



Azoospermie prise en charge du gynécologue

**Journées d'andrologie et médecine sexuelle
1- 2-3 septembre 2022 Hôtel Mercure alger**

*Samira Barbara , MD PHD
Gynécologue spécialiste en fertilité «CAMP TIZIRI »
s_berbera@hotmail.com*



Fertilité masculine?

C'est l'aptitude pour un homme de produire et délivrer au cours d'un rapport sexuel normal un éjaculat contenant des spermatozoides permettant de concevoir avec un taux normal de 20% par mois.



Introduction

15% de couples dans le monde sont infertiles



1/7 couple



Soit 186 millions de couples de part le monde sont touchés par une infertilité, avec une incidence d'environ 60000 nouveau cas /an

Female factors



50%

Combined factors

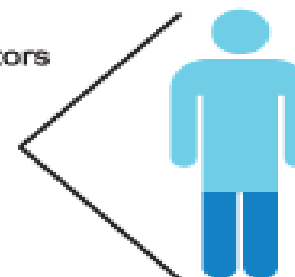


20%

Male factors



30%



20% Idiopathic

10% Unexplained

50% causes féminines 20% causes mixtes

30% causes masculines exclusives
50% le facteur masculin y est présent



Définition infertilité du couple

- L'infertilité du couple est l'absence de conception après 12 mois de rapports sexuels non protégés International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO),
- Le délai passe à 6 mois lorsque l'âge de la partenaire est >35ans American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. "Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss." *Fertil Steril* 99:63 (2013).



Infertilité masculine

Définition clinique

L'infertilité masculine est l'incapacité de concevoir d'étiologie évidente ou pas



■ Primaire lorsqu'il n'y a jamais eu conception indépendamment de l'évolution de la grossesse.

■ Secondaire : lorsqu'il y a eu conception indépendamment de la partenaire et l'évolution de la grossesse

(Comhaire F 1998)

Définition spermio-logiques

Azoospermie: absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat vérifiée sur le culot après centrifugation sur 2 recueils à 3 mois d'intervalle .

Oligospermie : numération < 15 millions/mL modérée: 10-15 millions/mL
sévère: < 10 millions/mL.

Nécrospermie :vitalité < 58%.

Asthénospermie :mobilité progressive < 32% ,modérée 20-32% ,sévère < 20% ,akinéthospermie 0%.

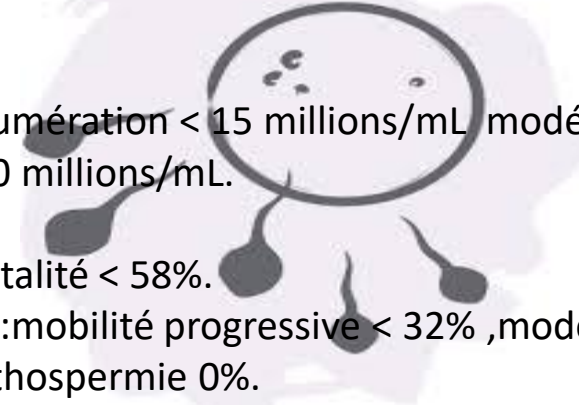
Téatospermie: morphologie < 4% de spermatozoïdes de forme normale.

Agglutinats présents.

Leucospermie: Leucocytes > 1 million/ml

Aspermie pas d'éjaculat

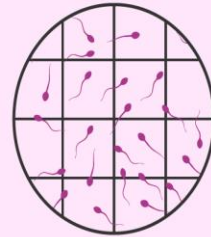
(Data from WHO 2010)



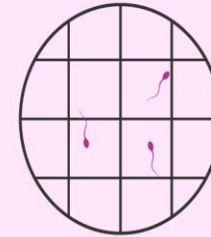


Qu'est-ce que l'azoospermie ?

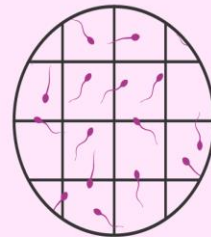
L'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat.



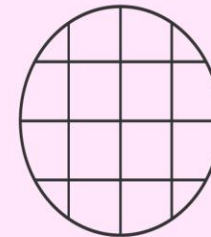
Normal
>15 mill./ml



Cryptozoospermie
<100.000/ml



Oligozoospermie
15mill. - 100.000/ml



Azoospermie
Aucun



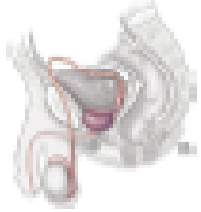


Incidence de l'azoospermie

- L'azoospermie touche environ de 1 % des hommes dans la population générale.
- Soit 10 à 15 % des hommes infertiles.
- 2/3 des cas représente une dysfonction sévère de la spermatogenèse: azoospermie non obstructive (NOA) [Esteves, S.C.2015]



Etiologies

<p><i>Pre-testicular</i></p> 	<p><i>Testicular</i></p> 	<p><i>Post-testicular</i></p> 
<ul style="list-style-type: none">▪ Causes endocriniennes Hypogonadismes hypo-gonadotrophiques▪ Congénitales hypothalamiques syndrome de kallman 1/100 000 cas/déficit isolé en LH et en FSH, HH idiopathique.▪ Congénitales hypophysaires: hyperprolactinémies ,déficit en GH▪ Acquis Traumatismes, tumeurs, infections médicaments▪ Iatrogène Stéroïdes, testostérone	<ul style="list-style-type: none">▪ 60% des azoospermies▪ Altération de la spermatogénèse : pouvant être absente ou réduite (hypo spermatogénèse)▪ Congénitales chromosomiques Syndrome de klinefelter, XX male, XYY male ,Microdélétion du chromosome Y▪ Les causes non chromosomiques: cryptorchydie, syndrome sertoli only▪ Acquis Radiothérapie, chimiothérapie, orchite, torsion testiculaire▪ Idiopathiques cas les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none">▪ 40 % des azoospermies▪ Congénitales Agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD), kyste mullérien▪ Acquis diabète, infections,▪ Iatrogènes chirurgies: Prostatectomie, chirurgie du col vésical , hernie inguinale

Obstruction des voies chargées de transporter les spermatozoïdes :

Epididymes : Infections ,traumatismes, chirurgies , syndrome de Young

Canaux déférents: vasectomie ,chirurgie d'une hernie ,agénésie bilatérale des canaux déférents

Canaux éjaculateurs: Infections, traumatismes, chirurgie uretre , kystes congénitaux



Diagnostic de l'azoospermie

- le diagnostic de l'azoospermie est établie devant l'absence constante de spermatozoïdes dans l'éjaculât après centrifugation, à au moins deux examens à intervalle de trois mois .



Démarche diagnostique devant une infertilité masculine

interrogatoire

examen clinique

examen du sperme

The American Urological Association (AUA) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM) recommande un bilan d'infertilité minimum incluant:

- Un interrogatoire et histoire de la reproduction détaillés.
- Un examen physique par un spécialiste en fertilité.
- Au moins deux examens du sperme séparé de 3 mois.

General information	Examples and areas of focus
1. Infertility history	<ul style="list-style-type: none">• Duration of infertility• Whether the infertility is primary or secondary• Any treatments to date• Libido• Sexual function• Sexual activity
2. The general health of the man	<ul style="list-style-type: none">• Diabetes;• Respiratory issues• Recent illnesses
3. Any proven or suspected genitourinary infections, testicular infections or inflammation ⁸	<ul style="list-style-type: none">• Sexually transmitted infections• Epididymo-orchitis• Mumps orchitis
4. Any surgery of the reproductive tract	<ul style="list-style-type: none">• Testis cancer• Undescended testis• Hydrocelectomies• Spermatocelectomies• Varicocelectomies• Vasectomies

5. Exposure to medications and therapies which might have an adverse impact on spermatogenesis	<ul style="list-style-type: none">• Hormone/steroid therapy• Antibiotics (sulphasalazine)• Alpha-blockers• 5-alpha-reductase inhibitors• Chemotherapeutic agents• Radiation• Finasteride⁹• Narcotics
6. Environmental exposures	<ul style="list-style-type: none">• Pesticides• Excessive heat on the testicles
7. Any recreational drugs	<ul style="list-style-type: none">• Marijuana• Excessive alcohol
8. History of any genetic abnormalities in the patient or his family	



Explorations

Analyse de sperme

- **Spermogramme** (Au moins 2 fois à intervalle de 3 mois)
Volume d'éjaculat, pH, Absence/présence de cellules germinales après centrifugation
- **Recherche d'infection** Culture bactériologique et test Leucoscreen
- **Biochimie séminale**

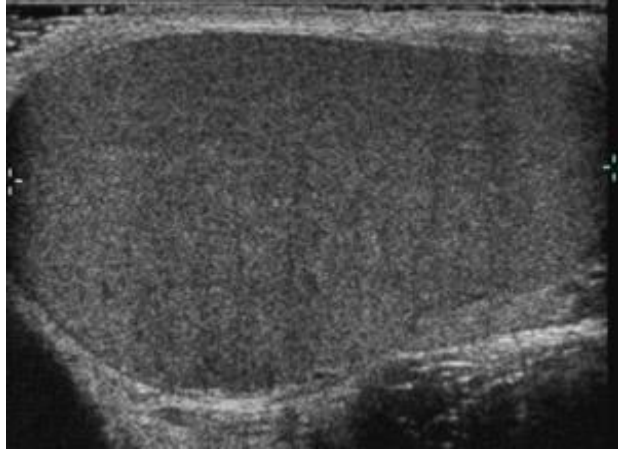
Profil hormonal

- **Fsh, Testostérone, E2, Ratio Testosterone /oestadiol,**
- Lh, Prolactine,
- InhibineB, Tsh

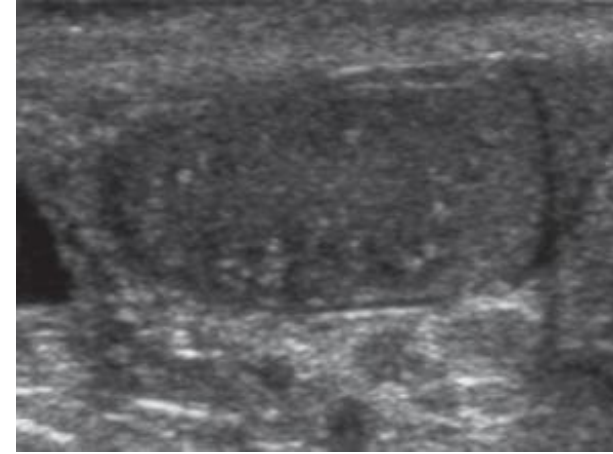


Explorations

Imagerie



Normal longitudinal ultrasound image of the testis



Longitudinal ultrasound image of a small testis with an abnormal texture

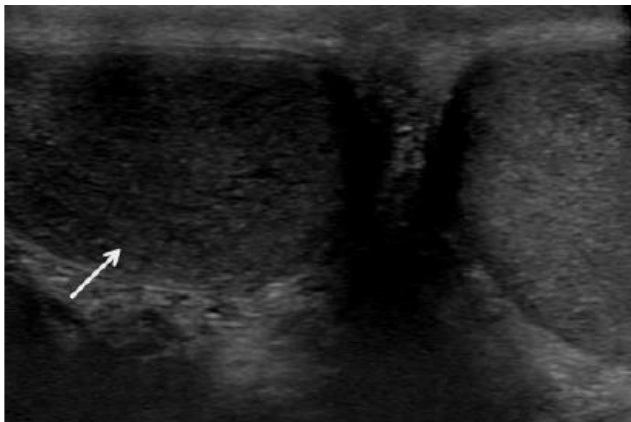
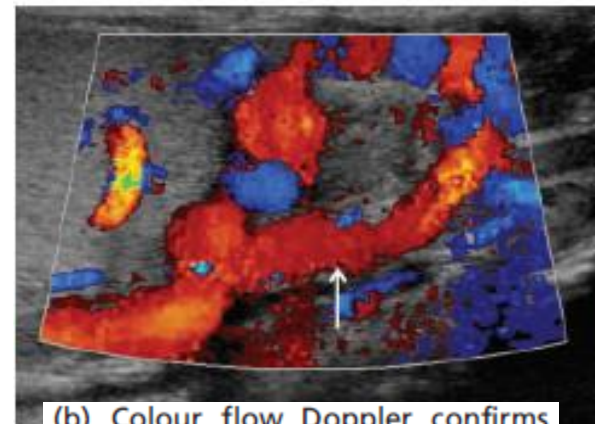


Figure 14. Scrotal ultrasound image demonstrating global reduction in testicular volume and reflectivity on the right (arrow) on this "spectacle" view of both the testes.



(b) Colour flow Doppler confirms flow within the varicocele (arrow).



Explorations génétiques

Caryotype constitutionnel

- La prévalence d'anomalies du caryotype est inversement proportionnelle à la concentration des spermatozoïdes
- 10 -15% azoospermies
- Syndrome de Klinefelter représente 2/3 des anomalies chromosomiques retrouvées dans les stérilités masculines
- Translocations robertsoniennes
- inversions chromosomiques
- Recommandation :demander un caryotype en cas d'azoospermie non obstructives ou d'oligospermie sévère



Explorations génétiques: Syndrome de klinefelter

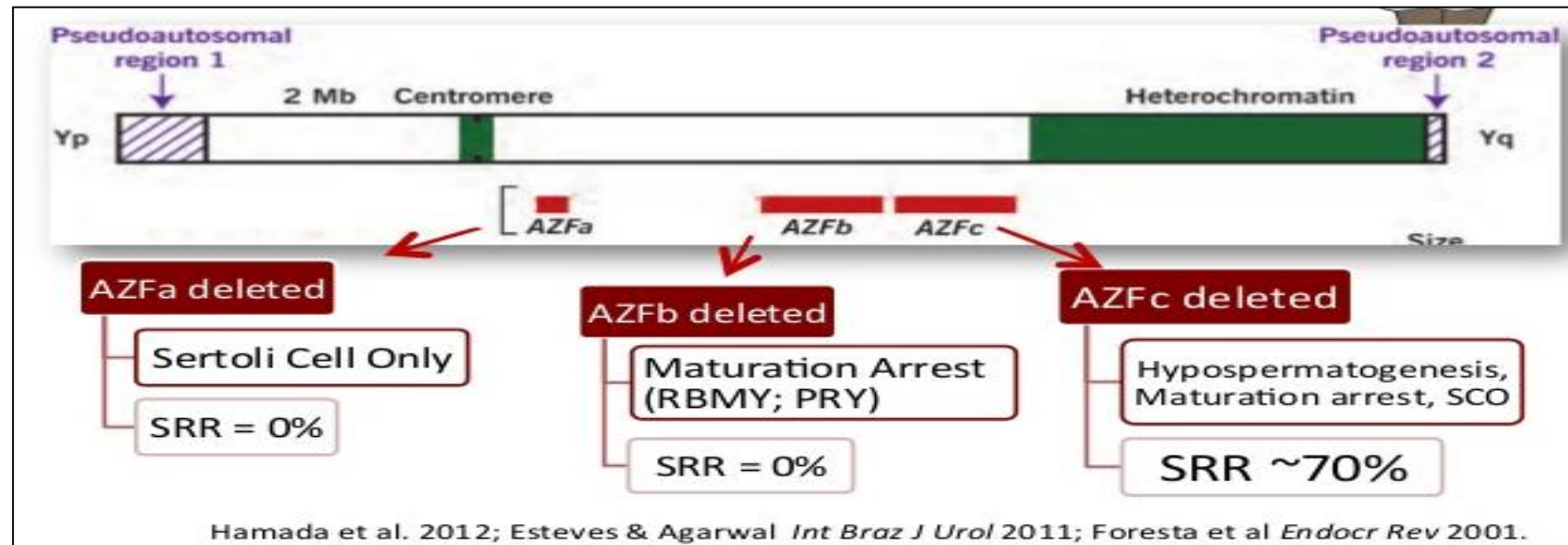
- Syndrome de klinefelter: 1/600 hommes
- Affection génétique liée à des anomalies du chromosome X: 47XXY
- Dysgénésie gonadique : hypogonadisme hyper-gonadotrophique
- Diagnostic souvent tardif
- Azoospermie non obstructive
- 25 à 50% de retrouver des spermatozoïdes à la biopsie Première grossesse en ICSI en 1997



Explorations génétiques

Micodélétion du chromosome Y

10 à 15% des azoospermies présentent une microdeletion du chromosome y complète ou incomplète



AZFa: 2.6%

AZFb complète : 2.6%

AZFc: 63%

AZFb partielle: 16%

AZFc + AZFb complète : 10.5%

AZFb partielle +AZFc : 2.6%

AZFa+b+c: 2.6%

AZFa et AZFb :15%/ 1.5% des hommes infertiles



Explorations génétiques

Micodélétion du chromosome Y

Importance clinique

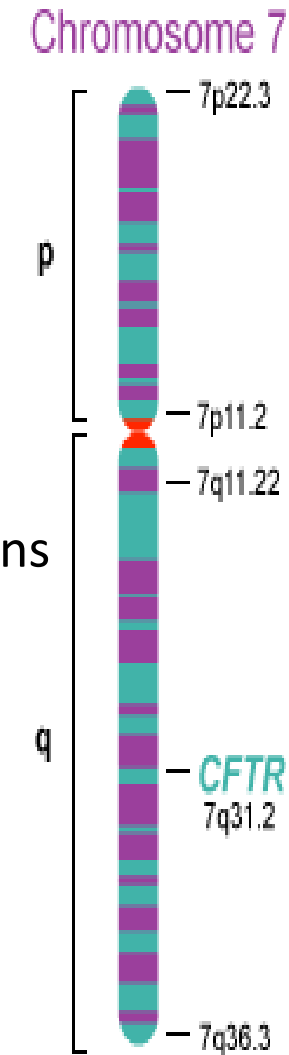
- Dans les microdélétions AZFa et AZFb complètes, la biopsie testiculaire est inutile.
- Dans tous les autres cas, il y a possibilité de trouver des spermatozoïdes lors de la biopsie .
- Intérêt du counseling du couple quant à la transmission à 100% de l'anomalie à la descendance masculine.



Explorations génétiques

Recherche de la mutation du gène CFTR dans les ABCD

- Gène dont les mutations à l'état homozygote sont responsables de la mucoviscidose
- Le diagnostic est clinique, il doit cependant être complété par une échographie abdominale
- 25% des agénésies unilatérales des canaux déférents et 10% des ABCD sont associées à des agénésies unilatérales de reins
- Fréquente association d'hypoplasie des vésicules séminales
- Fréquente association de mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)
- Il est recommandé de rechercher la mutation chez la conjointe



COURTESY OF NCBI



Résumé diagnostic

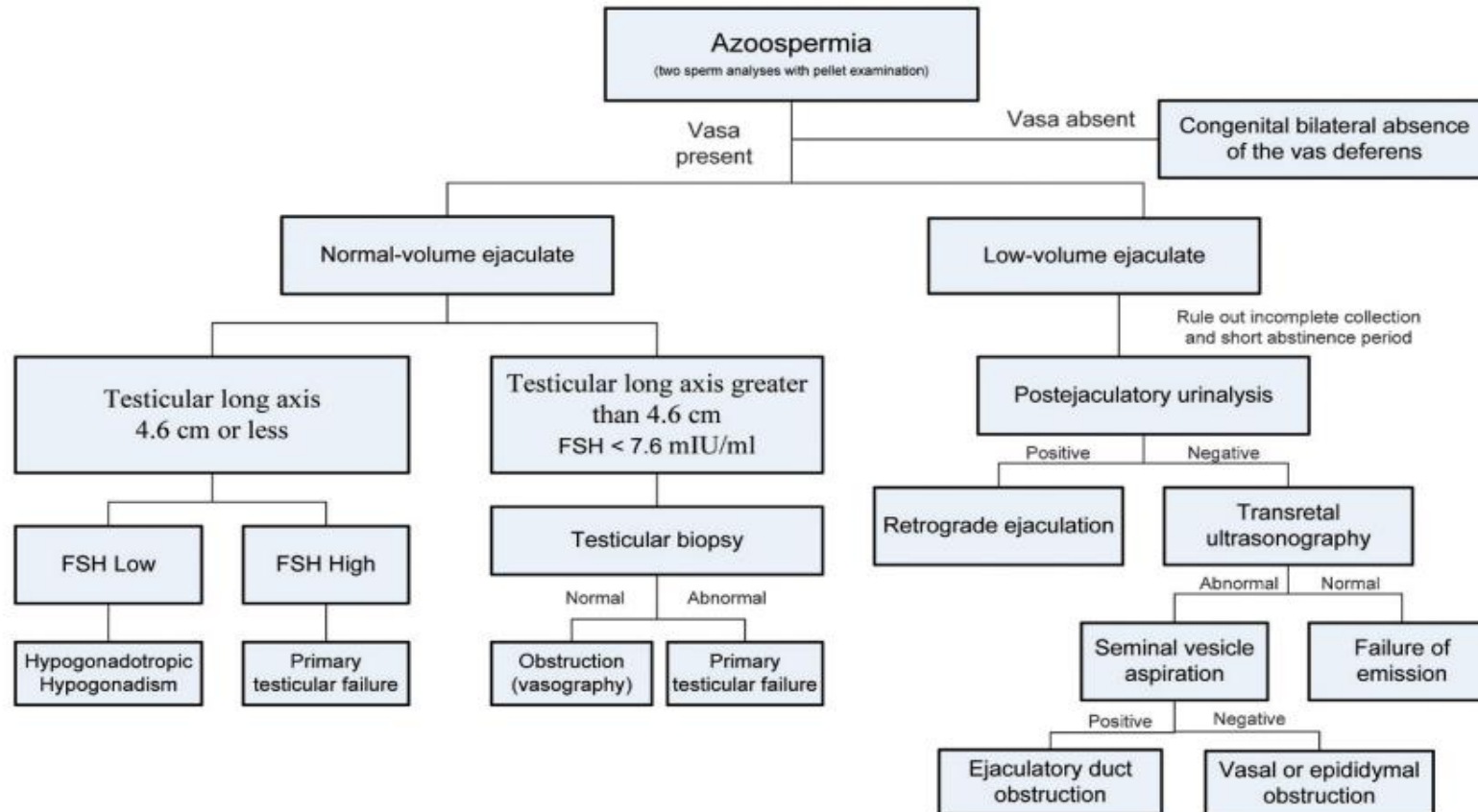


REVIEW

The epidemiology and etiology of azoospermia

Marcello Cocuzza, Conrado Alvarenga, Rodrigo Pagani

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Department of Urology, São Paulo/SP, Brazil.

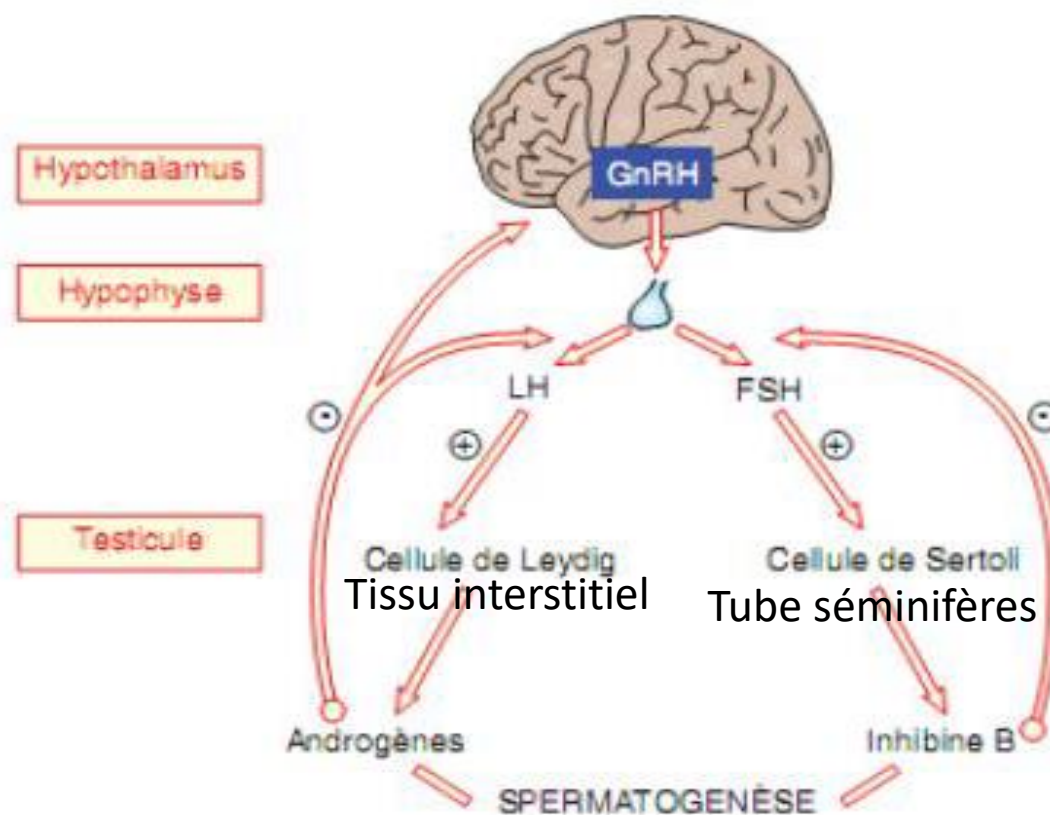




Stratégies thérapeutiques



Régulation de la fonction reproductrice chez l'homme



La spermatogénèse est sous l'effet des gonadotrophines

L'hypothalamus stimule l'activité de l'hypophyse par la GnRH, l'hypophyse sécrète FSH et LH

▪ FSH stimule les cellules de Sertoli pour produire des spermatozoïdes.

▪ LH maintient la spermatogénèse et stimule la production de la testostérone, par les cellules de Leydig.



Stratégies thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif
- Cure de varicocèle
- Testicular Sperm Extraction (TESE)
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)
- Microdissection Testicular Sperm Extraction (MicroTESE)
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)



Stratégies thérapeutiques

- **Traitement hormonal substitutif**
- Cure de varicocèle
- Testicular Sperm Extraction (TESE)
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)
- Microdissection Testicular Sperm Extraction (MicroTESE)
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)



Traitement hormonal :HH

Hypogonadismes hypogonadotrophiques

150 UI HMG 2 à 3 fois/semaine

+

HCG1500 a 5000IU 2 fois/semaine

Durée de traitement pouvant aller jusqu'à 2 ans

La combinaison hCG/hMG a montré une supériorité dans le rétablissement de la spermatogénèse par rapport à hCG seule 60% vs 40%, respectivement

(Yang L, Zhang SX, Dong Q, et al. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience.2012)



Traitement hormonal NOA



Asian Journal of Andrology (2015) 17, 459–470
© 2015 AJA, SIMM & SJTU. All rights reserved 1008-682X
www.asiaandro.com; www.ajandrology.com

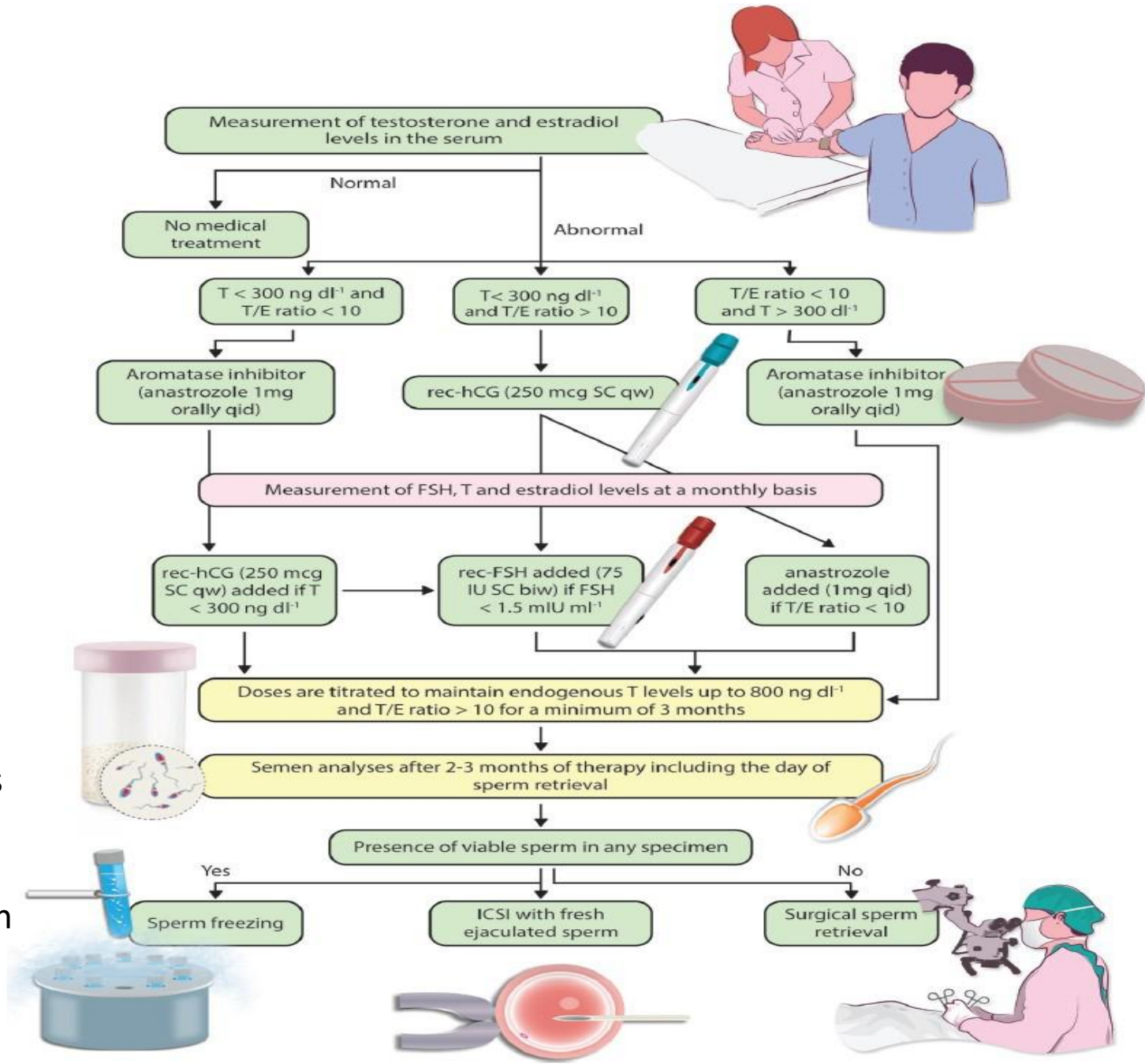
Open Access
INVITED REVIEW

Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia

Sandro C Esteves

Dans les hypergonadismes hypogonadotropes: NOA

- LH et FSH sont élevées et la testostérone est généralement basse du fait de son aromatisation périphérique en oestrogènes.
- D'où réduction intra-testiculaire de la testostérone favorisant encore plus l'altération de la spermatogenèse.
- Diminution significative du rapport testostérone/Oestrogène par rapport aux hommes fertiles .
- La diminution de cette conversion de la testostérone en oestrogène passera par l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase ou des anti-oestrogènes.





Traitement hormonal



Asian Journal of Andrology (2015) 17, 459–470
© 2015 AJA, SIMM & SJTU. All rights reserved 1008-682X
www.asiaandro.com; www.ajandrology.com

Open Access

INVITED REVIEW

Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia

Sandro C Esteves

Study	Study design	Study group	Medication	Findings
Pavlovich <i>et al.</i> 2001	Case series	43 men with T/E ratio <10	Testolactone	No effect
Hussein <i>et al.</i> 2005	Prospective cohort	42 men with favorable hystology	Clomiphene	Sperm found in SA in 64.3%; All men who remained azoospermic had success at SR
Selman <i>et al.</i> 2006	Prospective cohort	49 men with maturation arrest	rec-hFSH and hCG	No return of sperm in ejaculate; posttreatment SRR were 21.4%
Ramasamy <i>et al.</i> 2009	Case series	56 men with nonmosaic Klinefelter	Testolactone or anastrozole, alone or combined with hCG	SRR increased by 1.4-fold
Reifsnnyder <i>et al.</i> 2012	Retrospective cohort	307 men with hypogonadism	Aromatase inhibitors, hCG or Clomiphene, alone or combined	No effect
Shiraishi <i>et al.</i> 2012	Prospective cohort	28 men with idiopathic SF	hCG alone or combined with rec-hFSH	SR success in 21% of the treated men vs. none in untreated men
Hussein <i>et al.</i> 2013	Prospective cohort	612 unselected men	Clomiphene alone or combined with hCG or hMG	Sperm found in SA in 10.9% of treated males; SRR higher in men who remained azoospermic and treated (57.0 vs. 33.6%, $p < 0.001$)



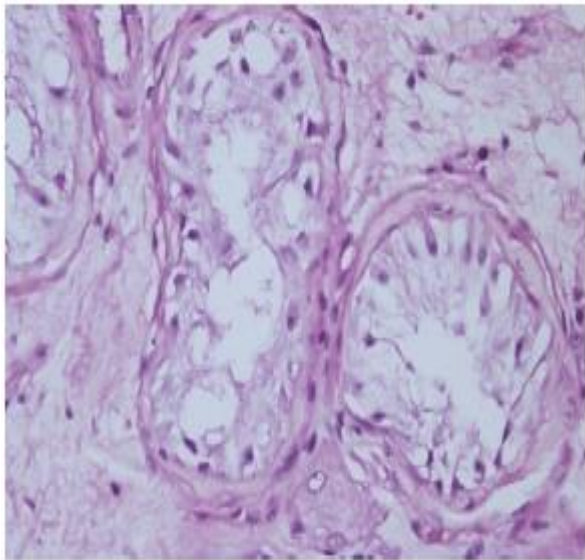
Cure de varicocèle

Faut il opérer la varicocèle associée a une azoospermie ?

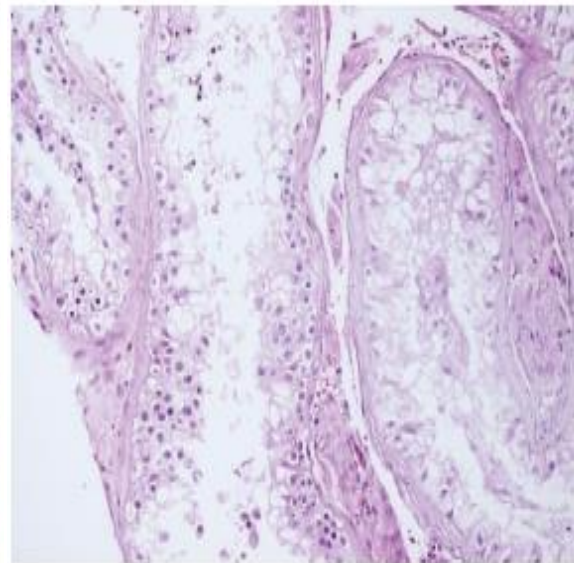
Research Article

Varicocele Repair Improves Testicular Histology in Men with Nonobstructive Azoospermia

Murat Ustuner,¹ Hasan Yilmaz,¹ Ufuk Yavuz,¹ Seyfettin Ciftci,¹ Ali Saribacak,²
 Bahri Serkan Aynur,¹ Hikmet Yasar,³ and Mustafa Melih Culha¹



Testicular histopathology indicating SCO



Testicular histopathology showing SCO pattern with focal spermatogenesis in the same patients after VR

Histopathology	Preoperative % (n)	Postoperative % (n)
HS	10.5 (2)	10.5 (2)
SCO-FS	10.5 (2)	26.3 (5)
LMA	0	10.5 (2)
EMA	5.3 (1)	5.3 (1)
SCO	73.7 (14)	47.4 (9)

HS: hypospermatogenesis, LMA: late maturation arrest, EMA: early maturation arrest, SCO-FS: Sertoli cells only with focal spermatogenesis, SCO: Sertoli cell only.



Cure de varicocèle

Asian Journal of Andrology (2016) 18, 246-253
 © 2016 AIA, SIMM & SJTU. All rights reserved. 1008-682X
 www.asiasandro.com; www.ajandrology.com

Open Access
 INVITED REVIEW

Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis

Sandro C Esteves¹, Ricardo Miyaoka¹, Matheus Roque², Ashok Agarwal¹

First author and reference	Number of patients with sperm in postoperative ejaculate according to varicocele grade (%)	Mean postoperative sperm count
Matthews ¹⁴	NR	Not reported
Kim ¹⁵	NR	
Kadioglu ¹⁶	Grade 1: 0/9 (0) Grade 2: 2/11 (18.2) Grade 3: 3/4 (75)	
Çakan ¹⁷	Grade 1: 0/1 (0) Grade 2: 1/4 (25) Grade 3: 2/8 (25)	Grade 1: NA Grade 2: 0.7×10 ⁶ ml ⁻¹ Grade 3: 1.2×10 ⁶ ml ⁻¹ and 0.3×10 ⁶ ml ⁻¹
Esteves ⁵	NR	Grade 1: NA Grade 2: 0.2×10 ⁶ ml ⁻¹ Grade 3: NA
Gat ¹⁸	NR	
Pasqualotto ¹⁹	NR	
Poulakis ²⁰	NR	
Ishikawa ²¹	Grade 1: no patients in this group Grade 2: 2/3 (66.6) Grade 3: 0/3 (0)	
Lee ²²	NR	Grade 2: 0.6×10 ⁶ ml ⁻¹ Grade 3: 12.2×10 ⁶ ml ⁻¹ and 3.9×10 ⁶ ml ⁻¹
Cocuzza ²³	Grade 1: no patients in this group Grade 2: 1/4 (25) Grade 3: 2/6 (33.3)	
Abdel-Meguid ²⁴	NR	
Kıraç ²⁵	Grade 1: 1/3 (33.3) Grade 2: 2/9 (22.2) Grade 3: 4/11 (36.3)	Grade 1: 0.001×10 ⁶ ml ⁻¹ Grade 2: 1.3×10 ⁶ ml ⁻¹ Grade 3: 2.9×10 ⁶ ml ⁻¹
Zampieri ²⁶	NR	NR: not reported; NA: not available
Aboutaleb ²⁷	NR	
D'Andrea ²⁸	NR	

Association between varicocele grade and return of sperm to ejaculate after varicocele repair



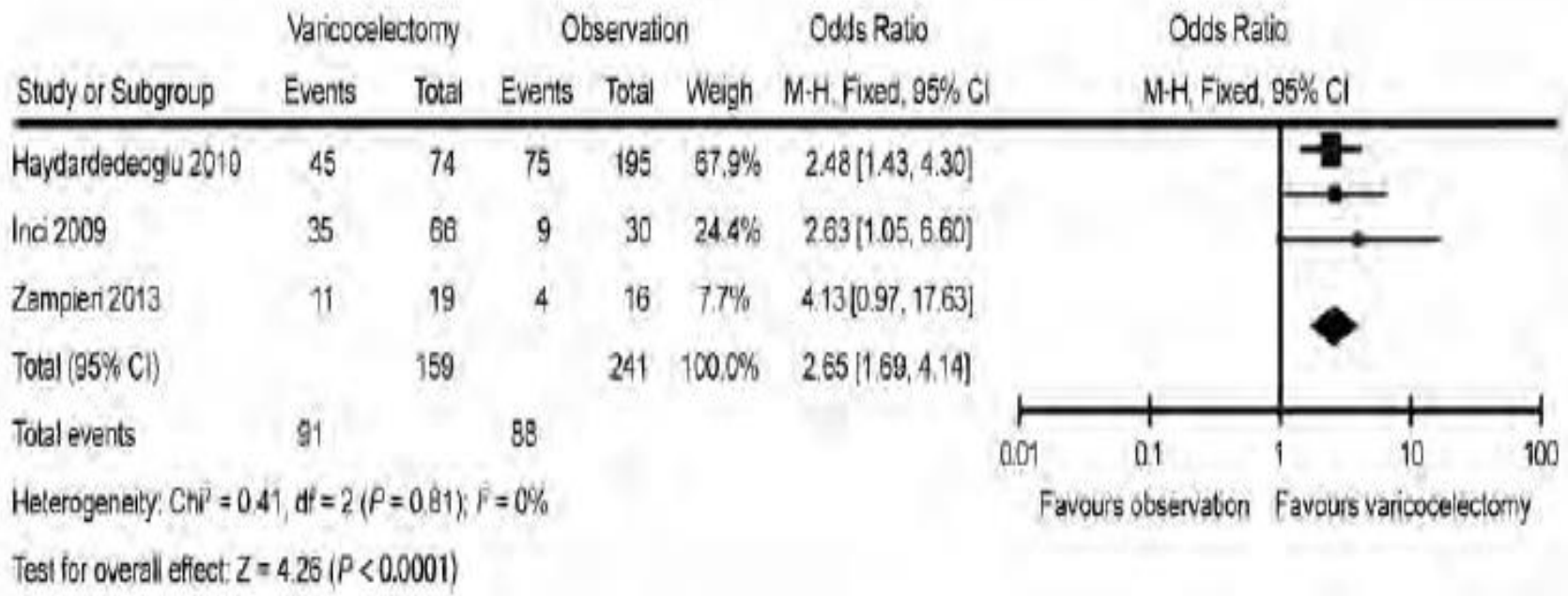
Cure de varicocèle

Asian Journal of Andrology (2016) 18, 246–253
 © 2016 AJA, SIMM & SJTU. All rights reserved 1008-682X
 www.asiaandro.com; www.ajandrology.com

Open Access
 INVITED REVIEW

Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis

Sandro C Esteves¹, Ricardo Mivaoka¹, Mathews Roque², Ashok Agarwal³



Forest plot of comparison: sperm retrieval rate in patients with NOA and previous varicocele repair versus no varicocele repair.



Stratégies thérapeutiques

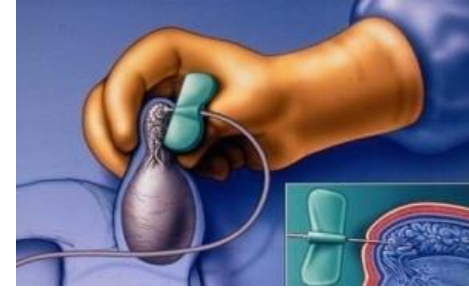
- Traitement hormonal substitutif
- Cure de varicocèle
- **Testicular Sperm Extraction (TESE)**
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)
- Microdissection Testicular Sperm Extraction (MicroTESE)
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)



Testicular Sperm Extraction (TESE)



Anesthésie générale



Le fluide épидидymaire est recueilli à l'aide d'une seringue



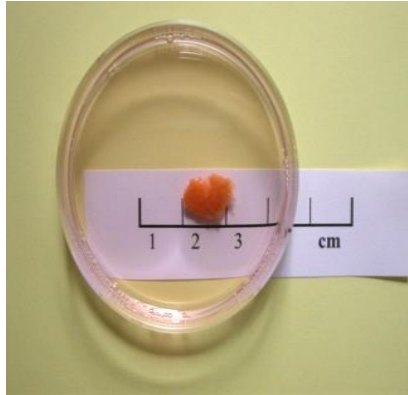
Anesthésie générale
Incision: peau vaginale, albuginée



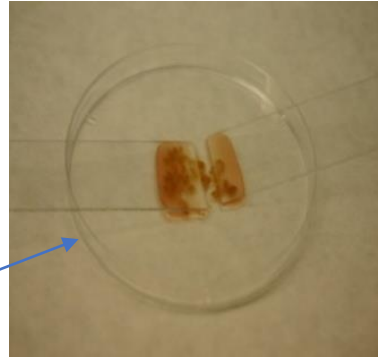
Pression douce
prélever plusieurs fragments
de pulpe testiculaire



Testicular Sperm Extraction (TESE)



Rinçage avec un milieu de culture



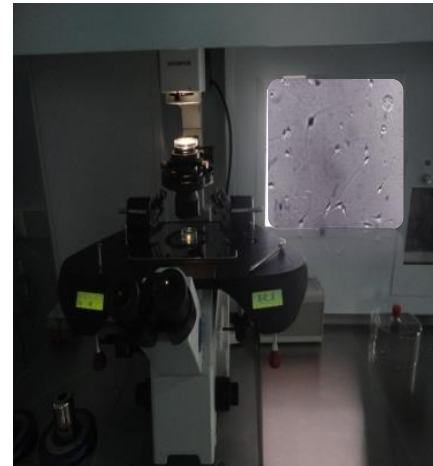
Dilacération mécanique avec 2 lames de verre ou aiguilles dans une boîte de culture



Sédimentation 1- 2 min afin d'isoler les plus gros fragments



Centrifugation 300g pendant 10 minutes



Examen du culot de centrifugation au microscope inversé



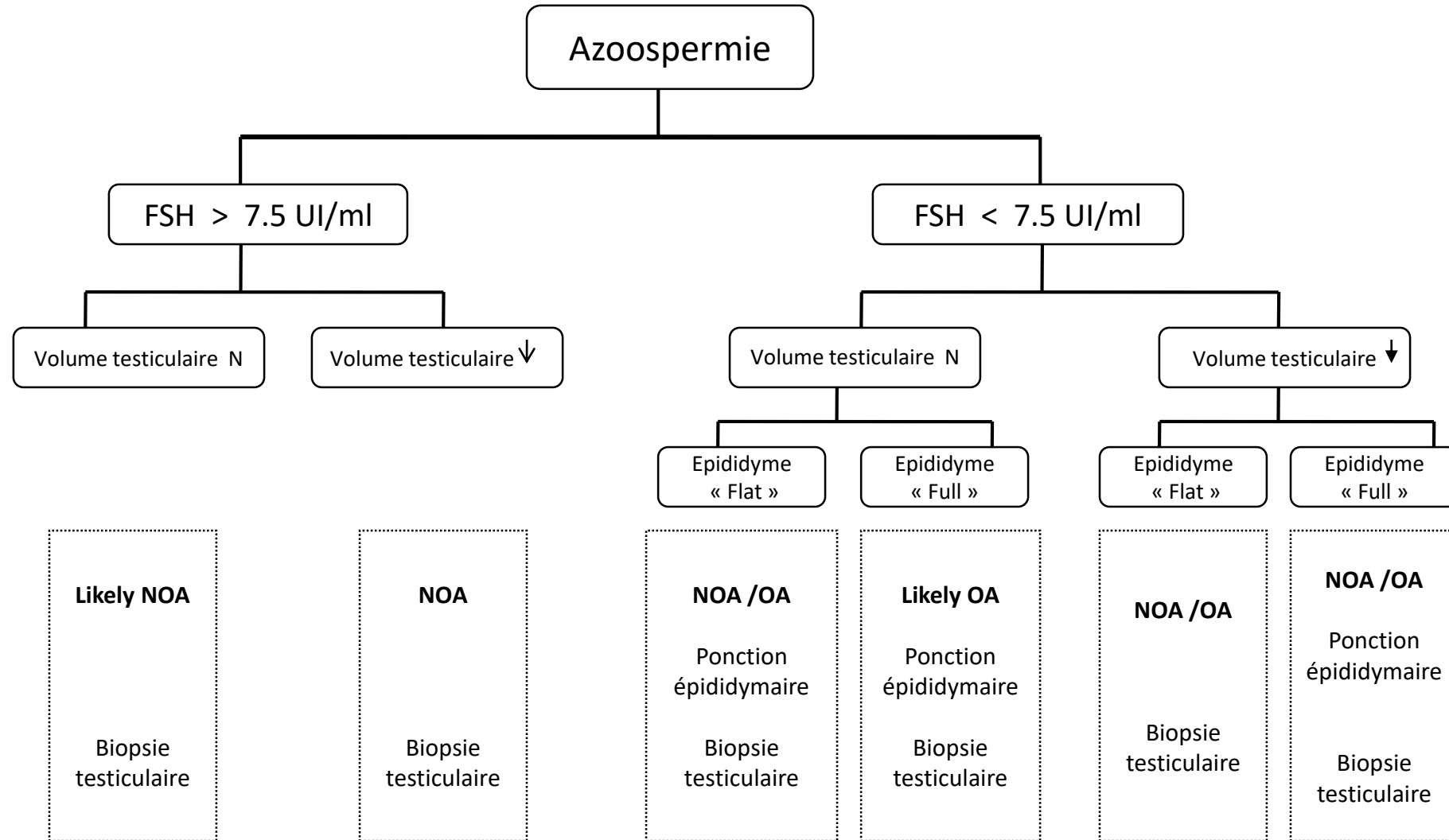
S'il y a des spermatozoïdes



Préparation des paillettes et stockage dans l'azote liquide



Testicular Sperm Extraction (TESE)



Flow chart decisonnel, management de patients en azoospermie

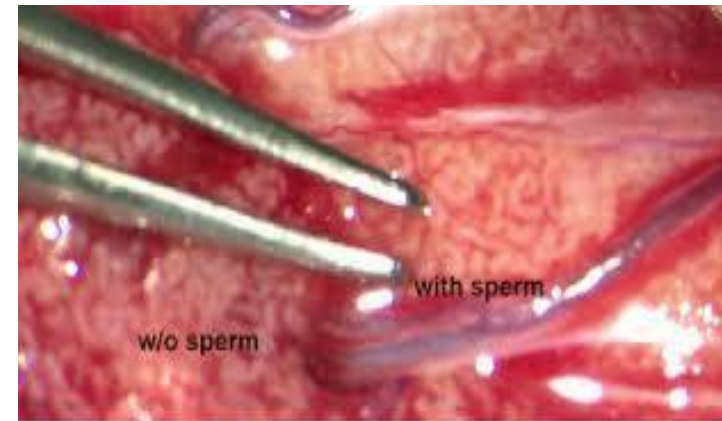
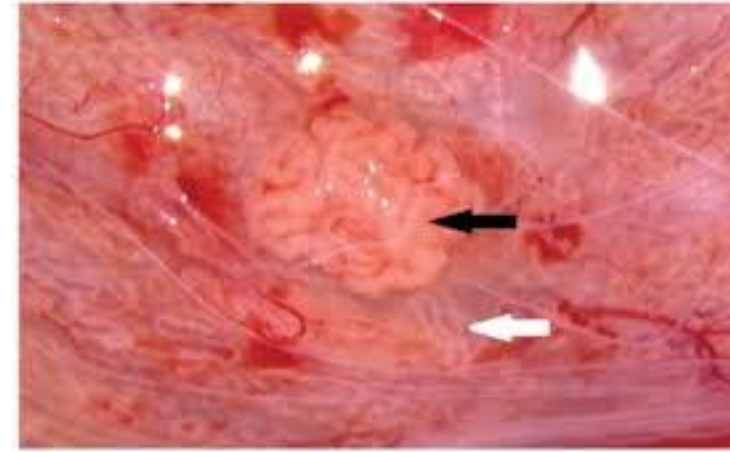


Stratégies thérapeutiques

- Traitement hormonal substitutif
- Cure de varicocèle
- Testicular Sperm Extraction (TESE)
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)
- **Microdissection Testicular Sperm Extraction (MicroTESE)**
+
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)



Microdissection Testicular Sperm Extraction (Micro-TESE)



- Microscope opératoire (grossissement x10-50),
- Identifier des zones testiculaires susceptibles de contenir des spermatozoïdes,
- Cibler un parenchyme testiculaire montrant des tubes séminifères individualisés et dilatés



Micro-TESE vs TESE

Avantages	Inconvénients
Prélèvement de petites quantités de tubes séminifères (Le parenchyme testiculaire est un tissu non régénératif),	Cout excessif de l'équipement
Affecte moins la fonction testiculaire (production de testostérone, hypogonadisme),	Durée 2-4h
Minimise les dommages testiculaires en ciblant des foyers de spermatogénèse actifs,	Expérience de l'opérateur
Préserve la vascularisation du testicule,	



Management après échec TESE

- Reprise après 6 mois en MicroTESE,
- Accompagnement psychologique,
- Correction d'un éventuel déficit androgénique,
- Don de sperme,
- Adoption.



Age de la femme

Human Reproduction vol.12 no.12 pp.2693–2700, 1997

The effect of female age and ovarian reserve on pregnancy rate in male infertility: treatment of azoospermia with sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection

Sherman J.Silber^{1,3}, Zsolt Nagy², Paul Devroey², Michel Camus² and André C.Van Steirteghem²

1985a,b, 1987; Schwartz and Mayaux, 1991; Silb
However, it was not suggested until recently that the age could be the major determinant of pregnancy r

Wives of azoospermic men who were in their 20 s had a 46% live delivery rate per cycle, wives aged 30–36 years had a 34% live delivery rate per cycle , wives aged 37–39 years had a 13% live delivery rate per cycle, and wives ≥ 40 years had only a 4% live delivery rate per cycle.



Age de la femme



Age de la femme

ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES



Clinical outcomes following ICSI cycles using surgically recovered sperm and the impact of maternal age: 2004–2015 SART CORS registry

A. M. Mahesan¹ · S. Sadek¹ · V. Moussavi¹ · T. Vazifedan² · A. Majeed² · T. Cunningham³ · S. Oehninger¹ · S. Bocca¹

Received: 15 March 2018 / Accepted: 8 June 2018 / Published online: 20 June 2018
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

- 24,763 ICSI cycles using surgically recovered sperm (combined epididymal and testicular)
- Clinical pregnancy rates and live birth rates (LBR) decreased with advanced maternal age ($p < 0.001$).
- LBR ranged from 50.4% in women < 30 to 7.2% in women > 42 years.

First International Journal of Andrology
andrologia

ORIGINAL ARTICLE

ICSI outcomes in men undergoing TESE for azoospermia and impact of maternal age

S. Bocca, V. Moussavi, V. Brugh, M. Morshedi, L. Stadtmauer & S. Oehninger

The Jones Institute for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA

- ICSI with obstructive azoospermia (OA) had significantly higher rates of diploid fertilization and clinical pregnancy than ICSI with nonobstructive azoospermia (NOA),
- Miscarriage rates and live birth rates were not significantly different.
- The higher rates of fertilization, embryo quality and clinical pregnancy in men with OA were statistically significant when their female partners were < 35 years.



Conclusion

- Le management de l'azoospermie nécessite une démarche diagnostique minutieuse.
- Les traitements hormonaux dans les azoospermies d'origine endocrinienne: hypogonadismes hypogonadotrophiques sont efficaces ,cependant controversé avant recueil chirurgical de sperme dans les autres étiologies
- Les techniques de recueil chirurgical de sperme permettent dans de nombreux cas de retrouver des spermatozoides utilisés en ICSI
- La transmission génétique de l'anomalie responsable du trouble de la spermatogénèse à la descendance necessite une information éclairée du couple
- L'âge de la partenaire reste le facteur le plus important dans le pronostic dans le devenir de l'ICSI.



MERCI !!!



