations et, à terme, de contribuer à une prise en charge diagnostique plus personnalisée.

Pour comprendre pleinement cette problématique, il faut également reconsidérer le rôle du spermatozoïde lui-même. Cette cellule hautement spécialisée possède une tête d'environ 3 à 5 µm et un flagelle d'environ 50 µm. Pendant longtemps, sa contribution à la reproduction a été essentiellement envisagée à travers la transmission du génome paternel à l'ovocyte lors de la fécondation. Nous savons désormais que le spermatozoïde apporte bien davantage qu'une simple séquence d'ADN : il transporte également un ensemble complexe de molécules et d'informations susceptibles de participer à la fécondation et au développement embryonnaire précoce. Parmi ces éléments figurent notamment les ARN spermatiques. Plusieurs milliers de transcrits peuvent être détectés dans les spermatozoïdes, et certains sont délivrés à l'ovocyte lors de la fécondation. Leur profil constitue ainsi une source d'information biologique susceptible de renseigner sur l'état fonctionnel du spermatozoïde et son potentiel reproductif.

Cette évolution de notre compréhension de la contribution paternelle conduit naturellement à s'interroger sur les limites de l'approche diagnostique actuelle. Aujourd'hui, le spermogramme et le spermocytogramme constituent les examens de première intention dans l'exploration d'une infertilité masculine. Ils reposent notamment sur l'évaluation du volume de l'éjaculat, de la concentration, de la vitalité, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes. Au-delà de la fertilité, la qualité spermatique pourrait également refléter plus largement l'état de santé général. Une étude récente a notamment rapporté une association entre une meilleure qualité spermatique et une espérance de vie plus longue [2].

Au-delà du spermogramme : évaluer la fonctionnalité du spermatozoïde

Ces paramètres sont indispensables à l'évaluation initiale de la fertilité masculine, mais ils ne permettent pas toujours d'apprécier précisément la fonctionnalité du spermatozoïde ni son potentiel fécondant. Deux échantillons présentant des paramètres spermatiques comparables peuvent ainsi correspondre à des profils moléculaires et fonctionnels différents, soulignant l'intérêt de biomarqueurs complémentaires. Leur valeur prédictive individuelle pour la fécondation, la grossesse ou la naissance vivante reste par ailleurs limitée.

C'est dans ce contexte que l'étude des mécanismes épigénétiques et de l'expression des gènes prend tout son intérêt. L'analyse de signatures moléculaires associées à la fonctionnalité spermatique pourrait fournir une information complémentaire, plus directement liée à l'état biologique du spermatozoïde. Ainsi, l'objectif n'est plus seulement de déterminer combien de spermatozoïdes sont présents, s'ils sont mobiles ou quelle est leur morphologie, mais également de mieux comprendre leur fonctionnement et leur capacité à participer à la fécondation et au développement embryonnaire [3].

Expression de gènes cibles

Dans cette perspective, l'analyse de l'expression de gènes cibles prend tout son sens. Sélectionnés pour leur implication dans des mécanismes essentiels à la spermatogenèse et à la fonctionnalité spermatique, ces marqueurs permettent d'aller au-delà des paramètres conventionnels du spermogramme et d'explorer une dimension moléculaire de la fertilité masculine. L'intégration de marqueurs d'expression génique et épigénétiques pourrait ainsi compléter l'évaluation conventionnelle du sperme et ouvrir la voie à de nouvelles approches diagnostiques, qui devront être validées dans des cohortes cliniques indépendantes.

Conclusion

Dans un contexte de profondes évolutions des modes de vie et des expositions environnementales, la santé reproductive masculine constitue un véritable enjeu de santé publique. L'analyse conventionnelle du sperme reste indispensable en première intention, mais son association à de nouveaux biomarqueurs moléculaires pourrait permettre, à terme, une évaluation plus précise et personnalisée de la fertilité masculine.

Bibliographie

1. GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators. Global fertility in 204 countries and territories, 1950-2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2024;403:2057-2099.
2. Priskorn L, Lindahl-Jacobsen R, Jensen TK *et al.* Semen quality and lifespan: a study of 78 284 men followed for up to 50 years. *Human Reproduction*, 2025;40:730-738.
3. Cassuto NG, Boitrelle F, Ruoso L *et al.* The Combined Expression Profiles of Epigenetic Biomarkers Reveal Heterogeneity in Normospermic Human Sperm Samples. Genes (Basel), 2025;16:1314.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.