

Prise en charge de l'Azoospermie.
Le point de vue de l'Endocrinologue

F.HASBELLAOUI, S.MIMOUNI.

Service d'Endocrinologie CPMC. Alger

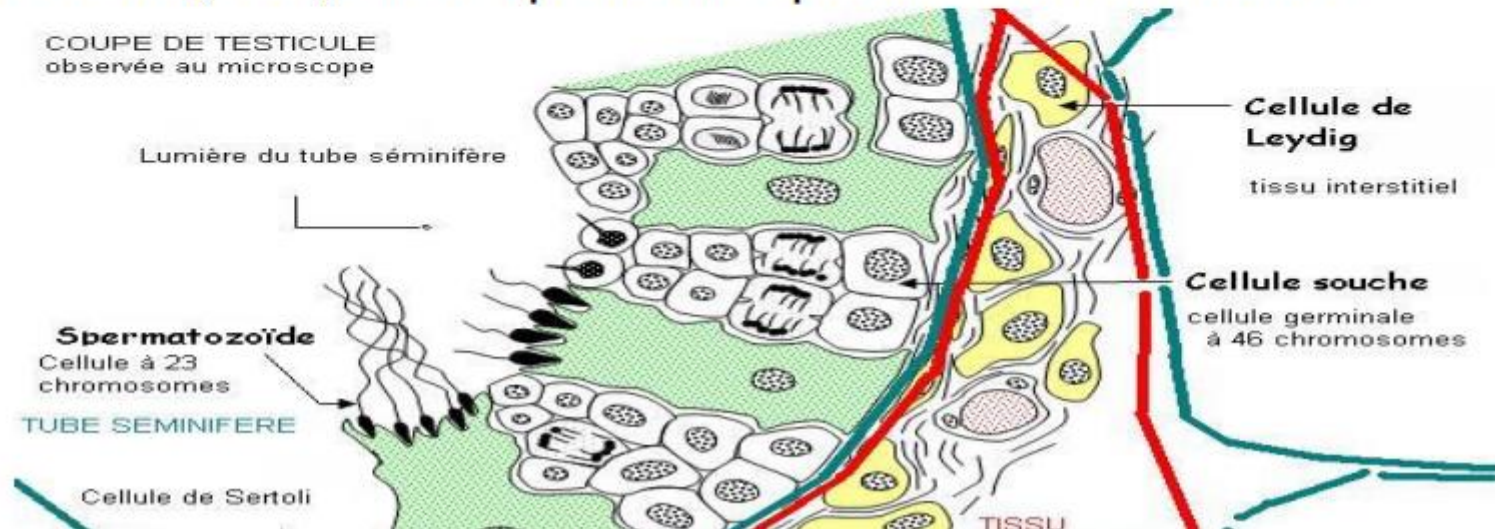
Définition Généralités

- L'azoospermie anomalie de la spermatogénèse, défi la prise en charge de l'infertilité masculine .
- elle est retrouvée chez 1% des hommes . *Willott GM, Frequency of azoospermia. Forensic Sci Int 1982; 20:9-10*
- L'incidence de l'azoospermie chez les couples infertiles ou hypofertiles représenterait 10 à 15 %.

Rappels physiologiques

La cellule de Sertoli

- Assure la maturation des cellules germinales et les isole du compartiment interstitiel.
- Produit essentiellement l'inhibine, l'Androgène Binding Protein (ABP) et des protéines proches de l'inhibine.



La cellule de Sertoli

L'inhibine :

- Glycoprotéine dimérique formée d'une chaîne α et β .
- Inhibe la synthèse de FSH.
- Agit comme facteur paracrine intragonadique.

L'activine :

- Protéine qui stimule la synthèse de FSH.
- Activité paracrine intragonadique.

TGFB :

- Cytokine ubiquitaire stimule les fibroblastes de nombreux organes.
- Augmente indirectement les effets de la FSH sur la gonade en induisant l'apparition de récepteurs pour la LH.

La cellule de Sertoli

L'Androgène Binding globuline : ABP :

- Lie la Testo et DHT avec une haute affinité.
- Stockage, transport de la testostérone dans le tube séminifère.

L'hormone Anti mullerienne : AMH :

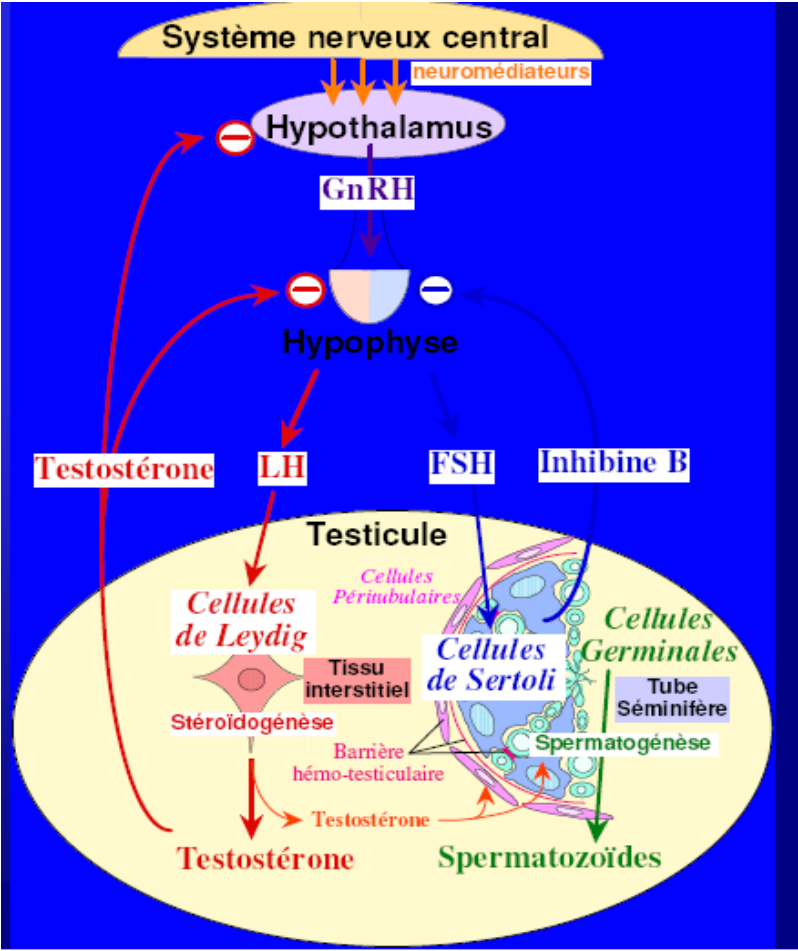
- Apparaît au moment de la différenciation des TS (7-8 s).
- Action max jusqu'à 10 S.
- S'effondre mais ne disparaît pas (retrouvée en petites quantités dans le testicule prépubère).

IGF₁ :

- Stimule la stéroïdogénèse.

Régulation endocrinienne Ht-Hp

- S/ contrôle hypothalamo-hypophysaire.
- Sous l'effet de la GnRH, la LH régule la stéroïdogénèse et la FSH la Spermatogénèse.



LH

- Sécrétion pulsatile de GnRH → sécrétion pulsatile de LH → Pic de testo toutes les 03 heures.
- **Action de la LH :**
 - Action rapide : clivage de la chaîne latérale du cholestérol et la synthèse de NOVO de ce dernier.
 - Action lente : synthèse de enzymes de la stéroïdogénèse et induit des modifications de la cellule de Leydig (augmentation du REL et Mitoch)

FSH

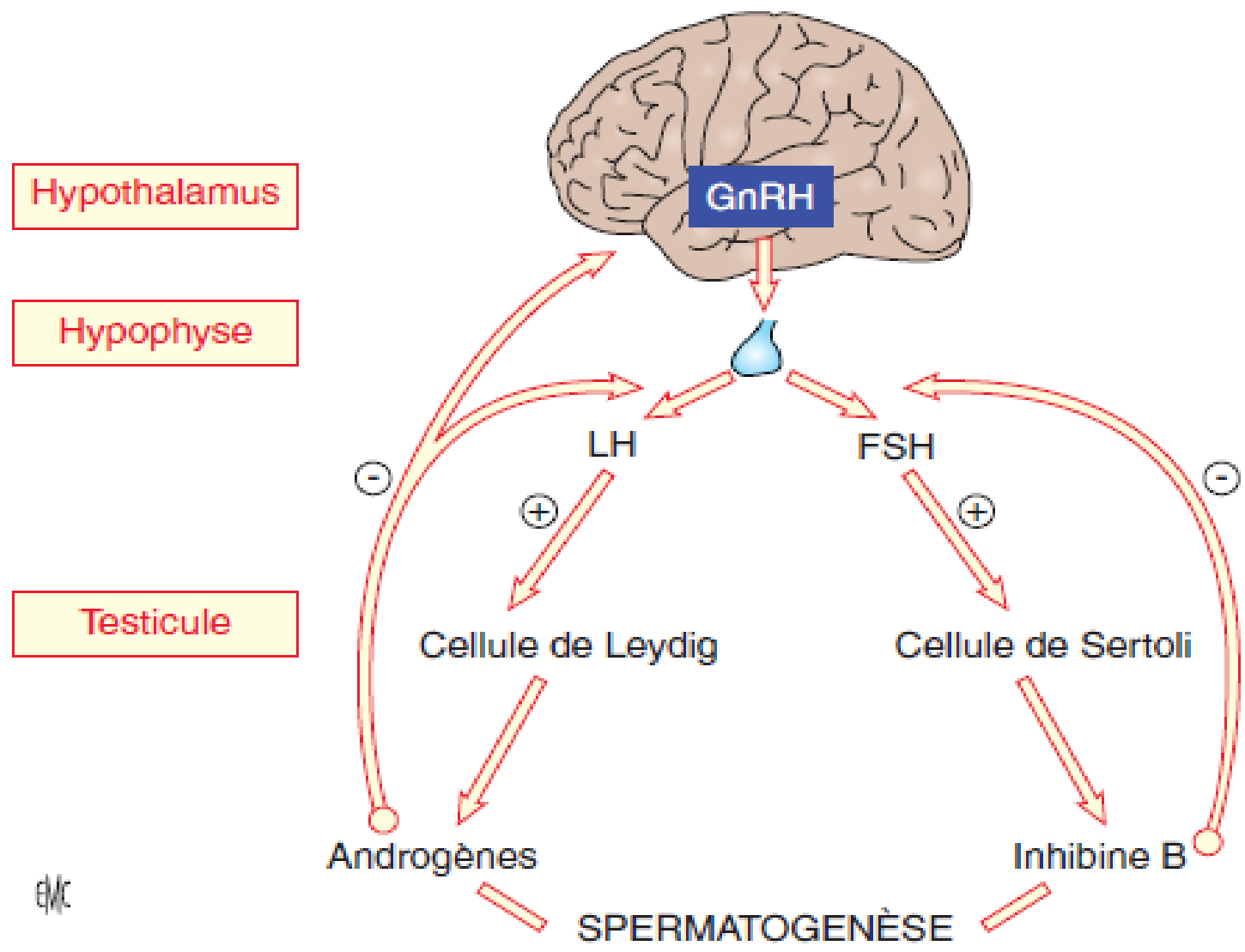
- Pas d'action directe sur la cellule de Leydig adulte.
- Prépuberté : pas d'action de la LH sur la cellule de Leydig sans la FSH (induit l'apparition de récepteurs de LH au niveau de la cellule de Leydig).
- Régule toutes les productions sertoliennes.

Prolactine

- Module la production testostérone.
- PRL en aigu : augmente un peu la testo/LH.
- Hyperprolactinémie chronique :
(-) GnRH → (-) testo.

Régulation paracrine

- FSH augmentation du nombre de récepteurs LH Cell Leydig
- FSH agit en stimulant la sécrétion de testostérone in situ par hypertrophie des cellules de Leydig.
- Facteurs de croissance IGF1, TGF β , TGF α , FGF, IL2.....



Hypothalamus

Hypophyse

Testicule

GnRH

LH

FSH

Cellule de Leydig

Cellule de Sertoli

Androgènes

Inhibine B

SPERMATOGENÈSE

EMC

Exploration

- Spermogramme
- Bilan hormonal
- Bilan morphologique
- Autres : génétique

Exploration biologique

- Spermogramme +++
- Spermoculture
- TMS

Table A1.1 Lower reference limits (5th centiles and their 95% confidence intervals) for semen characteristics

Parameter	Lower reference limit
→ Semen volume (ml)	1.5 (1.4–1.7)
→ Total sperm number (10^6 per ejaculate)	39 (33–46)
→ Sperm concentration (10^6 per ml)	15 (12–16)
→ Total motility (PR + NP, %)	40 (38–42)
→ Progressive motility (PR, %)	32 (31–34)
→ Vitality (live spermatozoa, %)	58 (55–63)
→ Sperm morphology (normal forms, %)	4 (3.0–4.0)
Other consensus threshold values	
pH	≥7.2
Peroxidase-positive leukocytes (10^6 per ml)	<1.0
MAR test (motile spermatozoa with bound particles, %)	<50
Immunobead test (motile spermatozoa with bound beads, %)	<50
Seminal zinc (μ mol/ejaculate)	≥2.4
Seminal fructose (μ mol/ejaculate)	≥13
Seminal neutral glucosidase (mU/ejaculate)	≥20

Bilan hormonal

1. Fonction Sertolienne:

✓ FSH

✓ Inhibine B

2. Fonction Leydigienne:

✓ Testostérone

Bilan hormonal

✓ Testostérone basse: LH et Prolactine

Bilan morphologique

➤ Echographie testiculaire:

Volume testiculaire

➤ IRM hypothalamo-hypophysaire:

Suspicion d'hypogonadisme
hypogonadotrope

Génétique

- Caryotype
- Etude microdélétions du chromosome Y

Etiologies des Azoospermies

Etiologies

- *Azoospermie excrétoire ou obstructive* : à FSH normale et à testicules de volume normal il convient alors de rechercher un obstacle qui peut être levé chirurgicalement.
-
- *Azoospermie sécrétoire ou non obstructive* : à FSH élevée ou normale , et à testicules de petite taille due à une défaut de production qui était auparavant au dessus de toute ressource thérapeutique avant l'avènement de l'ICSI.

Azoospermies obstructives

- Infectieuses
- Malformatives: CFTR.....

Azoospermies non obstructives

Pathologie testiculaire :

- tumeur, torsion, orchite, cryptorchidie, Varicocèle.

Causes Endocriniennes:

- hypogonadismes hyper gonadotropes (radio/ chimio thérapie génétiques).
- Hypogonadismes hypogonadotropes congénital/acquis

Hypogonadismes hypergonadotropes

- ✓ Causes iatrogènes : chimiothérapie/
radiothérapie.
- ✓ Génétiques.

Hypogonadismes hypergonadotropes génétiques

✓ Syndrome de Klinefelter:

Atrophie gonadique++ associés signes hypog et gynécomastie.

Déficit intellectuel / troubles comportement.

Troubles métaboliques

Mdies auto-immunes

47XXY

Hypogonadismes hypergonadotropes génétiques

- ✓ Anomalies chromosomiques de structure:
 - Microdélétions du chromosome Y: anomalies génomiques, submicroscopiques. AZF: 8 à 12%
 - Autosomes: translocations, inversion....

Hypogonadismes hypergonadotropes génétiques

- ✓ Anorchidie :acquise/ congénitale « vanishing testis »
- ✓ Bloc enzymatiques de biosynthèse de la testostérone:3 β HSD, 17 α Hase.
- ✓ Mutations inactivatrices du récepteur de LH /FSH.

Hypogonadismes hypogonadotropes

Hypogonadismes hypogonadotropes

- Congénitaux
- Acquis

Etiologies: HH Congénital

HH associés à une atteinte neurologique	Syndrome de De Morsier Kallman
	Syndrome de Willi-Prader
	Syndrome de Laurence-Moon
	Syndrome de Bardet-Biedl
	Syndrome de Charge
	Syndrome de Gordon-Holmes
	Mutation de SOX2
HH associés à une pathologie endocrinienne	Anomalies des gènes de la Leptine et de son R
	Anomalie de la prohormone convertase 1
	Mutations inactivatrices du gène DAX-1
	Anomalies du développement hypophysaire
HH Isolés	Mutations inactivatrices du gène du R à la GnRH
	Mutation du gène KISS1R codant pour leR GPR54
	Mutations de TAC3 et TACR3
	Mutations des sous-unités β -FSH et β -LH

Génétique des hypogonadismes hypogonadotropes (HH).

Entité clinique	Mode de transmission génétique	Gène impliqué	Localisation chromosomique
Hypogonadismes hypogonadotropes isolés			
	Autosomique récessive	Gène du récepteur du GnRH	4q21.2
	Autosomique récessive	<i>G protein-coupled receptor-54 (GPR54)</i>	19p13,3
	Digenisme	<i>Nasal embryonic LHRH Factor (NELF)</i>	9q34.3
	Autosomique récessive	<i>Luteinizing hormone, beta polypeptide (LHβ)</i>	
	Autosomique récessive	<i>Follicle stimulating hormone, beta polypeptide (FSHβ)</i>	11p13
Hypogonadismes hypogonadotropes syndromiques			
<i>Syndrôme de Kallman</i>			
- KAL1	Récessive liée à l'X	Anosmine 1	Xp22.3
- KAL2	Autosomique dominant	<i>Fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1)</i>	8p11.2
- KAL3	Autosomique	<i>Prokineticin receptor 2 (PROKR2)</i>	20p13
- KAL4	Autosomique dominant	<i>Prokineticin 2 (PROK2)</i>	3p21,1
<i>HH avec hypoplasie congénitale des surrénales</i>	Récessive liée à l'X	DAX 1	Xp21.3-p21.2
<i>HH avec insuffisance antéhypophysaire</i>	Autosomique récessive	PROP 1	5q
<i>HH avec obésité</i>	Autosomique récessive	Leptine Récepteur de la leptine	7q31.3 1p31
<i>Syndrôme de CHARGE</i>	Autosomique dominant	CHD7 SEMA3E	8q12.1 7q21,1
<i>Syndrôme de Gordon Holmes</i>	Autosomique récessif	-	
<i>Syndrôme de Prader-Willi</i>	Autosomique dominant	SNRPN NECDIN (NDN)	15q12, 15q11-q13
<i>Syndrôme de Bardet-Biedl</i>	Récessive autosomique À pénétrance variable	Gènes BBS	20p12, 16q21, 15q22.3-q23, 14q32.1, 12q21.2, 11q13, 9q31-q34.1, 7p14, 4q27, 3p12-q13, 2q31

CHARGE : *Colomoma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness.*

Etiologies des HH acquis

A. Atteintes hypothalamiques organiques

- Causes tumorales+++
 - Craniopharyngiome.
 - Gliome du chiasma, germinome.
- Post-radiothérapie.
- Granulomatoses: Histiocytose, Tuberculose, Sarcoidose.

2. Etiologies des HH acquis

B. Atteinte hypophysaire

- Adénome hypophysaire: Prolactine++, ACTH, GH, Non sécrétant.
- Chirurgie/ radiothérapie.
- Hypophysite
- Hémochromatose+

Prise en charge thérapeutique

BUTS DU TRAITEMENT

Substitution androgénique:

1-HH Congénitaux:

- Apparition des caractères sexuels secondaires
- Acquérir et maintenir un capital osseux normal.

2-HH Acquis

- Il prévient la régression de la virilisation et les troubles sexuels
- Améliorer retentissement osseux et métabolique.

Traitement de l'infertilité

Traitement de l'infertilité

Gonadotrophines

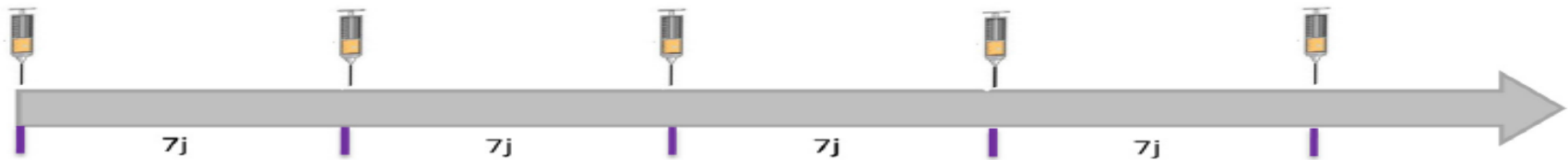
- **hCG** (*human chorionic gonadotrophin*) *demi vie longue vs LHr*
- *Puissante stimulation de la sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig. INDISPENSABLE*
- **FSH** (*recombinante*) *induction de la spermatogenèse par stimulation des cellules de Sertoli. Nécessite une concentration intra- testiculaire de Testostérone suffisante*

Protocoles

- Nombreux
- Indications en fonction de la sévérité de l'atteinte

La monothérapie par l'hCG

- ✓ Indiquée en cas d' HH partiel / VT \geq 04ml/ 8ml.
- ✓ 3000-5000 UI/semaine, ou divisée en 2 ou 3 injections IM ou S/C.



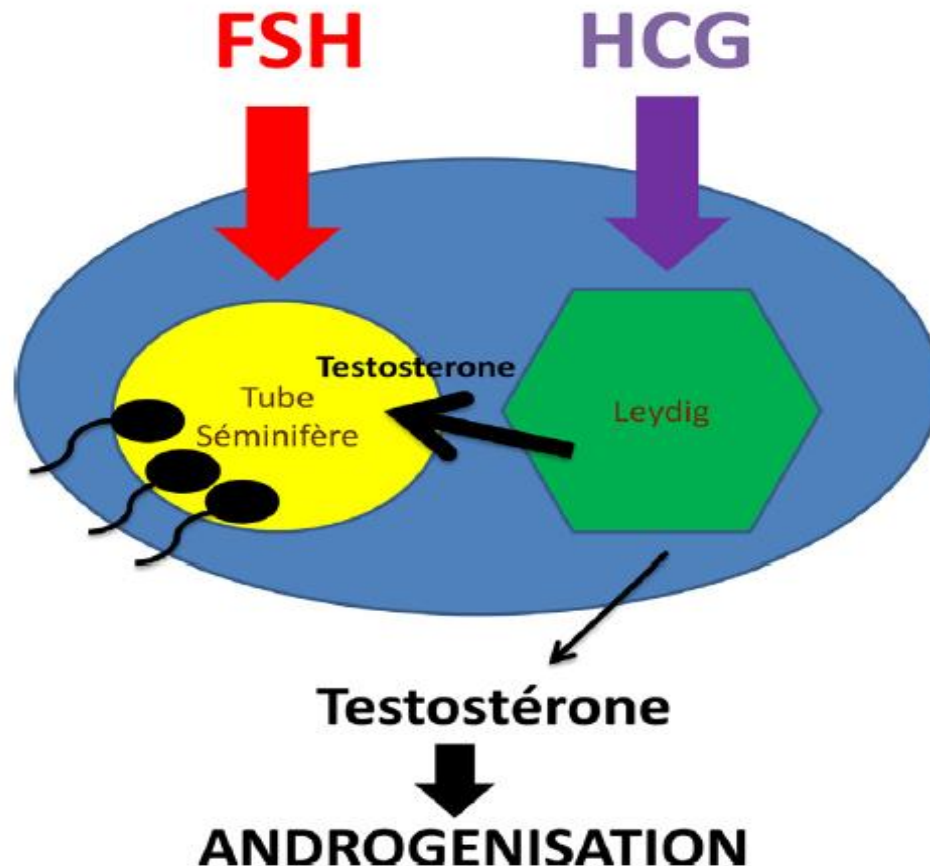
✓ [T] sérique doit être mesurée toutes les 4-6 semaines, avec ajustement de la dose jusqu'à l'obtention d'un état d'équilibre.

➡ HH Acquis

Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29(1):91–103. USA

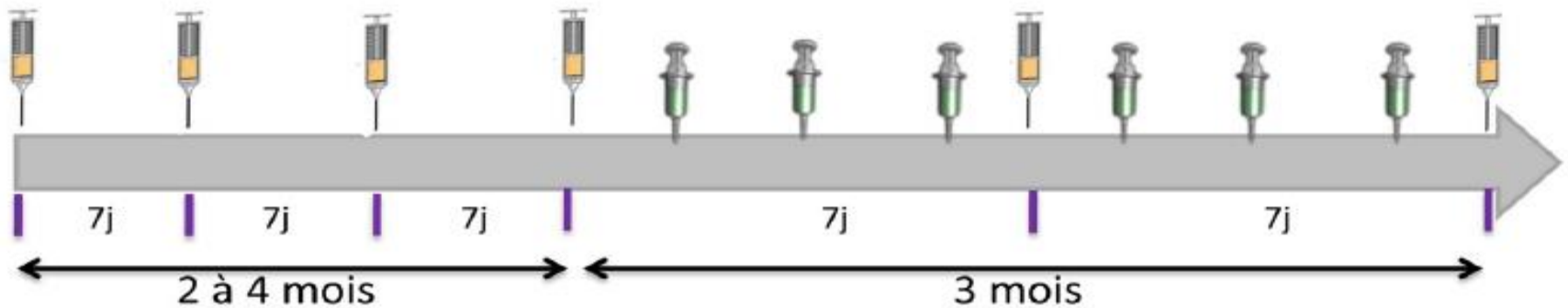
Traitement combiné par FSH et hCG

- ✓ Indiqué après échec de la monothérapie par l'hCG (pas de résultat après 06mois).
- ✓ Indiqué en cas d'HHC ou HHA sévère.



Traitement combiné FSH + hCG

- ✓ hCG 5000ui/sem ou divisée en 02 ou 03 inj/Sem pdt 02 a 04 mois
- ✓ hCG 5000ui + FSH 150UI en S/C 02 a 03inj/sem pdt 03mois

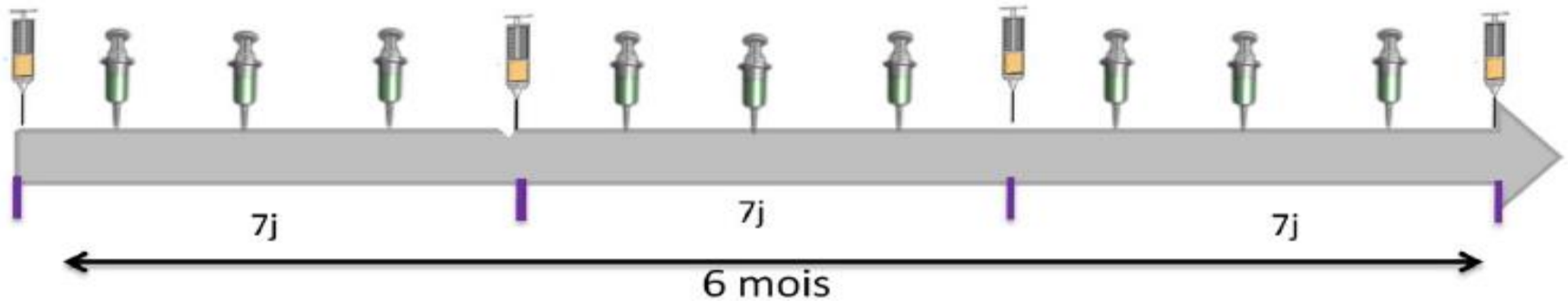


Warne DW, et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. Fertil Steril 2009;92(2):594–604. suisse

Traitement combiné hCG et FSH

Plus facile en pratique

Efficacité en présence de facteurs de mauvais pronostic.



Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29(1):91–103. USA

Traitement médical: gonadotrophines

1. Déficit partiel: (déficit acquis)

- Volume testiculaire $> 4\text{ml}$ \Rightarrow Persistance d'une sécrétion résiduelle de Gonadotrophines
- Débuter par hCG seule
- Évaluation: dosage testo 48h après la dernière injection
- Si testo \downarrow \Rightarrow réajuster la dose de hCG.
- Spermogramme tous les 3 mois
- Si absence d'induction de la spermatogénèse \Rightarrow adjonction FSH

Traitement médical: gonadotrophines

2. Déficit complet: (déficit congénital)

- Associer d'emblée hCG et FSH
- Dose FSH = 150 UI 2X/semaine en S/Cut
- Surveillance du trt:
 - Volume testiculaire+++
 - Dosage testostérone
 - Spermogramme tous les 3 à 4 mois
délai d'apparition de spz variable (5 à 35 mois)
- Résultats +/- si ATCD de cryptorchidie.

Traitement de l'infertilité

GnRH pulsatile

- 5 à 20 μ g /pulse de GnRH / 90min.
- l'induction de la spermatogenèse est confortée par la présence de spz au spermogramme en moyenne de 4 mois dans le syndrome de Kallmann (*Büchter*).
- Le délai moyen pour obtenir une grossesse est de 6-7 mois (*Liu et al, Schopohl, Delamarre*)
- Le volume testiculaire augmente de façon significative après 5 à 12 mois de traitement.
- L'inconvénient majeur **Durée** et donc **Coût!!**

GnRH vs Gonadotrophines

- Liu 1988 comparaison GnRH/ hMG-hCG sur 2 ans pas de différence significative.
- Büchter 1998 syndrome de Kallmann /IHH

n:42

Table 1
Results of different treatment modalities to achieve fertility in hypogonadotropic hypogonadism^a

Disorder and treatment	Time to first appearance of sperm in ejaculate		Time to pregnancy		Testicular volume		
	Induction of spermatogenesis in no. of courses	Months (average and range)	Induction of pregnancy in no. of courses	Months (average and range)	n	Pretreatment (ml ± S.D.)	Posttreatment (ml ± S.D.)
IHH, Kals/pulsatile GnRH	6/7	4 (2–22)	4/5	6.5 (3–21)	6	6.8 ± 2.2	14.9 ± 3.2
IHH, Kals/hCG/hMG	18/20	6 (1–18)	5/10	8 (1–15)	18	4.4 ± 2.86	15.3 ± 7.4
Pituitary disorder/hCG/hMG	30/30	4 (2–16)	17/21	10 (2–46)	21	14.0 ± 8.7	28.3 ± 10.9

^a Some patients received repeated treatment courses (data from Büchter et al., 1998).

Indications des différents protocoles de stimulation de la spermatogenèse

HGHG avec facteurs de sévérité

- Volume testiculaire < 4mL
- Antécédent de cryptorchidie
- Antécédent de micropénis
- Absence de puberté spontanée
- Inhibine B < 60 pg/mL

HGHG « partiels »

- Volume testiculaire > 4 mL
- Puberté spontanée (totale ou partielle)
- Inhibine B > 60 pg/mL



Prétraitement par FSH seule (3-4 mois)
puis FSH + hCG (ou pompe à GnRH)
ou FSH + hCG d'emblée

FSH + hCG d'emblée ou
prétraitement par hCG seule
pendant 4 mois puis FSH + hCG

hCG seule
(+/- FSH ensuite selon efficacité)

Indications des différents protocoles de stimulation de la spermatogenèse

Traitement médical :autres

- Agonistes dopaminergiques: Prolactinome.

Evolution

Après traitement GnRH/ hMG-hCG ou
FSHr-hCG

Contrôle spg:

- $>5.10^6$ spz/mm³ conception spontanée
- $>1. 10^6$ spz/mm³ IIU
- $< 1. 10^6$ spz/mm³ FIV
- 350.000 à 500.000 spz /mm³ ICSI

PMA

Conclusions

- Azoospermie: Urologie/Gynécologie/
Endocrinologie/ Biologie/ Radiologie
/Génétique.
- Etiologie: Orientation clinique et biologique.
- Thérapeutique: gonadotrophines.....PMA.
- Pronostic en fonction de la sévérité de
l'atteinte