



HAL
open science

L'analyse automatisée du sperme, l'andrologie 2.0

Hanae Pons-Rejraji

► **To cite this version:**

Hanae Pons-Rejraji. L'analyse automatisée du sperme, l'andrologie 2.0. journal de Biologie Médicale, 2023, 11 (45), pp.356-360. <hal-04471830>

HAL Id: hal-04471830

<https://hal.science/hal-04471830v1>

Submitted on 26 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

L'analyse automatisée du sperme, L'andrologie 2.0

Automated semen analysis, Andrology 2.0

Hanae Pons-Rejraji*

Service AMP-CECOS, CHU Clermont-Ferrand. UMR Université Clermont Auvergne-INSERM- U1240- IMoST, F-63000 Clermont-Ferrand

Résumé

Il existe deux technologies principales d'automates de spermologie, les CASA et les SQA. Ces automates permettent un gain de temps et l'évaluation standardisée et reproductible de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes. Cependant, ils restent à être perfectionnés pour l'analyse de la morphologie. A ce jour, s'ils autorisent un dépistage rapide des spermatozoïdes, ils ne peuvent pas remplacer un technicien formé et une analyse manuelle. En parallèle, des systèmes d'analyse de sperme sur smartphones ou utilisant des kits sont désormais disponibles en accès libre. Ils sont peu coûteux, réalisables chez soi et donnent une première estimation de la présence de spermatozoïdes avant une prise en charge médicale. Des systèmes d'intelligence artificielle avec apprentissage autonome («machine-learning») sont également en cours de développement et permettent d'améliorer la caractérisation des spermatozoïdes, y compris dans le choix du gamète à injecter en ICSI.

Mots clés : CASA, spermogramme-spermocytogramme, automatisation, intelligence artificielle, technologie émergente.

Abstract

There are mainly two automatic spermology technologies: CASA and SQA. Automations save time and provide standardized and reproducible evaluation of sperm concentration and motility. However, they remain to be perfected for morphology analysis. To date, they allow rapid screening of altered versus normozoospermic sperm, but cannot replace a trained technician and the manual analysis. In parallel, semen analysis systems on smartphones or using kits are now freely available. They are inexpensive and feasible at home and allow an initial estimate of presence of spermatozoa before medical care. Artificial intelligence systems with autonomous

learning (“machine-learning”) are also being developed to improve the characterization of sperm, including the choice of gamete to be injected in ICSI.

Mots clés : CASA, standards sperm parameters, automatisations, artificial intelligence, emerging technologies

*Auteur correspondant :

Hanae PONS-REJRAJI

E-mail : hpons-rejraji@chu-clermontferrand.fr

Introduction

L'examen de première intention dans la prise en charge du couple infertile est l'analyse du spermogramme – spermocytogramme [1]. C'est une analyse non invasive et rapide, qui est indispensable au bilan d'infertilité masculine mais également au choix de la technique d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Le spermogramme inclut notamment des analyses microscopiques permettant de réaliser la numération des spermatozoïdes et des cellules rondes (cellules immatures de la lignée germinale et polynucléaires neutrophiles), ainsi que les pourcentages de spermatozoïdes vivants, mobiles et mobiles progressifs. Le spermocytogramme consiste en l'analyse de la morphologie des spermatozoïdes. Il permet de déterminer *a minima* le pourcentage de spermatozoïdes de forme typique, la présence d'anomalie monomorphe ou prédominante et l'index d'anomalies multiples. Ces différentes analyses sont réalisées de manière manuelle dans la majorité des laboratoires dans le monde et sont par conséquent soumises à une forte variabilité inter et intra-opérateurs, qui plus est, entre laboratoires [2]. En effet, la maîtrise de toutes ces analyses nécessite une longue période d'apprentissage afin de réduire les biais analytiques lors de la préparation de l'échantillon (homogénéisation, dilution et coloration) et son analyse et interprétation. Les dernières versions du guide de l'OMS mettent en avant la nécessité de standardisation de ces analyses. Elles préconisent la mise en place de contrôles qualité internes et externes, démontrant une bonne répétabilité, fidélité intermédiaire et robustesse. Avec la nécessité d'accréditation (ou équivalent) des laboratoires dans de nombreux pays, cela peut induire de grandes difficultés dans les centres ne disposant pas du personnel et du temps (et de l'argent) nécessaires à la mise en place de telles normes qualité. La littérature évoque de plus en plus les systèmes

automatisés de spermiologie comme une réponse alternative aux problèmes de standardisation. En effet, ces systèmes, même s'ils ont toujours été mentionnés comme « procédure optionnelle » dans le guide de l'OMS, sont décrits dans sa version 2021, dans un chapitre dédié aux « analyses avancées » du sperme, associés à d'autres techniques d'analyses « émergentes » qui nous font entrer dans l'ère de l'Andrologie 2.0.

Les automates du Spermogramme-spermocytogramme

Les différents systèmes

Le premier système analysant automatiquement le sperme est apparu en 1975 sous le nom de Computer-Assisted Semen Analysis (CASA, Fig1 A et B). Les CASA acquièrent des images successives de spermatozoïdes à l'aide d'un microscope optique à contraste de phase et d'une caméra. La détection des spermatozoïdes est réalisée selon leur taille et la luminosité de leur tête. Des algorithmes dédiés permettent de calculer la concentration et la vitesse de progression (ou vélocité) de la tête des spermatozoïdes. Ces systèmes ont été développés initialement à visée vétérinaire et de recherche mais ont été très rapidement adaptés aux spermatozoïdes humains. Les avancées technologiques des différents CASA ont permis d'améliorer leurs performances pour permettre une mesure fiable de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes en les distinguant des débris et des cellules rondes. De nombreux systèmes CASA sont commercialisés et offrent une large gamme d'analyses semi- ou entièrement automatisées. Ils requièrent un volume de 2 à 20 μ L pour mesurer la concentration et la motilité des spermatozoïdes. Les autres paramètres tels que la vitalité, la morphologie et la concentration en PNN, nécessitent un volume et une préparation de sperme équivalents à ceux mesurés manuellement. Ces systèmes sont mis à jour régulièrement et leurs logiciels d'analyse sont en constante évolution. Les versions actuelles évaluent la vitalité, la morphologie et la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes en utilisant des marquages permettant une analyse en lumière blanche ou par épifluorescence. Les systèmes CASA peuvent également être équipés d'une platine d'objectif automatisée et/ou à température contrôlée. Les systèmes les plus récents peuvent effectuer automatiquement un ensemble d'analyses avec une intervention minimale de l'opérateur en dehors de la préparation des lames.

Une seconde technologie est apparue dans les années 90, le système Sperm Quality Analyser (SQA-V®, Fig. 1C). Il repose sur des analyses spectrophotométrique et électro-optique. Le système évalue la concentration et la motilité des spermatozoïdes d'un échantillon de sperme placé dans un capillaire spécifique contenant deux compartiments : un « capillaire fin » nécessitant un volume de 20µL et une « cuvette » contenant un volume de 0,5mL. La concentration de spermatozoïdes mobiles est mesurée dans la section capillaire "fine". Des perturbations lumineuses dues au mouvement des spermatozoïdes lorsqu'ils se déplacent à travers un faisceau lumineux sont converties en signaux électroniques et traduites en paramètres de motilité. La concentration de sperme est évaluée dans la cuvette par mesure de la densité optique. Le pourcentage de spermatozoïdes de morphologie typique est calculé par un algorithme prenant en compte la concentration et la mobilité des spermatozoïdes. Il est possible d'utiliser l'automate en mode dégradé en ne mesurant que la concentration de spermatozoïdes mobiles à l'aide du capillaire fin.

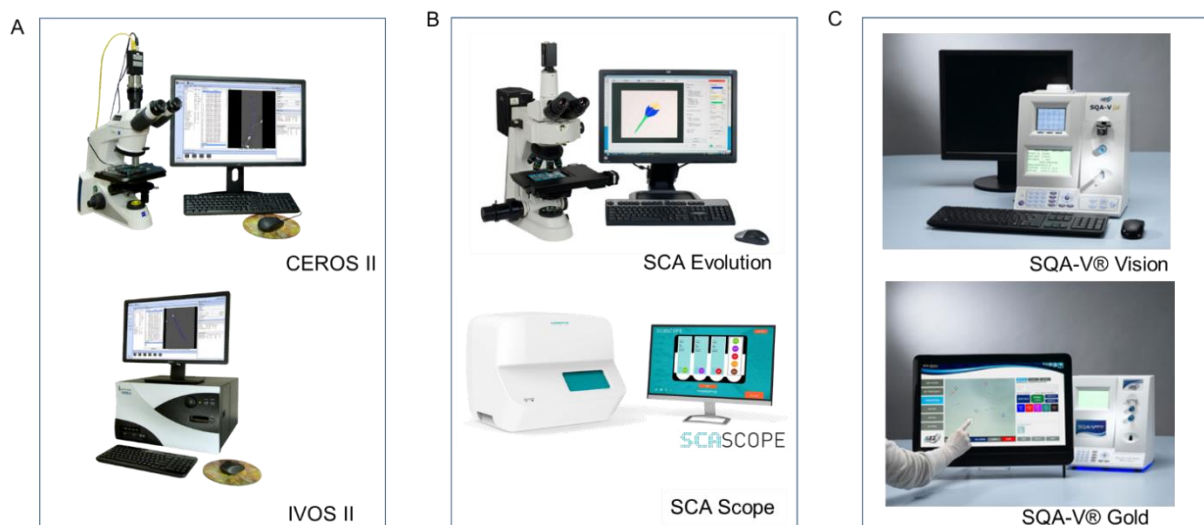


Figure 1 : Les différents systèmes d'automates de spermologie

A : CASA : Sperm analysers IVOS® and CEROS®, de Hamilton-Thorn ; B : CASA : Sperm Class Analyzer SCA Scope® and Evolution®, de Microptic Automatic Systems SL ; C : Sperm Quality Analyser V : SQA-V® Vision et Gold de Medical Electronic Systems Ltd

Les prérequis et performances

La plupart des automates CASA et SQAV proposent des programmes adaptés pour analyser la concentration et la motilité des spermatozoïdes selon qu'il s'agisse de sperme natif, de spermatozoïdes lavés ou sélectionnés. Certains systèmes proposent

également des protocoles de test « post-vasectomie » et « azoospermie ». Le volume de sperme, le pH, la viscosité, l'aspect avec la présence de contaminants cellulaires ou de débris et notamment de leucocytes polymorphonucléaires neutrophiles (PNN) doivent être préalablement et, généralement manuellement, mesurés. Ces paramètres conditionnent d'abord l'utilisation de l'automate (et le passage à une mesure manuelle) et dans un second temps le choix du programme.

Le guide de l'OMS recommande que la concentration de spermatozoïdes mesurée avec ces systèmes soit comprise entre 2 et 50 millions de spermatozoïdes/mL. En effet, de nombreuses études rapportent que la précision des automates diminue si la concentration est en deçà de 15 millions de spermatozoïdes/mL (cad d'oligozoospermie) ou si la concentration est trop élevée, affectant également les mesures de mobilité et des paramètres de vitesse [3]. Enfin, l'utilisation de contrôles de qualité appropriés, tels que des solutions de billes à concentration standardisée, est essentielle pour assurer les performances et la précision des systèmes CASA.

La littérature démontre une bonne concordance d'analyses entre automates et technique manuelle, ainsi qu'entre automates, concernant la concentration et la mobilité [3]. Ceci est vrai uniquement dans le cadre des intervalles de concentrations définies. Les automates permettent par ailleurs de détailler les paramètres de vitesse permettant de distinguer les spermatozoïdes hyperactivés et glissants. Pour l'analyse de la morphologie, les différents travaux donnent des résultats peu satisfaisants et automate-dépendants [3]. Seuls les systèmes CASA permettent une détection et une analyse des détails des anomalies morphologiques. Toutefois, l'analyse est généralement focalisée sur la tête des spermatozoïdes et il est préconisé une vérification par une observation humaine.

Avantages et inconvénients différents systèmes

La littérature s'accorde sur le fait que l'analyse automatisée apporte une plus grande objectivité, plus de précision et de reproductibilité que les mesures manuelles [3,4]. L'analyse des paramètres du sperme est effectuée sur un plus grand nombre de cellules, ce qui améliore en théorie la précision des résultats obtenus. De plus, les systèmes CASA analysent les paramètres de vitesse et peuvent distinguer clairement et objectivement les spermatozoïdes mobiles progressifs rapides (a) et lents (b), tel que recommandé par le guide de l'OMS 2021. De plus, si le système CASA est bien

maîtrisé, il permet un gain de temps et une réduction de la fatigue des opérateurs. Il permettrait ainsi d'augmenter le rendement d'activité. La formation est également plus courte que la formation à l'analyse manuelle, la maîtrise des compétences et la traçabilité analytique sont facilement assurées. Ces systèmes permettent au final de conserver une performance d'analyse identique, quelle que soit l'activité du laboratoire, ce qui est non négligeable dans le contexte d'accréditation des analyses de spermologie à visée diagnostiques et d'AMP.

Toutefois, de nombreux facteurs endogènes (viscosité, concentration de spermatozoïdes, agglutinats, débris cellulaires, cellules rondes, PNN) et exogènes (préparation et coloration des échantillons, réglage de l'automate, bulles d'air dans les chambres de lectures, profondeur des chambres de lectures) peuvent biaiser les mesures automatisées voire empêcher l'analyse par l'automate. Il est donc toujours indispensable d'avoir du personnel formé à la technique manuelle lorsqu'on sort des limites d'utilisation de l'automate.

De plus, la plupart des automates actuels ne peuvent pas réaliser la totalité des examens du spermogramme et spermocytogramme. Il faut donc toujours compléter et contrôler les analyses manuellement [3,4]. Le paramétrage, les choix de protocole et le contrôle qualité nécessitent des opérateurs formés pour avoir le recul nécessaire sur les résultats obtenus et, il n'est pas possible à ce jour de réaliser une analyse CASA sans intervention humaine. La difficulté est de trouver l'équilibre dans l'utilisation optimale de l'automate sans perte de compétence sur l'analyse manuelle. A cette fin, il est indispensable de déterminer précisément la place de l'automate dans son laboratoire et de mettre en place un arbre décisionnel encadrant son utilisation et le passage en méthode manuelle.

Enfin, les consommables et réactifs des automates sont généralement exclusifs et onéreux, sans parler de l'investissement que représente l'achat de l'automate lui-même [5,6]. Il est donc absolument nécessaire d'estimer le prix de la mise en place de cette technologie au sein de son établissement.

Quelques études suggèrent que les systèmes CASA peuvent être une alternative en diagnostique pour les mesures de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes [3]. Toutefois le manuel de l'OMS 2021 indique qu'il n'y a toujours pas suffisamment de preuves qui permettraient l'utilisation des automates de spermologie dans une large pratique diagnostique. Par conséquent, les systèmes CASA semblent

trouver leur place comme outil de dépistage et permettrait un gain de temps dans l'analyse des échantillons de patients normozoospermiques.

Smartphones et Autotests

Aujourd'hui de nombreux kits et applications fleurissent sur le marché de la spermologie diagnostique, utilisant notamment les smartphones équipés d'appareils photo numériques de haute qualité. Ils ont l'avantage d'être moins coûteux qu'une analyse en laboratoire et réalisables à domicile (pour revues [5–8]). En effet, le prélèvement de sperme par masturbation en laboratoire peut être stressant et embarrassant pour le patient. Ceci peut empêcher certains patients susceptibles de souffrir d'infertilité de faire l'objet d'un diagnostic. De plus, l'accessibilité et la facilité d'utilisation des kits d'analyses de sperme à domicile augmentent leur attractivité. Pour la plupart, ils combinent l'optique du smartphone augmentée par une lentille optique, des kits de dosages d'immunodétection, de chromatographie ou de réactions colorimétriques et parfois la technologie de la microfluidique [5–8]. Ils permettent *minima* de mesurer la présence de spermatozoïdes, beaucoup mesurent la concentration de spermatozoïdes vivants ou mobiles et les plus sophistiqués distinguent les spermatozoïdes mobiles normaux avec une faible fragmentation de l'ADN [6,8]. La plupart de ces appareils disposent d'un marquage FDA et/ou CE. Une nouvelle génération de tests à domicile se développe basée sur la microscopie sur puce sans lentille, le diagnostic sur papier ou l'holographie numérique [8]. Des études ont démontré que les résultats de ces différents dispositifs montraient une bonne corrélation avec les résultats de CASA ou de méthodes manuelles [9–13]. Cependant, ces dispositifs ne peuvent toujours pas rivaliser avec un spermogramme-spermocytogramme réalisé en laboratoire avec une expertise médicale et une prise en charge du patient. Ils peuvent, toutefois, être une aide au dépistage, permettant de dédramatiser la réalisation du prélèvement avant de consulter.

Intelligences artificielles

De nouveaux logiciels dédiés aux CASA sont capables de suivre et d'analyser le mouvement des spermatozoïdes dans des échantillons visqueux ou avec une concentration élevée de spermatozoïdes à l'instar des CASA classiques [14–17], parfois combinés à l'utilisation de systèmes de microfluidiques [17]. Ces dernières

années, des programmes dotés d'intelligence artificielle (IA) sont optimisés à l'aide d'algorithmes qui apprennent automatiquement à partir des données sans être explicitement programmé, les « machine learning » (ML). Ces IA sont développées plus particulièrement pour suivre et classer la mobilité et le mouvement cinétique [18,19], la morphologie [20], ainsi que l'intégrité nucléaire des spermatozoïdes [21]. Certains sont adaptés à une application en AMP, notamment en ICSI permettant une sélection plus objective et rapide en direct des spermatozoïdes selon leur mobilité et leur morphologie [20,22,23]. En parallèle des banques de données / dictionnaires gratuits se développent sur les réseaux et permettent aux ML d'acquérir des données comparatives en libre-service et d'apprendre quasiment sans limite [24,25]. Cependant, des études prospectives multicentriques avec des essais contrôlés randomisés comparant ces IA avec les méthodes manuelles ou/et les systèmes CASA, sont nécessaires pour évaluer les bénéfices réels et l'application en routine de ces systèmes sur la pratique clinique.

Conclusion

L'andrologie et l'AMP sont des domaines en évolution rapide, où l'IA et l'automatisation des analyses de spermologie n'en sont qu'à leurs débuts. Dans quelques années, ces systèmes devraient encore s'améliorer et accéder à plus de reproductibilité et de standardisation.

Bibliographie

1. World Health Organization; 2021 Geneva. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. [cited 2021 Nov 15]. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.). Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030787>
2. Auger J, Eustache F, Ducot B, Blandin T, Daudin M, Diaz I, et al. Intra- and inter-individual variability in human sperm concentration, motility and vitality assessment during a workshop involving ten laboratories. *Hum Reprod.* 2000 Nov;15(11):2360–8.
3. Finelli R, Leisegang K, Tumallapalli S, Henkel R, Agarwal A. The validity and reliability of computer-aided semen analyzers in performing semen analysis: a systematic review. *Transl Androl Urol.* 2021 Jul;10(7):3069–79.

4. Baskaran S, Finelli R, Agarwal A, Henkel R. Diagnostic value of routine semen analysis in clinical andrology. *Andrologia*. 2021;53(2):e13614.
5. Onofre* J, Geenen* L, Cox A, Van Der Auwera I, Willendrup F, Andersen E, et al. Simplified sperm testing devices: a possible tool to overcome lack of accessibility and inconsistency in male factor infertility diagnosis. An opportunity for low- and middle- income countries. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021;13(1):79–93.
6. Gonzalez D, Narasimman M, Best JC, Ory J, Ramasamy R. Clinical Update on Home Testing for Male Fertility. *World J Mens Health*. 2021 Oct;39(4):615–25.
7. Yu S, Rubin M, Geevarughese S, Pino JS, Rodriguez HF, Asghar W. Emerging technologies for home-based semen analysis. *Andrology*. 2018 Jan;6(1):10–9.
8. Kobori Y. Home testing for male factor infertility: a review of current options. *Fertil Steril*. 2019 May;111(5):864–70.
9. Park MJ, Lim MY, Park HJ, Park NC. Accuracy comparison study of new smartphone-based semen analyzer versus laboratory sperm quality analyzer. *Investig Clin Urol*. 2021 Nov;62(6):672–80.
10. Tsai VF, Zhuang B, Pong YH, Hsieh JT, Chang HC. Web- and Artificial Intelligence–Based Image Recognition For Sperm Motility Analysis: Verification Study. *JMIR Med Inform*. 2020 Nov 19;8(11):e20031.
11. Kobori Y, Pfanner P, Prins GS, Niederberger C. Novel device for male infertility screening with single-ball lens microscope and smartphone. *Fertil Steril*. 2016 Sep 1;106(3):574–8.
12. Cheon WH, Park HJ, Park MJ, Lim MY, Park JH, Kang BJ, et al. Validation of a smartphone-based, computer-assisted sperm analysis system compared with laboratory-based manual microscopic semen analysis and computer-assisted semen analysis. *Investig Clin Urol*. 2019 Sep;60(5):380–7.
13. Yoon YE, Kim TY, Shin TE, Lee E, Choi KH, Lee SR, et al. Validation of SwimCount™, a Novel Home-Based Device That Detects Progressively Motile Spermatozoa: Correlation with World Health Organization 5th Semen Analysis. *World J Mens Health*. 2020 Apr;38(2):191–7.
14. Wei SY, Chao HH, Huang HP, Hsu CF, Li SH, Hsu L. A collective tracking method for preliminary sperm analysis. *Biomed Eng Online*. 2019 Nov 27;18(1):112.
15. Gallagher MT, Cupples G, Ooi EH, Kirkman-Brown JC, Smith DJ. Rapid sperm capture: high-throughput flagellar waveform analysis. *Hum Reprod*. 2019 Jul 8;34(7):1173–85.

16. Urbano LF, Masson P, VerMilyea M, Kam M. Automatic Tracking and Motility Analysis of Human Sperm in Time-Lapse Images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017 Mar;36(3):792–801.
17. Elsayed M, El-Sherry TM, Abdelgawad M. Development of computer-assisted sperm analysis plugin for analyzing sperm motion in microfluidic environments using Image-J. *Theriogenology*. 2015 Nov;84(8):1367–77.
18. Hicks SA, Andersen JM, Witczak O, Thambawita V, Halvorsen P, Hammer HL, et al. Machine Learning-Based Analysis of Sperm Videos and Participant Data for Male Fertility Prediction. *Sci Rep*. 2019 Nov 14;9(1):16770.
19. Ilhan HO, Sigirci IO, Serbes G, Aydin N. A fully automated hybrid human sperm detection and classification system based on mobile-net and the performance comparison with conventional methods. *Med Biol Eng Comput*. 2020 May;58(5):1047–68.
20. Riegler MA, Stensen MH, Witczak O, Andersen JM, Hicks SA, Hammer HL, et al. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. *Human Reproduction*. 2021 Sep 1;36(9):2429–42.
21. McCallum C, Riordon J, Wang Y, Kong T, You JB, Sanner S, et al. Deep learning-based selection of human sperm with high DNA integrity. *Commun Biol*. 2019 Jul 3;2(1):1–10.
22. You JB, McCallum C, Wang Y, Riordon J, Nosrati R, Sinton D. Machine learning for sperm selection. *Nat Rev Urol*. 2021 Jul;18(7):387–403.
23. Abbasi A, Miah E, Mirroshandel SA. Effect of deep transfer and multi-task learning on sperm abnormality detection. *Comput Biol Med*. 2021 Jan;128:104121.
24. Chang V, Garcia A, Hitschfeld N, Härtel S. Gold-standard for computer-assisted morphological sperm analysis. *Comput Biol Med*. 2017 Apr 1;83:143–50.
25. Shaker F, Monadjemi SA, Alirezaie J, Naghsh-Nilchi AR. A dictionary learning approach for human sperm heads classification. *Comput Biol Med*. 2017 Dec 1;91:181–90.