

Ac anti-spermatozoïdes (ACAS)

Recherche directe (MAR test) et indirecte d'Ac anti-spermatozoïdes

Définition - Biopathologie

Les anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS) sont des immunoglobulines G (IgG) ou des IgA (beaucoup plus rarement des IgM). Ils peuvent être mis en évidence chez l'homme fixés sur les spermatozoïdes, libre dans le liquide séminal et / ou dans le sérum, et chez la femme, dans la glaire cervicale et éventuellement dans le sérum. Ces recherches sont souvent associées.

Les ACAS sont dirigés contre différentes structures antigéniques à la surface des spermatozoïdes :

- Protéines de 14, 90 et 110 kDa : cibles fréquentes chez les hommes infertiles ayant des Ac anti-spermatozoïdes ;
- *human nuclear auto-antigen sperm protein* (NASP) : cible des auto-anticorps détectés chez certains sujets vasectomisés.

Ces antigènes jouent un rôle important dans la fécondation, la mobilité des spermatozoïdes, leur liaison à la zone pellucide de l'ovocyte ou la pénétration dans l'ovocyte.

Certains auteurs évoquent la possibilité que la présence de ces anticorps en grande quantité dans le plasma séminal puisse déséquilibrer le recrutement et le profil de réponse des cellules NK au moment de la phase implantatoire et perturber ainsi le processus embryonnaire de nidation.

Chez l'homme, la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes témoigne d'une auto-immunisation et reflète une rupture ou une altération de la barrière hémotesticulaire. Présents dans le liquide séminal, ces auto-anticorps peuvent provoquer l'agglutination des spermatozoïdes par le flagelle ou l'acrosome ; ils peuvent avoir une influence négative sur leur mobilité et sur la fécondation de l'ovocyte. La fréquence des anticorps anti-spermatozoïdes chez les hommes infertiles varie de 3 à 15 %.

Chez la femme, leur présence dans la glaire cervicale entraîne généralement une immobilisation des spermatozoïdes. Ils peuvent être responsables d'une baisse de fertilité.

La recherche de la présence d'ACAS peut se faire de façon directe (Mixed Antiglobulin Reaction, MAR-test) sur le sperme frais éjaculé (détection d'Ac anti-spermatozoïdes fixés sur les spermatozoïdes frais mobiles). Cette recherche se fait rapidement par le laboratoire après le recueil de sperme (ne peut pas être envoyée à un laboratoire sous-traitant).

Elle peut aussi se faire de façon indirecte avec la recherche d'ACAS libres dans le plasma séminal, la glaire cervicale ou le sérum.

Synonyme : ACAS

Indications du dosage

Bilan de seconde intention d'une infertilité

Chez l'homme, la recherche d'ACAS est indiquée lorsqu'il existe des agglutinats spontanés de spermatozoïdes au spermogramme (les spermatozoïdes sont mobiles), ou parfois associés à une asthénozoospermie.

Il est recommandé de commencer par la recherche DIRECTE d'ACAS : le MAR-test (*Mixed Antiglobulin Reaction Test*). Si le MAR-test est positif, la recherche indirecte d'Ac anti-spermatozoïdes permet de déterminer leur localisation préférentielle (Tête, Pièce Intermédiaire, Flagelle), leur taux et la classe (Ig A et/ou IgG). Ces éléments aident à orienter la technique d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) à mettre en œuvre.

La recherche INDIRECTE d'ACAS est indiquée :

- en première intention, lorsque l'asthénozoospermie ou l'oligozoospermie sont trop prononcées et ne permettent pas la réalisation d'une recherche par agglutination directe (MAR test)
- lorsque le test post coïtal (test de Hühner) est négatif avec une asthénozoospermie totale des spermatozoïdes dans la glaire
- lorsque le patient présente des antécédents de traumatismes accidentels ou chirurgicaux (vasectomie,...) ayant pu entraîner des lésions déférentielles, épидидymaires ou testiculaires, ou des antécédents d'infections génitales répétées.

Chez la femme, ces anticorps peuvent être recherchés dans la glaire cervicale et le sérum lorsque le test pot-coïtal (test de Hühner) est négatif.

La recherche d'une immunisation anti-spermatozoïdes peut être demandée au décours d'une AMP, en particulier dans le bilan d'une absence de fécondation en *fécondation in vitro* classique. En pratique, la présence de taux élevés d'Ac anti-spermatozoïdes fait indiquer le recours à la fécondation in vitro avec micromanipulation (ICSI) qui donne alors de très bons résultats dans cette indication.

Recommandations préanalytiques prélèvement

Le recueil de sperme doit être effectué au laboratoire, dans un récipient stérile, après 3 à 5 jours sans éjaculation, et après avoir uriné, fait une toilette locale minutieuse et s'être bien lavé les mains. Il est aussi demandé au patient de boire 1,5 litres d'eau la veille de l'examen.

Pour la recherche DIRECTE D'ACAS fixés sur les spermatozoïdes (MAR test), l'analyse se fait sur sperme frais, donc directement au laboratoire où le recueil a été réalisé.

Pour la recherche INDIRECTE D'ACAS circulants :

- Le liquide séminal est obtenu après centrifugation du sperme 10 minutes à 800 G, recueilli sur tube sec puis congelé à -30°C. Le volume minimum est de 0,5 mL.
- Le sérum (homme, femme) est obtenu après centrifugation du sang entier, recueilli sur tube sec puis congelé à -30°C. Le volume minimum est de 0,5 mL.
- La glaire cervicale est recueillie en période ovulatoire (13e ou 14e jour du cycle habituellement) après 3 jours d'abstinence sexuelle puis congelée à -30°C. Le volume minimum est de 0,3mL.

Questions à poser au patient

Prélèvement de sperme ou de glaire cervicale :

- Chez l'homme : avez-vous respecté les conditions de prélèvement (*cf. supra*) ? Traitement médicamenteux en cours ? Fièvre ?
- Chez la femme : quelles sont la date des dernières règles (1^{er} jour des saignements abondants) et la durée habituelle des cycles menstruels ?

Prise en charge

Ces analyses (directes et indirectes) sont soumises à entente préalables.

La recherche indirecte d'ACAS peut être remboursable sous conditions :

- Chez l'homme, si les 2 prélèvements (sérum et liquide séminal) sont envoyés ET si la recherche directe d'ACAS (MAR-test réalisé sur spermatozoïdes frais) est positive ET le résultat est disponible au moment de l'analyse (B280 par test).
Si la recherche d'ACAS directe (MAR test) n'a pas été réalisée ou si elle est négative ou si son résultat ne

nous est pas communiqué, la recherche indirecte n'est pas remboursable (43€ non remboursable par analyse, sérum et/ou liquide séminal).

Si un seul prélèvement est envoyé (quel que soit le résultat de la recherche d'ACAS directe) : la recherche indirecte n'est pas remboursable (43€ non remboursable).

- Chez la femme, elle est remboursable si les 2 prélèvements sont envoyés (sérum et glaire) (B280 par test). Si un seul prélèvement est envoyé, la recherche d'ACAS n'est pas remboursable (43€). La recherche sur plusieurs matrices (sérum, glaire, liquide séminal) permet de mieux cerner l'importance du processus d'immunisation.

Conservation et transport

La recherche DIRECTE des ACAS fixés sur les spermatozoïdes ne peut être différée. Elle est effectuée sur le sperme « frais », 30 minutes après son recueil.

La recherche INDIRECTE d'ACAS circulants est différée sur prélèvements envoyés congelés dans l'heure après le recueil.

- Sérum : congelé (minimum 0,5 mL).
- Glaire cervicale : congelée (minimum 0,3 mL). En cas de viscosité importante de la glaire, une quantité de 0,5 mL est recommandée pour une bonne manipulation.
- Plasma séminal : congelé (minimum 0,5 mL).

Méthodes de dosage

• Recherche DIRECTE des ACAS fixés sur les spermatozoïdes (MAR-test)

Des particules de latex recouvertes d'Ac anti-IgA ou anti-IgG sont mises en présence de spermatozoïdes frais mobiles pour mettre en évidence les Ac fixés sur les spermatozoïdes.

Recherche d'Ac de type IgA : Les spermatozoïdes sont placés dans une suspension de particules de latex recouvertes d'Ac anti-IgA. Les spermatozoïdes mobiles recouverts d'IgA anti-spermatozoïdes vont fixer les immunobilles.

Recherche d'Ac de type IgG : Les spermatozoïdes sont placés dans une suspension de particules de latex recouvertes d'Ac anti-IgG. Les spermatozoïdes mobiles recouverts d'IgG anti-spermatozoïdes vont fixer les immunobilles.

Pour chaque classe d'Ac, un pourcentage de spermatozoïdes porteurs d'immunobilles est rendu.

• Recherche INDIRECTE des ACAS circulants

Méthode indirecte recherchant des ACAS *libres* dans les différents milieux biologiques : sérum, plasma séminal, glaire cervicale.

Technique de spermagglutination : l'agglutination des spermatozoïdes se produit en présence d'anticorps. Cette technique, dérivée du Tray Agglutination Test décrit par Friberg en 1974, s'effectue en plaque de microtitration, permettant de donner un titre en ACAS. L'échantillon analysé est dilué progressivement. Il contient éventuellement des Ac anti-spermatozoïdes, qui provoquent l'agglutination des spermatozoïdes mobiles issus d'un sperme témoin. L'observation des agglutinats permet parfois de noter la localisation de l'antigène contre lequel sont dirigés les ACAS (agglutination de tête à tête ou de flagelle à flagelle).

Valeurs de référence

• Recherche DIRECTE (Mar test) des ACAS fixés sur les spermatozoïdes

Le test est considéré positif si le pourcentage de spermatozoïdes mobiles ayant fixé au moins une bille est \geq à 50 % (OMS, 2010).

- **Recherche INDIRECTE des ACAS circulants**

Dans le sérum, le liquide séminal et la glaire cervicale le seuil de positivité est défini par une dilution supérieure ou égale à 1/4 (d'après Morroll *et al.*, 1993) :

- Négatif : < 1/4
- Positif : ≥ 1/4

Interprétation

La prise en charge d'une infertilité immunologique dépend du degré d'immunisation, mais s'intègre dans le bilan global de l'infertilité du couple.

Les thérapeutiques vont chercher à diminuer le taux d'Ac (corticothérapie éventuellement) et les préconisations les plus classiques aboutissent à un passage plus rapide des patients aux techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), allant de l'insémination intra-utérine (en cas d'ACAS mis en évidence dans la glaire cervicale), à la fécondation *in vitro* avec micro-injection (ICSI) en cas de titres élevés d'ACAS dans le sperme.

Pour en savoir plus

- Andreou E, Mahmoud A, Vermeulen L, Schoojans F & Comhaire F. Comparison of different methods for the investigation of antisperm antibodies on spermatozoa, in seminal plasma and in serum. *Human Reproduction*, 1995; 10:125-131.
- Auger J., Alnot M.O. Sperme et spermatozoïdes. In: Kamoun P, Fréjaville JP, Guide des examens de laboratoires, 4^e Ed. Médecine-Sciences, Flammarion, Ed. Paris, 2002:597-8.
- De Almedia M. Anticorps anti-spermatozoïdes : techniques de dépistage et interprétation des résultats. *Andrologie*, 2003 ; 13 :63-69.
- Gatimel N, Moreau J, Isus F, Moinard N, Parianud J & Leandri R. Anti-sperm antibodies detection by a modified MAR test: toward a better definition of its indication. *RBMOnline*, 2018; 37:717-723.
- Morroll DR, Lieberman & Matson. The detection of antisperm antibodies in serum: a comparison of the tray agglutination test, indirect immunobead test and indirect SpermCheck assay. *International Journal of Andrology*, 1993; 16:207-2013.
- Tuech J. Anticorps anti-spermatozoïdes : indications, étiologies et applications en 2011, de l'exploration de l'infertilité au concept d'immunocontraception masculine. *Andrologie*, 2012 ; 22:20-28.
- WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen, Fifth Edition (WHO, 2010)