



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1 FACULTE DE
MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES MERIEUX

Année 2017 / N°

**Extraction de spermatozoïdes par biopsie testiculaire
chez les patients azoospermiques : facteurs prédictifs
de recueil positif et résultats des injections
intracytoplasmiques de spermatozoïdes.**

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard-Lyon 1

Et soutenue publiquement le 21 mars 2017

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par **JULIEN SAINT AMAND Amélie**

Née le 28 Avril 1987

A Grenoble (38)

**Extraction de spermatozoïdes par biopsie testiculaire
chez les patients azoospermiques : facteurs prédictifs
de recueil positif et résultats des injections
intracytoplasmiques de spermatozoïdes.**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2016-2017

- . Président de l'Université Frédéric FLEURY
- . Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales Pierre COCHAT
- . Directeur Général des Services Dominique MARCHAND

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD –
CHARLES MERIEUX Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES (ISPB) Directeur : Christine VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE Doyen : Denis BOURGEOIS

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE
READAPTATION (ISTR) Directeur : Xavier Perrot

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYON Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1 Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES
ET ASSURANCES (ISFA) Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT
ET DE L'EDUCATION (ESPE) Directeur Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES
MERIEUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe
exceptionnelle)**

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et
biologie vieillissement	
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
DUBREUIL Christian	O.R.L.
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ;
gynécologie médicale	
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L.
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale

JOUANNEAU Emmanuel
 LANTELME Pierre
 LEBECQUE Serge
 LINA Gérard
 LONG Anne Médecine vasculaire
 LUAUTE Jacques
 MAGAUD Jean-Pierre
 PEYRON François
 PICAUD Jean-Charles
 POUTEIL-NOBLE Claire
 PRACROS J. Pierre
 RIOUFFOL Gilles
 RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire
 RUFFION Alain
 SANLAVILLE Damien
 SAURIN Jean-Christophe
 SEVE Pascal
 TEBIB Jacques
 THOBOIS Stéphane
 TRILLET-LENOIR Véronique
 TRONC François

Neurochirurgie
 Cardiologie
 Biologie Cellulaire
 Bactériologie

 Médecine physique et Réadaptation
 Hémato ;transfusion
 Parasitologie et Mycologie
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Radiologie et Imagerie médicale
 Cardiologie
 Biochimie et Biologie moléculaire
 Urologie
 Génétique
 Hépatogastroentérologie
 Médecine Interne, Gériatrique
 Rhumatologie
 Neurologie
 Cancérologie ; Radiothérapie
 Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ALLAOUCHICHE
 BARREY Cédric
 BOHE Julien
 BOULETREAU Pierre
 BREVET-QUINZIN Marie
 CHAPET Olivier
 CHOTEL Franck
 COTTE Eddy
 DALLE Stéphane
 DEVOUASSOUX Gilles
 DISSE Emmanuel
 métaboliques
 DORET Muriel
 médicale
 DUPUIS Olivier
 médicale
 FARHAT Fadi
 FEUGIER Patrick
 FRANCO Patricia
 GHESQUIERES Hervé
 GILLET Pierre-Germain
 HAUMONT Thierry
 KASSAI KOUPAI Berhouz
 LASSET Christine
 LEGER FALANDRY Claire
 LIFANTE Jean-Christophe
 LUSTIG Sébastien
 MOJALLAL Alain-Ali
 NANCEY Stéphane
 PAPAREL Philippe

Anesthésie-Réanimation Urgence
 Neurochirurgie
 Réanimation urgence
 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Cancérologie, radiothérapie
 Chirurgie Infantile
 Chirurgie générale
 Dermatologie
 Pneumologie
 Endocrinologie diabète et maladies

 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie

 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie

 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Chirurgie Vasculaire,
 Physiologie
 Hématologie
 Biologie Cell.
 Chirurgie Infantile
 Pharmacologie Fondamentale, Clinique
 Epidémiologie., éco. santé
 Médecine interne, gériatrie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie. Orthopédique,
 Chirurgie. Plastique.,
 Gastro Entérologie
 Urologie

PIALAT Jean-Baptiste
POULET Emmanuel
REIX Philippe
SALLE Bruno
la reproduction
SERVIEN Elvire
TAZAROURTE Karim
THAI-VAN Hung
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra
TRINGALI Stéphane
WALLON Martine
WALTER Thomas

Radiologie et Imagerie médicale
Psychiatrie Adultes
Pédiatrie
Biologie et Médecine du développement et de
Chirurgie Orthopédique
Thérapeutique
Physiologie
Anatomie et cytologie pathologiques
O.R.L.
Parasitologie mycologie
Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES NON TITULAIRE

FILBET Marilène
SOUQUET Pierre-Jean

Thérapeutique
Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

DUBOIS Jean-Pierre
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE – NON TITULAIRE

DUPRAZ Christian

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique
BOUVAGNET Patrice
CHARRIE Anne
DELAUNAY-HOUZARD Claire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline
la reproduction
MASSIGNON Denis
RABODONIRINA Méja
VAN GANSE Eric

Biochimie et Biologie moléculaire
Génétique
Biophysique et Médecine nucléaire
Biophysique et Médecine nucléaire
Biologie et Médecine du développement et de
Hématologie – Transfusion
Parasitologie et Mycologie
Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D’ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
hospitalière	
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MEWTON Nathan	Cardiologie
NOSBAUM Audrey	Immunologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactério-viro
SUBTIL Fabienne	Biostats
SUJOBERT Pierre	Hématologie
VALOUR Florent	Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeur émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d’habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel médicale	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie
CARRET Jean-Paul	Anatomie - Chirurgie orthopédique

DALERY Jean
FLANDROIS Jean-Pierre
hospitalière
LLORCA Guy
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul
SAMARUT Jacques

Psychiatrie Adultes
Bactériologie – Virologie ; Hygiène
Thérapeutique
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie
Biochimie et Biologie moléculaire

COMPOSITION DU JURY

DIRECTEUR DE THESE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Hervé LEJEUNE

MEMBRES

Monsieur le Professeur Jean-François GUERIN

Monsieur le Professeur Bruno SALLE

Madame le Docteur Sandrine GISCARD D'ESTAING

Madame le Docteur Béatrice CUZIN

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au jury,

A Monsieur le Professeur Hervé LEJEUNE, président du jury et directeur de thèse

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Mon passage dans votre service a renforcé mon intérêt pour la Procréation Médicalement Assistée et notamment pour l'andrologie qui vous m'avez enseigné avec beaucoup de patience. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et votre soutien lors de la réalisation de ce travail. Soyez assuré de ma grande admiration et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François GUERIN

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de juger ce travail. Les connaissances acquises dans votre service ont été un véritable atout lors de ma formation et pour les années à venir. Soyez assuré de mon respect et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur Bruno SALLE.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de vos brillantes qualités pédagogiques. Votre enseignement a été riche et inoubliable de part vos connaissances, votre expérience et votre rigueur associée à votre humour et votre franc parler. Recevez l'expression de ma vive admiration et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sandrine GISCARD d'ESTAING.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir initiée à la biologie de la reproduction. Veuillez recevoir l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Béatrice CUZIN

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise sera précieuse pour juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect

A tous ceux qui m'ont accompagnée au cours de ma formation,

A Samia Hadj, Agnès Bordes, Aurélie et Pernelle, merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre bonne humeur. C'était un plaisir de travailler à vos côtés.

A Jacqueline Lornage et Medhi Benchaïb pour votre temps et vos bons conseils.

A l'équipe de PMA :

Aux sages-femmes, Sophie, Caroline, Elsa, Florence, Julie, Maria, Marion. Merci pour votre bonne humeur. Vous avez grandement participé à faire de mon année en PMA une année épanouissante.

A l'équipe du labo, merci de m'avoir dévoilé les débuts de la vie.

Aux secrétaires, Laura pour sa bonne humeur et son soutien. Isabelle, Michèle et Laurence pour votre gentillesse.

A Véronique Bied Damond, Marika Donadieu et Pascale Mirakian pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas en gynécologie médicale et en PMA. Merci pour votre confiance et votre gentillesse. Merci à mes deux Sylvie, qui ont largement contribué au plaisir de travailler à Natecia.

A l'équipe de la maternité de Chambéry. Merci de m'avoir accueilli pour mes derniers mois d'interne et de m'accueillir parmi vous pour la suite de ma formation.

A mes co-internes Lyonnais qui m'ont permis de passer 4 belles années d'internat. Et surtout un grand merci à Geoffrey et Pierre, une belle rencontre, une belle amitié qui j'espère ne s'arrêtera pas là, je vous attends dans mes montagnes ! A Elsa-Line, Jeanne et Laure pour les bons moments passés à la cafète du CHAL.

A Alex, Agathe, Charlotte, Jannie, Marine, MC et Wail, mes derniers co-internes qui m'ont soutenues pour cette dernière ligne droite. Merci pour ces moments de rires. A Maryane ma futur co-assistante, on va bien rigoler.

A ma famille et mes amies

A Loïc, tu m'accompagnes, me soutiens, me conseilles depuis toutes ces années d'études, sans toi ce travail n'aurait pas abouti.

Merci de m'encourager et de me porter toujours plus loin.

A toutes tes idées stupides qui me font râler mais dont je ne pourrai pas me passer.

A toutes ces belles aventures partagées ensemble et surtout à toutes les prochaines à venir qu'on partagera désormais avec notre p'tit chat.

A Gabin, merci pour ce bonheur que tu ajoutes à nos vies.

A mes parents, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue dans ces longues études et dans mes choix de vie.

A Mama, pour ton soutien sans faille depuis toujours, ton écoute, tes conseils et ton réconfort. Ta bonne humeur, tous ces moments de rires et de bonheur passés ensemble m'ont été d'un grand soutien. Merci pour ces nombreux moments de complicité.

A Papa, pour ton aide précieuse pendant toutes ses années d'études. Je n'ai manqué de rien et surtout pas d'amour.

Merci pour l'amour que vous donnez à Gabin.

A mes frères,

A Marc, merci pour ton aide pendant ces études de médecine, je ne serai peut-être pas là sans tes fiches ECN !!! Pour toutes tes taquineries (pour rester poli) pleine d'amour je n'en doute pas.

A Kevin, pour notre complicité depuis qu'on est tout petit, nous avons toujours été là l'un pour l'autre, tu l'as encore prouvé pendant le travail de cette thèse.

A Sophie, pour ta bonne humeur, ton franc parlé et ton grain de folie qui font de toi une belle-sœur en or.

A Maëlle, merci pour ces bons moments passés ensemble, je suis heureuse de t'avoir comme belle-sœur.

Voor m'n geweldige Opa en Oma die me altijd met zoveel liefde hebben omringt.

Aan mijn Nederlandse familie met wie ik zoveel leuke en onvergetelijke momenten heb gedeeld.

A Omama, pour ton soutien et ta grande admiration pour mon métier.

A Floflo et Eric, pour m'avoir accueilli chaleureusement dans votre famille. Merci Floflo pour ta disponibilité, tes bons petits plats, toutes tes petites attentions... Merci Eric pour tes blagues pas drôles qui ne cesseront de me faire rire. Merci d'être des grands-parents si présents et aimants.

A Papoo, merci d'être si présent pour nous trois.

A Toto et ptit Fanf, pour vos blagues (presque) aussi pourries que celles d'Eric. Vous êtes des tontons géniaux.

A Amadine et Lisa merci pour votre bonne humeur, c'est toujours un plaisir de partager des moments avec vous.

A Cléa et Manon, mes amies de toujours. Nous nous suivons depuis si longtemps. Votre amitié sans faille et votre soutien me sont très précieux. Cléa pour ton optimisme, ton franc parlé et ta bonne humeur, Manon pour ta force tranquille, ton humour et ta présence : un grand merci ! J'espère que notre complicité durera encore longtemps.

A Héloïse pour notre complicité, une belle amitié sans faille.

A Julia, une amitié pleine de promesse.

A Charlotte Flappy Bobo et Elo, merci à vous pour ces beaux moments passés ensemble et les prochains à venir.

A Fifi Papass Ludo Stridou pour les bons moments que nous avons partagés.

A Alex et Aude pour leur chaleureux accueil à Paris.

A toute l'équipe de la fac de Grenoble, à nos années folles, à nos soirées au Cham' ...
Ah la belle époque !

A Christo Tiff Marie Cyril et Fab pour les soirées piscine qui nous ont permis de souder notre amitié.

A Arthur, Lison, Wendie, Lys, Gennaro, Alessandro, Agathe et les prochains petits bouts à venir, c'est que du bonheur !

Et enfin un grand merci à Brubru. Un ami et un confident unique.
« Never back down »

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	17
MATERIEL ET METHODE	19
RESULTATS	24
DISCUSSION	34
Extraction des spermatozoïdes selon l'étiologie de l'azoospermie	34
Technique de recueils des spermatozoïdes	35
Existe-t-il des facteurs prédictifs de la positivité ou négativité de l'extraction ?	35
Issue de la TESE combinée à l'ICSI	43
CONCLUSION	45
REFERENCES	47
ANNEXES	54
Schéma de l'étude	54
Article en anglais pour publication dans une revue scientifique	55

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCD : Agénésie Bilatérale des Canaux Déférents
ABM : Agence de BioMédecine
AMP : Aide Médicale à la Procréation
AO : Azoospermie Obstructive
AI : Azoospermie Inexpliquée
AM : Azoospermie d'étiologie Mixte
ANO : Azoospermie Non Obstructive
AZF : AZoospermia Factor
BT : Biopsie Testiculaire
CECOS : Centre d'Etude et Conservation des Œufs et de Sperme
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FCS : Fausse Couche Spontanée
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Follicule-Stimulating Hormone
GEU : Grossesse Extra-Utérine
GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormone
hCG : human Chorionic Gonadotropin
ICSI : IntraCytoplasmique Sperm Injection
IMC : Indice de Masse Corporel
OATS : OligoAsthénoTératoSpermie
SCO : Sertoli Cell Only
TESE : TEsticular Sperm Extraction
TEC : Transfert d'Embryon Congelé
TIC : Toutes issues confondues

INTRODUCTION

L'azoospermie, définie par l'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat, a une prévalence estimée à 1% des hommes dans la population générale et est présente chez 10 à 15 % des hommes infertiles.

Dans 30 % des cas, celle-ci est dû à une obstruction des voies séminales (azoospermie obstructive (AO)) et dans 60% des cas à un trouble de la spermatogénèse (Azoospermie non-obstructive (ANO)) (1).

Les causes génétiques reconnues et bien identifiées sont responsables d'un tiers des azoospermies. Toutefois dans environ 40 % des cas aucune étiologie n'est retrouvée (idiopathique).

Le développement de la technique de fécondation in vitro (FIV) avec injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) en 1992 a permis d'obtenir des grossesses à partir d'un faible nombre de spermatozoïdes. L'extraction chirurgicale de spermatozoïdes (TESE) a été introduite à partir de 1993 (2) pour la prise en charge des patients présentant une AO, permettant ainsi à des hommes de devenir père avec leurs propres gamètes. En cas d'ANO, la TESE a permis pour certains patients d'obtenir un faible nombre de spermatozoïdes autorisant toutefois la réalisation d'ICSI (3).

De nombreuses séries rapportent que grâce à la TESE, l'extraction de spermatozoïdes est un succès pour 50% des patients ANO (4,5) et pour 80 à 100% des patients AO (6–8).

La TESE-ICSI a révolutionné le pronostic des ANO et AO et est devenue une technique de routine dans la prise en charge des hommes infertiles présentant une azoospermie (3,9).

De ce fait, une tentative d'extraction chirurgicale des spermatozoïdes est maintenant largement proposée aux hommes azoospermiques ayant un désir de paternité avant d'envisager un éventuel recours au don de sperme ou à l'adoption.

L'ANO résulte d'un trouble de la spermatogénèse. Celle-ci est diagnostiquée chez 60% des patients présentant une azoospermie. Les étiologies de ces patients

regroupent les anomalies chromosomiques telles que des aneuploïdies gonosomiques, la plus fréquente étant le syndrome de Klinefelter, des translocations, des anomalies de structures du chromosome Y et les microdélétions du chromosome Y, les antécédents de cryptorchidies, de torsion testiculaire, de radiothérapie et chimiothérapie (1,10,11). Des spermatozoïdes peuvent être extraits chez certains patients présentant un ANO malgré l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat du fait de l'existence d'une spermatogénèse focale. Le taux moyen de succès du recueil des spermatozoïdes est de l'ordre de 50% (5).

Des facteurs prédictifs d'un recueil positif de spermatozoïdes à la TESE, tels que le taux de FSH, le taux d'inhibine B, le volume testiculaire, l'histologie testiculaire ont été proposés dans plusieurs études (9,12,13). Ces études n'ont à ce jour pas permis de définir de facteurs prédictifs d'une extraction positive de spermatozoïde chez les patients ANO bénéficiant d'une TESE (14–17).

Hormis quelques étiologies reconnues comme étant de mauvais pronostic (délétions des loci AZFa, AZFb), on ne dispose pas de facteurs prédictifs réellement fiables pour identifier les cas favorables (4,14,18).

Le taux de FSH ou le volume testiculaire ne semble pas être des facteurs prédictifs de succès d'une TESE (15).

Même la relation entre les données anatomo-pathologique et le résultat de l'extraction n'est pas parfaite en raison du phénomène de spermatogénèse focale (19).

A travers une étude rétrospective monocentrique, nous avons évalué le résultat des TESE chez les patients présentant une azoospermie (ou cryptozoospermie) obstructive ou non-obstructive.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs (paramètres cliniques, biologiques, étiologiques et histologiques) permettant de prédire une extraction positive de spermatozoïdes. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la proportion de patients pour lesquels des spermatozoïdes ont été retrouvés en fonction des étiologies de l'azoospermie (ou cryptozoospermie) puis d'analyser les facteurs déterminants du succès d'une prise en charge en AMP en termes de taux de grossesses.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective incluant 366 patients présentant une azoospermie ou cryptozoospermie et ayant consulté pour infertilité de couple ou préservation de la fertilité dans le service de médecine de la reproduction de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant à Bron entre janvier 2009 et décembre 2015.

Recueil des données

La liste des patients ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire a été obtenue à partir des dossiers médicaux. L'ensemble des données clinico-biologiques des patients a été recueilli à partir d'une base de données informatisée (logiciel Medifirst).

Patients

Etaient inclus les patients ayant consulté pour infertilité de couple ou pour préservation de la fertilité et ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire avec recherche de spermatozoïdes (Testicular Sperm Extraction : TESE), les patients présentant une azoospermie définie comme une absence complète de spermatozoïdes dans l'éjaculat après recherche approfondie de spermatozoïdes, ou une cryptozoospermie définie comme une absence de spermatozoïde à l'examen direct et présence de quelques spermatozoïdes après recherche approfondie (nombre insuffisant de spermatozoïdes ne permettant pas la réalisation d'une ICSI avec le sperme éjaculé).

Les patients inclus présentaient une azoospermie non-obstructive ou une azoospermie obstructive, quelle qu'en soit l'origine étiologique.

Etaient exclus les patients présentant une oligo-astheno-tératospermie sévère, une nécrospermie ou une akinésie totale.

Les patients Klinefelter suivis dans le cadre de l'étude FERTIPRESERVE (étude prospective comparant le recueil de spermatozoïde par biopsie testiculaire chez les jeunes (15-23 ans) versus les adultes (> 23 ans) présentant un syndrome de Klinefelter) et les patients ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire pour autoconservation avant traitement d'un cancer ont été exclus de l'analyse des résultats pour les tentatives d'ICSI et les taux de grossesses.

Données recueillies

L'interrogatoire et l'examen clinique ont été réalisés pour tous les patients par l'un des deux andrologues séniors référents du service de médecine de la reproduction. Les résultats du bilan hormonal, génétique, spermiologique et échographique ont été recherchés pour tous les patients inclus.

Un interrogatoire systématisé cherchait en particulier des antécédents de défaut de descente des testicules dans l'enfance (cryptorchidie ou hernie inguinale), des antécédents d'infections uro-génitales, de traumatismes testiculaires ou de torsion testiculaire.

L'examen clinique comportait une évaluation de la taille et du poids du patient. Une estimation du volume testiculaire droit et gauche était réalisée à l'aide d'un orchidomètre de Prader. La recherche d'une varicocèle à la palpation et après manoeuvre de valsalva était systématique. Des signes cliniques en faveur d'une infection urogénitale ancienne ou récente, ou en faveur d'une agénésie bilatérale des canaux déférents étaient consignés.

L'azoospermie ou la cryptozoospermie étaient confirmés par la réalisation de deux spermogrammes à trois mois d'intervalle.

Le taux de FSH a été obtenu par dosage immunologique par chimiluminescence, les valeurs de référence du centre d'étude étant de 1,3 à 11,5 UI/l.

La testostéronémie a été dosée par une méthode radio-immunologique après extraction et séparation chromatographique, valeurs de référence comprises entre 10,4 à 26 nmol/L (Homme jeune) soit entre 3 et 9 ng/ml (facteur de conversion : nmol/L x 0.288 = ng/ml). La testostérone non liée à la SHBG plasmatique a été

mesurée par une méthode radio-immunologique après précipitation par le sulfate d'ammonium, extraction et chromatographie, valeurs de référence chez l'homme de 20 à 40 ans 2.25 à 10.70 nmol/L et après 40 ans 0.52 à 6.83 nmol/L.

Le dosage de l'Inhibine B a été réalisé par une méthode immuno-enzymatique ELISA, valeurs de référence comprises entre 55 et 309 ng/l.

Le bilan génétique consistait en la réalisation d'un caryotype, d'une recherche de microdélétion du chromosome Y et d'une recherche de mutation du gène CFTR de la mucoviscidose pour les patients présentant une agénésie déférentielle (objectivée à l'examen clinique ou à l'échographie).

La distinction entre ANO et OA a été faite sur les données cliniques, biologiques, anatomopathologiques et échographiques.

Nous avons considéré 4 groupes d'azoospermie. Les patients présentant un trouble de la spermatogénèse étaient réparties dans le groupe ANO pure, les patients présentant une obstruction des voies séminales étaient réparties dans le groupe AO pure, les patients présentant une obstruction des voies séminales associées à un trouble de la spermatogénèse étaient réparties dans le groupe azoospermie mixte et enfin les patients présentant une spermatogénèse normale sans obstruction des voies séminales objectivé par les différents examen réalisé étaient réparties dans le groupe azoospermie non expliquée.

Les tentatives de TESE-ICSI pour les couples et les issues de grossesse ont été recueillies jusqu'à fin octobre 2016.

Biopsie testiculaire

Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie testiculaire par la technique d'« open testicular biopsy » sous anesthésie générale ou sous rachianesthésie. Celle-ci était réalisée soit de façon synchrone, c'est à dire au même moment que la ponction ovocytaire chez la conjointe pour la réalisation d'une ICSI avec spermatozoïdes frais (avec cryoconservation des spermatozoïdes surnuméraires) soit de façon asynchrone, c'est à dire avant la ponction ovocytaire, les spermatozoïdes recueillis étant alors cryoconservés pour une utilisation

ultérieure. Tous les prélèvements testiculaires étaient techniqués par les biologistes du service de médecine de la reproduction de l'HFME.

Une analyse anatomopathologique des biopsies testiculaires permettait de catégoriser le trouble de la spermatogénèse : hypospermatogénèse avec ou sans mosaïcisme histologique, blocage de la maturation des cellules germinales ou Sertoli Cell Only Syndrome (SCOS). Le score de Johnsen coté de 1 à 10 a été réalisé.

Ponction d'ovocytes et l'ICSI

Chez les couples pour lesquels des spermatozoïdes ont été congelés ou pour lesquels une tentative de TESE-synchrone a été réalisée, une stimulation ovarienne par de la FSH recombinante associée à un agoniste ou antagoniste de la GnRH a été entreprise chez les conjointes. Une ponction d'ovocytes au bloc opératoire sous anesthésie générale ou locale été réalisée 36h après le déclenchement de l'ovulation.

La fécondation in vitro a été réalisée par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI) au laboratoire de médecine de la reproduction. Les spermatozoïdes frais ou les spermatozoïdes décongelés ont été sélectionnés suivant des critères de vitalité, de mobilité et de morphologie. Les embryons obtenus étaient transférés soit à un stade précoce (J2-J3) soit à un stade tardif (blastocystes, J5-J6) selon la décision de l'équipe d'AMP. Le nombre d'embryons transférés variait de 1 à 3 embryons en fonction du contexte clinique et de la qualité embryonnaire. Les embryons surnuméraires de bonnes qualités étaient congelés ou vitrifiés pour pouvoir envisager un transfert d'embryon congelé (TEC).

La grossesse

Un début de grossesse était défini par un taux sérique de beta-hCG, à 16 jours de la ponction d'ovocytes, supérieur au seuil de positivité selon la norme du laboratoire dans lequel était réalisé le prélèvement.

En cas de grossesse débutante, une première échographie endovaginale était réalisée entre 6 et 8 semaines d'aménorrhée afin d'affirmer la présence d'un ou plusieurs sacs gestationnels intra-utérin. Une grossesse en cours était définie par

l'existence d'au moins un sac gestationnel avec un embryon présentant une activité cardiaque à plus de 7 semaines d'aménorrhée.

Le terme de grossesse évolutive regroupe les grossesses ayant conduit à une naissance d'au moins un enfant et les grossesses en cours.

Analyses statistiques

L'ensemble des données clinico-biologiques était regroupé dans un tableur numérique (Logiciel Microsoft Excel 2011 V14.0.0). Un tableau de correspondance permettait une anonymisation des patients inclus.

Les données ont été analysées avec le site en ligne Biostat TGV (<https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>) et le logiciel R (Version 0.99.903 – © 2009-2016 RStudio, Inc).

Les variables qualitatives ont été analysées, lorsque la quantité des données était suffisante, par des tests du Chi 2. Pour les échantillons de petite taille, le test exact de Fisher a été utilisé.

Les variables quantitatives ont été décrites par leurs médianes et leur écart-type et analysées avec des tests de Student.

Une p-value inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Description de la population (table 1)

Durant la période d'inclusion 392 patients ont bénéficié d'une biopsie testiculaire et 366 patients ont été inclus dans l'analyse des données. Parmi les 366 patients, 344 présentaient une azoospermie confirmée par une recherche approfondie de spermatozoïdes par centrifugation et 22 patients présentaient une cryptozoospermie (Annexe 1).

L'âge moyen des patients était de 33 ans +/- 6,4. Le volume testiculaire moyen (moyenne des volume testiculaires moyens droit et gauche) était estimé à 10,9 ml +/- 5.

240 patients soit 65,6% présentaient une azoospermie non obstructive (ANO), 238 avaient un trouble de la spermatogénèse et 2 patients présentaient une spermatogénèse normale (azoospermie inexpliquée : AI). 126 patients soit 34,4% présentaient une azoospermie obstructive (AO). Parmi les 126 AO, 15 présentaient une étiologie mixte (obstruction associée à un trouble de la spermatogénèse : AM).

Parmi les 238 patients ayant une ANO pure, 15,1 % présentaient un antécédent de cryptorchidie ou d'ectopie testiculaire, 35,3 % un syndrome de Klinefelter, 2,1 % une microdélétion du chromosome Y (AZFc), 7,6 % un antécédent de cancer avec ou sans antécédent de radiothérapie ou chimiothérapie et aucune cause n'était retrouvée pour 38,2 % des patients (idiopathique). 227 de ces patients présentaient une azoospermie et 15 une cryptozoospermie.

Aucune cause n'était retrouvée (idiopathique) pour les 2 patients présentant une azoospermie inexpliquée.

Parmi les 111 patients présentant une AO pure, 107 étaient azoospermiques et 4 étaient cryptozoospermiques (obstruction partielle). Une absence bilatérale des canaux déférents était identifiée pour 37,8 % des patients, une agénésie unilatérale du canal déférent pour 4,5 % des patients, un antécédent d'épididymite ou d'infection uro-génitale pour 26,1 % des patients et aucune cause n'était retrouvée pour 15,3 % des patients (idiopathique). Les patients présentant une anéjaculation du fait d'une pathologie médullaire (7 patients), d'un antécédent de curage ganglionnaire (2 patients) ou suite à une vasectomie (5 patients), ont été rattachés à ce groupe.

Parmi les 15 patients présentant une azoospermie d'origine mixte, 12 étaient azoospermiques et 3 étaient cryptozoospermiques.

Le taux de FSH moyen dans le groupe ANO pure était de 27,5 UI/l, 5,2 UI/l dans le groupe AO, 11,3 UI/l dans le groupe azoospermie d'origine mixte et de 9,9 dans le groupe azoospermie inexpliquée. Ce taux était significativement plus élevé dans le groupe ANO par rapport au groupe AO pure (p-value <0,001).

Le taux d'inhibine B moyen était significativement plus bas dans le groupe ANO par rapport au groupe AO pure (p-value <0,001). Celui-ci était de 32 ng/l dans le groupe ANO, 155,4 ng/l dans le groupe AO, 65 ng/l dans le groupe AM et 102 ng/l dans le groupe AI.

Il en est de même du volume testiculaire moyen qui était significativement inférieur dans le groupe ANO par rapport au groupe AO (p-value <0,001) (7,5ml groupe ANO, 17,4 ml groupe AO, 12,5 ml groupe AM et 20 ml groupe AI).

Le taux moyen de testostérone biodisponible était significativement inférieur dans le groupe ANO par rapport au groupe AO (p-value = 0,02) (2,7 ng/ml groupe ANO, 3,1 ng/ml groupe AO, 2,6 ng/ml groupe AM et 2,6 ng/ml groupe AI) (Table 1).

Table 1 : Caractéristiques de la population

Population, moyenne +/- SD ou n(%)	Totale n=366	AO pure n=111	ANO pure n=238	Mixte n=15	Azoospermie Inexpliquée n=2
Age	33 +/- 6,4	35,6 +/- 6,5	31,4 +/- 8,6	32,6 +/- 8	43 +/- 2,8
BMI (Kg/m2)	25 +/- 3,8	25 +/- 4,1	25 +/- 4	25,9 +/- 3,3	26
Volume Testiculaire (mL)	10,9 +/- 5	17,4 +/- 4,5	7,5 +/- 4,5	12,5 +/- 4,4	20 +/- 6,7
FSH (UI/l)	20,3 +/- 7,8	5,2 +/- 3,3	27,5 +/- 18,3	11,3 +/- 6,5	9,9 +/- 3,3
Inhibine B (ng/L)	68,7 +/- 55,9	155,4 +/- 75,7	32 +/- 44	65,1 +/- 66,3	102 +/- 37,4
Testostérone Biodisponible (ng/ml)	2,8 +/- 1,4	3,1 +/- 1,5	2,7 +/- 1,8	2,6 +/- 0,78	2,6 +/- 1,6
Spermogramme					
Azoospermie	344	107	223	12	2
Cryptozoospermie	22	4	15	3	-
Etiologie					
ABCD	48	41 (37,8 %)	-	7 (46,7 %)	-
Epididymite ou antécédent d'infection	32	29 (26,1 %)	-	3 (20 %)	-
Pathologie medullaire	7	7 (6,3 %)	-	-	-
Vasectomie	5	5 (4,5 %)	-	-	-
Agénésie unilatérale du canal déférent	5	5 (4,5 %)	-	-	-
Idiopathique	111	17 (15,3 %)	91(38,2 %)	1 (6,7 %)	2 (100 %)
Antécédent de cryptorchidie	37	-	36 (15,1 %)	1 (6,7 %)	-
Syndrome de Klinefelter	84	-	84 (35,3 %)	-	-
AZFc	5	-	5 (2,1 %)	-	-
Antécédent de cancer ou de traitement par radio-chimiothérapie	20	1 (0,9 %)	18 (7,6 %)	1 (6,7 %)	-
Curage Ganglionnaire	2	1 (0,9 %)	-	1 (6,7 %)	-
Chirurgie urologique/génito- scrotale	5	4 (3,6 %)	-	1 (6,7 %)	-
Anomalies Chromosomiques	5	1 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-	-

Extraction des spermatozoïdes

Des spermatozoïdes ont pu être extraits pour 232 patients soit 63% des patients ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire. 105 patient présentait une ANO pure et 111 une AO pure, 14 une azoospermie mixte et 2 une azoospermie inexpliquée.

L'extraction de spermatozoïdes était positive pour 105 des 238 patients présentant une azoospermie non-obstructive avec trouble de la spermatogénèse soit 44%. Pour les patients présentant une azoospermie obstructive pure des spermatozoïdes ont

été extraits dans 100% des cas, dans 93,3% des cas pour les azoospermies d'origine mixtes et dans 100% des cas pour les azoospermies inexpliquées.

Facteurs pronostics d'une extraction positive ou négative de spermatozoïdes

Le taux de FSH moyen était significativement plus faible dans le groupe de patients avec extraction positive de spermatozoïdes (TESE positive) par rapport au groupe avec extraction négative de spermatozoïdes (TESE négative) (respectivement 15,9 UI/l versus 27,6 UI/l ; $p < 0,0001$).

Le taux d'inhibine B moyen était significativement plus élevé dans le groupe TESE positive par rapport au groupe TESE négative (respectivement 91,7 ng/L versus 31,8 ng/L ; $p < 0,0001$).

Le volume testiculaire moyen était significativement plus important dans le groupe TESE positive par rapport au groupe TESE négative (respectivement 12,7 ml versus 7,4 ml ; $p < 0,0001$).

En étudiant plus précisément la population de patients présentant une ANO avec trouble de la spermatogénèse nous ne retrouvons pas de différence entre le taux de FSH, le taux d'inhibine B ou le volume testiculaire dans le groupe TESE positive par rapport au groupe TESE négative (respectivement 27,3 UI/l versus 27,7 UI/l, $p = 0,63$; 32,3 ng/L versus 31,7 ng/L, $p = 0,54$; 7,7 ml versus 7,3 ml, $p = 0,12$) (Table 2).

Table 2 : Caractéristiques de la population ANO

	n (%)	TESE + (n=105)	TESE - (n=133)	p-value
Etiologie				
Cryptorchidie	23 (64%)	13 (36%)	13 (36%)	0,014
Klinefelter	35 (42%)	49 (58%)	49 (58%)	0,44
AZFc	1 (20%)	4 (80%)	4 (80%)	0,38
Antécédent de cancer sans traitement par radio-chimiothérapie	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	1
Antécédent de cancer ou de traitement par radio-chimiothérapie	4 (33,3%)	8 (66,7%)	8 (66,7%)	0,55
Idiopathique	37 (40,7%)	54 (59,3%)	54 (59,3%)	0,21
Biologie				
FSH (UI/L)†	27,3	27,7	27,7	0,63
Inhibine B (ng/L)‡	32,3	31,68	31,68	0,54
Clinique				
Volume Testiculaire (mL)~	7,7	7,3	7,3	0,12
Histologie				
Hypospermatogénèse, mosaïcisme	49 (63,6%)	28 (36,4%)	28 (36,4%)	< 0,001
Sertoli Cell Only syndrom	27 (29,3%)	65 (70,7%)	65 (70,7%)	< 0,001
Blocage de maturation	2 (40%)	3 (60%)	3 (60%)	
Atrophie	4 (30,8%)	9 (69,2%)	9 (69,2%)	
Biopsie Testiculaire non informative	1 (20%)	3 (80%)	3 (80%)	

† n=232 ; ‡ n=227 ; ~ n=214 ; *Sertoli Cell Only syndrome

L'extraction de spermatozoïdes était positive pour 64% (23/36) des patients présentant un antécédent de cryptorchidie, pour 42% (35/84) présentant un syndrome de Klinefelter, pour 20 % (1/5) présentant une microdélétion AZFc, pour 41% (37/91) des patients présentant une étiologie idiopathique (Table 2).

Parmi les 195 résultats anatomopathologiques recueillis sur 238 patients présentant une ANO, 47,2 % d'entre eux présentaient un Sertoli Cells Only Syndrome, 39,5 % une hypospermatogénèse avec plus ou moins un mosaïcisme histologique, 6,7 % un parenchyme atrophique, 2,6 % un blocage de maturation, et 2,1 % une biopsie testiculaire non informative. L'extraction de spermatozoïdes était positive pour 63,6% (49/77) présentant une hypospermatogénèse, pour 29,3% (27/92) présentant un Sertoli Cells Only Syndrome et pour 40 % (2/5) présentant un blocage de maturation (Table 2).

Résultats des TESE-ICSI

Parmi les 111 biopsies testiculaires avec extraction positive de spermatozoïde chez les patients présentant une AO pure, 62,2 % étaient réalisées en synchrone et 37,8 % en asynchrone. Des tentatives de TESE ICSI ont été entreprises pour 108 couples, 207 ponctions et 206 transferts frais ont été réalisés.

Parmi les 105 biopsies testiculaires avec extraction positive de spermatozoïde chez les patients présentant une ANO, 15,2 % étaient réalisées en synchrone et 84,8 % en asynchrone. Des tentatives de TESE-ICSI ont été entreprises pour 81 couples, 141 ponctions et 140 transferts frais ont été réalisés.

Le taux de grossesse évolutive par couple était de 50,6 % (41 grossesses évolutives sur 81 couples avec tentative de TESE-ICSI) chez les patients présentant une ANO. Ce taux était de 67,6 % chez les patients présentant une AO (73 grossesses évolutives sur 108 couples avec tentative de TESE-ICSI) (Annexe 1).

Chez les patients présentant une ANO, 44 grossesses toutes issues confondues ont été obtenues par transfert frais parmi les 140 transferts frais réalisés (soit 31,4%) contre 60 grossesses toutes issues confondues sur 206 transferts frais réalisés (soit 29,1%) dans le groupe de patients présentant une AO pure. Le taux de grossesse évolutive était respectivement de 28,6% (40/140) dans le groupe ANO et de 26,7% dans le groupe AO. Ce taux de grossesse évolutive était de 38% (8/21) dans le groupe azoospermie d'origine mixte et 50 % (1/2) dans le groupe azoospermie inexpliquée (Table 3).

Parmi les 9 transferts d'embryons congelés réalisés dans le groupe de patients présentant un ANO, 2 grossesses toutes issues confondues ont été obtenues soit 22,2%. Dans le groupe de patients présentant une AO, 33 transferts d'embryons congelés ont été réalisés ayant permis d'obtenir 17 grossesses toutes issues confondues soit 51,5%. Le taux de grossesse évolutive est respectivement de 11,1 % dans le groupe ANO et de 45,5 % dans le groupe OA (Table 3).

Parmi les 90 tentatives de transfert frais avec spermatozoïdes frais réalisées dans notre population de TESE positive avec tentative d'ICSI, 32 grossesses toutes issues confondues ont été obtenues soit 35,6%.

Le taux de grossesse évolutive obtenue par transfert frais avec des spermatozoïdes frais est de 34,4% (31/90) et de 26,2% (73/279) pour les grossesses évolutives obtenues par transfert frais avec spermatozoïdes cryoconservés.

Le taux de grossesse évolutive obtenu par transfert frais avec des spermatozoïdes frais est de 37,5% (6/16) chez les patients ANO et de 33,3% (23/69) chez les patients OA pure. Ce taux de grossesse obtenu par transfert frais avec des spermatozoïdes cryoconservés est de 27,4 % (34/124) chez les patients ANO et de 23,4 % (32/137) chez les patients AO (Table 4).

Table 3 : Résultats TESE-ICSI en fonction de l'étiologie de l'azoospermie

	Azoospermie Non Obstructive n=105			Azoospermie Obstructive n=111			Azoospermie Mixte n=13			Azoospermie Inexpliquée n=2
	Synchrone	Asynchrone	Async +Sync	Synchrone	Asynchrone	Async +Sync	Synchrone	Asynchrone	Async + Sync	Asynchrone
Nombre ponction	31	110	141	142	65	207	9	13	22	2
Nombre TEC	0	9	9	26	7	33	0	3	3	0
Nombre de transferts frais	31	109	140	142	64	206	9	12	21	2
Pas de tentative	0	5	5	0	2	2	0	1	1	1
Transfert frais										
Naissance	7	28	35	34	14	48	3	3	6	1
En cours	0	5	5	5	2	7	0	2	2	0
FCS	1	1	2	1	3	4	0	0	0	0
FCT	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
GEU	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
Transfert d'embryon congelé										
Naissance	0	1	1	8	4	12	0	1	1	0
En cours	0	0	0	3	0	3	0	1	1	0
FCS	0	1	1	2	0	2	0	0	0	0
FCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GEU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Taux de grossesse										
Tx G TIC issues de TF/TF	25,8%	33,0%	31,4%	28,9%	29,7%	29,1%	33,3%	41,7%	38,0%	50,0%
Tx G Evolutives issues de TF/TF	22,6%	30,3%	28,6%	27,5%	25,0%	26,7%	33,3%	41,7%	38,0%	50,0%
Tx G TIC issues de TEC/TEC	-	22,2%	22,2%	50,0%	57,1%	51,5%	0,0%	66,6%	66,6%	-
Tx G Evolutives issues de TEC/TEC	-	11,1%	11,1%	42,3%	57,1%	45,5%	0,0%	66,6%	66,6%	-
Tx G TIC (TF+TEC)/ponction	25,8%	34,5%	32,6%	38,0%	35,4%	37,2%	33,3%	53,8%	45,4%	50,0%
Tx G Evolutive (TF+TEC)/ponction	22,6%	30,9%	29,1%	35,2%	30,8%	33,8%	33,3%	53,8%	45,4%	50,0%

Tx : taux ; G : Grossesse ; TF : transfert Frais ; TIC : Toutes Issues Confondues ; TEC : Transfert d'Embryon Congelé ; FCS : Fausse Couche Spontanée ; FCT : Fausse Couche Tardive ; GEU : Grossesse Extra Utérine

Table 4 : Résultats TESE-ICSI, spermatozoïdes frais versus spermatozoïdes congelés

	NOA n=105	AO n=111	Mixte n=13	AI n=2	Total n=231
Nombre de transferts avec spermatozoïdes frais	16	69	5	0	90
Nombre de transferts avec spermatozoïdes congelés	124	137	16	2	279
Transfert frais avec spermatozoïde frais					
Naissance	6	22	2	-	30
En cours	-	1	-	-	1
Fausse Couche	-	1	-	-	1
GEU	-	-	-	-	-
Transfert frais avec spermatozoïde congelés					
Naissance	29	26	4	1	60
En cours	5	6	2	-	13
Fausse Couche	3	3	-	-	6
GEU	1	1	-	-	2
Taux de grossesse TIC					
Avec spermatozoïde frais	37,5%	34,8%	40,0%	-	35,6%
Avec spermatozoïde congelés	30,6%	26,3%	37,5%	50,0%	29,0%
Taux de grossesse évolutive					
Avec spermatozoïde frais	37,5%	33,3%	40,0%	-	34,4%
Avec spermatozoïde congelés	27,4%	23,4%	37,5%	50,0%	26,2%

Parmi les patients présentant une ANO, 25 grossesses toutes issues confondues sur 49 patients présentant une hypospermatogénèse à l'examen anatomopathologique ont été obtenue soit 51% contre seulement 7 grossesses toutes issues confondues sur 27 patients présentant un Sertoli Cells Syndrome Only à l'examen anatomopathologique soit 26% (Table 5).

Table 5 : Taux de grossesse selon histopathologie chez les patients ANO

Histopathologie	n =	TESE Positive n(%)	Grossesses n(%)	Nombre de Naissance
blocage de maturation	5	2 (40,0%)	0	0
Hypospermatogénèse	77	49 (63,6%)	25 (51%)	19
Sertoli Cells Only Syndrome	92	27 (29,3%)	7 (26%)	6
Atrophie	13	4 (30,8%)	1	1
Données manquantes	47	22 (46,8%)	14	11
Biopsie Testiculaire non informative	4	1 (20,0%)	0	0

DISCUSSION

Ce travail rétrospectif portant sur 366 patients présentant une azoospermie ou cryptozoospermie et ayant consulté pour infertilité de couple ou préservation de la fertilité dans le service de médecine de la reproduction de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant à Bron sur une période de six ans a permis de rechercher des facteurs cliniques et biologiques permettant de prédire une extraction positive de spermatozoïdes en TESE.

Chez les patients ANO, hormis le résultat anatomopathologique et les antécédents de cryptorchidie qui semble être de bons facteurs pronostics de réussite d'une TESE, nous n'avons pas mis en évidence de facteurs biologiques ou cliniques prédictifs de la réussite d'une TESE.

Notre population est comparable avec celle d'autres études de la littérature en terme d'âge moyen et d'étiologie de l'azoospermie (1). Cependant, nous avons identifié une population de patients présentant une AO associée à un trouble de la spermatogénèse (Azoospermie mixte) et une population de patients présentant une spermatogénèse normale sans obstruction mise en évidence (azoospermie inexplicée).

Nos résultats suggèrent que la classification habituelle AO et ANO pourrait être complétée par une catégorie de patients présentant une azoospermie d'origine mixte et une autre catégorie de patients présentant une azoospermie inexplicée. A notre connaissance il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant ces deux catégories de patients.

Extraction des spermatozoïdes selon l'étiologie de l'azoospermie

Notre travail montre que chez les patients présentant une AO l'extraction de spermatozoïdes par TESE est toujours un succès alors qu'il l'est pour moins de la moitié des patients présentant une ANO. De nombreuses séries rapportent des taux d'extraction comparables pour ces deux populations (4-7,20,21).

A notre connaissance, il n'existe pas de données disponibles sur les taux d'extraction pour les patients présentant une azoospermie d'origine mixte ou inexplicée. Bien que notre effectif de ces deux populations soit faible, nos résultats montrent que pour ces deux catégories l'extraction de spermatozoïdes est quasiment toujours un succès.

Nous pouvons nous interroger sur les déterminants permettant d'améliorer le rendement d'extraction de spermatozoïdes particulièrement pour la population de patient présentant une étiologie non obstructive.

Technique de recueils des spermatozoïdes

L'ensemble des patients de notre étude a bénéficiés d'un recueil de spermatozoïdes par la technique de TESE avec biopsie chirurgicale unique. Celle-ci est actuellement la plus utilisée, notamment pour les patients présentant une ANO (6).

Le nombre idéal de biopsies testiculaires à réaliser est toujours sujet à débat. Certains auteurs, en s'appuyant sur le principe de spermatogenèse multifocale, préconisent une biopsie chirurgicale unique chez les patients présentant une ANO (22–25). D'autres auteurs prônent la réalisation de biopsies multiples (26) pour augmenter les chances de succès d'extraction en partant de l'hypothèse qu'il existe une distribution hétérogène des régions préservant une spermatogenèse minimale, phénomène de spermatogénèse focale (3,27,28).

Introduite plus récemment, la technique de Micro-TESE présente certains avantages mais les données disponibles sur ses performances restent contradictoires bien que plusieurs auteurs la considèrent comme une technique de choix dans l'avenir (26,29–31). En effet cette technique semble améliorer le taux de recueil de spermatozoïdes et diminuerait sensiblement le taux de complications (32). Les désavantages de cette technique résident dans son coût pour l'achat et l'entretien du microscope opératoire et dans le fait qu'elle nécessite un opérateur très expérimenté.

Existe-t-il des facteurs prédictifs de la positivité ou négativité de l'extraction ?

De manière assez évidente, nos données montrent que le premier facteur prédictif d'une extraction positive est l'étiologie de l'azoospermie puisque tous les patients présentant une AO pure ont eu une extraction positive de spermatozoïdes.

Nous montrons également que les patients ayant une TESE positive ont un taux de FSH significativement plus faible et que le taux d'inhibine B et le volume testiculaire sont significativement plus élevés que chez les patients ayant une TESE négative. Cependant, ces différences biologiques et cliniques sont sous-tendues par une surreprésentation des patients présentant une AO dans le groupe TESE positive. En effet, le mécanisme étiologique de l'AO n'engendre pas ou peu de variations cliniques ou biologiques.

La FSH, l'inhibine B ou encore le volume testiculaire ne peuvent donc être considérés comme des facteurs prédictifs d'extraction positive indépendamment de l'étiologie de l'azoospermie.

Dans la population particulière de patients présentant une ANO, nos résultats ne retrouvent pas de différence significative concernant le taux d'inhibine B, de FSH ou encore du volume testiculaire chez les patients ayant une TESE positive par rapport à ceux ayant une TESE négative.

Ces paramètres ne semblent donc pas être des facteurs prédictifs d'une extraction positive.

Dans plusieurs études récentes évaluant les patients présentant une ANO, le bilan endocrinien (FSH, inhibine B), le volume testiculaire, l'histologie testiculaire, les antécédents personnels ou encore le bilan génétique étaient considérés comme des facteurs prédictifs de réussite d'une TESE (9,12,13). Ces paramètres ont été étudiés de manière approfondie mais toutes les données de ces études restent controversées.

FSH

La relation entre le taux de FSH et la spermatogénèse n'est pas évidente chez les patients présentant une ANO. Dans une étude rétrospective portant sur 52 patients présentant une ANO, Tunc et al. (16) ont montré que le taux de FSH ne pouvait pas être utilisé comme un facteur prédictif fiable de présence de spermatozoïdes avant la réalisation d'une TESE. D'un autre côté, Ziaee SA et al. (13) ou encore Cetinkaya et al. (9), deux études rétrospectives portant sur respectivement 85 patients et 191 patients ANO ayant bénéficié d'une ou plusieurs biopsies testiculaires, ont montré que le taux de FSH est un bon facteur prédictif indépendant pour évaluer la présence ou non de spermatozoïdes.

Ramasamy et al. (33), ont évalué 792 hommes présentant une ANO et ayant bénéficié d'une micro-TESE. Les patients étaient divisés en 4 groupes en fonction du taux de FSH: inférieur à 15 IU/L, entre 15 et 30 IU/L, entre 31 et 45 IU/L, et supérieur à 45 IU/L. Les auteurs ont démontré que le taux de recueil de spermatozoïdes était significativement plus important dans le groupe supérieur à 15 UI/L par rapport au groupe inférieur à 15 UI/L. Chen et al. (34) ont conduit une étude prospective incluant 206 patients ANO ayant bénéficié d'un dosage de FSH et d'une biopsie testiculaire. Les patients étaient divisés en deux groupes, un groupe biopsie positive et l'autre groupe biopsie négative. L'analyse statistique conduite par les auteurs permettait d'établir une valeur seuil pour le taux de FSH à 19,4 UI/L au-delà duquel le recueil de spermatozoïde par biopsie était négatif. Cependant une valeur normale de FSH ne permet pas de prédire le succès de la TESE. Ces deux études ont l'avantage d'avoir un effectif de patient important et d'avoir pour objectif principal d'analyser la relation entre le taux de FSH et le recueil de spermatozoïdes. La technique chirurgicale différente utilisée dans ses deux études pourrait expliquer en partie cette discordance de résultat. En effet dans l'étude de Ramasamy, l'utilisation de la micro-TESE aurait permis de mettre en évidence des zones de spermatogénèse focale et permettant ainsi une extraction de spermatozoïdes chez les patients ayant une FSH élevée.

Inhibine B

L'inhibine B étant produite par les cellules de Sertoli, son taux sérique a été proposé comme un marqueur de la spermatogénèse (35–37).

Là encore les résultats sont contradictoires entre les différentes équipes puisque Vernaev et al. (38) Von Eckardstein et al. (39) ou encore Tunc et al. (16) ne retiennent pas de corrélation entre le taux d'inhibine B et le taux recueil de spermatozoïdes ce qui n'est pas le cas pour d'autres auteurs (9,12,13,40).

D'autres études se sont donc attachées à rechercher un seuil en dessous duquel les chances de recueil de spermatozoïdes sont minimales. Ainsi, le taux plasmatique d'inhibine B à un seuil de 139pg/ml pour Pierik et al. (41), de 34pg/ml pour Nagata et al. (42) semble être un facteur prédictif pour ces auteurs. Le taux seuil proposé par l'équipe de Nagata est très largement inférieur à celui proposé par l'équipe de Pierik. Un nombre important de patient

présentant un SCO syndrome dans l'étude de Nagata pourrait expliquer en partie cette différence.

Association FSH et Inhibine B

Certaines études ont suggérées que le taux de FSH combiné à l'inhibine B pourrait être un facteur pronostic plus performant (39,43).

Volume testiculaire

Le volume testiculaire est cliniquement corrélé à la spermatogénèse. Cependant, Tsujimura et al. (12), ont démontrés que des variations topographiques de la spermatogénèse pouvaient survenir indépendamment du volume testiculaire. Ainsi le volume testiculaire ne semble pas être un bon facteur prédictif pour le recueil de spermatozoïde (33,44).

FSH, Inhibine B, Volume testiculaire

Boitrelle et al. (45), une étude rétrospective portant sur 280 patients ANO ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire, ont établi en 2011 un score prenant en compte le volume testiculaire et les taux plasmatiques de FSH et d'inhibine B. Plus le score pronostique est élevé et moins le patient a de chances d'avoir une biopsie positive.

Nous venons de voir que la littérature retrouve des résultats contradictoires concernant le taux de FSH et d'inhibine B en tant que facteur prédictif de recueil de spermatozoïdes. Ceci s'explique probablement, d'une part par la technique chirurgicale utilisée qui varie selon les équipes. D'autre part, les populations différentes étudiées varient notamment par le nombre de patients inclus. En effet les effectifs sont parfois faibles ce qui diminue la puissance statistique de ces études. Enfin les critères d'inclusions et d'exclusions diffèrent ce qui rend ces populations difficilement comparables entre elles.

Dans notre étude, aucune étiologie d'ANO n'a été exclue et la proportion de patients Klinefelter inclus était probablement plus élevée que dans d'autres études. Ces patients ont habituellement un trouble marqué de la spermatogénèse. La surreprésentation de cette

population particulière de patient a donc pu conduire à un biais et expliquer en partie l'absence de différence du taux de FSH et d'inhibine B concernant la positivité de la TESE.

En accord avec nos résultats, le consensus actuel semble être qu'aucun de ces paramètres, FSH, Inhibine B et volume testiculaire, ne peuvent prédire de manière fiable la réussite ou l'échec d'une TESE particulièrement pour les patients ANO (14,16,17).

Cryptorchidie

La cryptorchidie à une prévalence de 20% au sein de la population de patients présentant une azoospermie (46), due le plus souvent à un défaut de production testiculaire de spermatozoïdes. Le risque d'azoospermie serait de 50% en cas de cryptorchidie bilatérale et de 25% en cas de cryptorchidie unilatérale (47,48).

Nos résultats montrent que le taux d'extraction de spermatozoïde en TESE est significativement meilleur chez les patients présentant une ANO associée à un antécédent de cryptorchidie par rapport au ANO sans antécédent de cryptorchidie (64% de TESE positive). Ce taux d'extraction est notamment meilleur par rapport aux patients présentant une ANO sans étiologie retrouvée (Idiopathique) (64% versus 40,7 %). Nos données sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature par Raman JD et al. en 2003 (11) qui montraient un taux de succès d'extraction de spermatozoïdes de 74 % chez les ANO associé à un antécédent de cryptorchidie contre 58% chez les ANO idiopathique. Des résultats similaires ont été mis en évidence par Vernaev et al. (49) en 2004 (51,9% contre 33,3 %). L'étude rétrospective de Marcelli et al. en 2008 (50) portant sur une série de 142 patients ayant une azoospermie avec un antécédent de cryptorchidie retrouvait un taux d'extraction global de spermatozoïdes de 65%. Il était de 63 % pour les cryptorchidies bilatérales et de 61,9% pour les cryptorchidies unilatérales. Dans cette étude les auteurs montraient que les patients présentant une FSH normale et/ou un volume testiculaire supérieur à 10 ml étaient ceux dont le pronostic était le meilleur avec un taux d'extraction positif de 75% (50).

Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter est la première cause génétique d'infertilité chez l'homme, présente chez 3 % des hommes infertiles (51) et 11% des patients azoospermiques (52,53). Dans 85% des cas, le syndrome de Klinefelter est dit non mosaïque (caryotype 47,XXY) et

dans 15% des cas, le syndrome de Klinefelter est dit mosaïque (46, XY/47, XXY).

Comparativement aux données de la littérature notre étude à l'avantage d'un effectif relativement important de patients présentant un syndrome de Klinefelter (84 patients). Au sein de cette population, nos données retrouvent un taux de recueil de spermatozoïdes de 42% ce qui est similaire aux études retrouvées.

En effet, malgré un faible effectif, (12 patients) Friedler et al. (54) ont retrouvé un taux d'extraction positif de spermatozoïdes de 42% chez les patients avec un syndrome de Klinefelter non mosaïque. En combinant leurs données avec celles d'autres séries de la littérature (4,10,55), les auteurs ont montré que le taux de succès de TESE était de 56% pour cette population de Klinefelter non mosaïque.

En 2010, d'après une revue de la littérature basée sur 13 articles et représentant un total de 373 patients Klinefelter avec une azoospermie, le taux d'extraction positif de spermatozoïde était de 44% (56). Ce taux est donc à peu près similaire au taux de recueil des autres cas d'azoospermie par trouble de la spermatogénèse (ANO).

Certaines études ont suggérées que l'âge (57) et le volume testiculaire seraient des facteurs pronostics d'extraction positive de spermatozoïdes chez les patients Klinefelter. Une étude plus récente n'a cependant pas retrouvé de corrélation entre ces paramètres cliniques et le taux d'extraction de spermatozoïdes (58).

Ces conclusions divergentes sont probablement liées à un manque important de puissance puisque les effectifs de ces études sont relativement restreints, s'étendant de 20 à 51 patients.

Une étude prospective en cours à l'HFME et dont les résultats préliminaires ont été publiés en 2015, compare le taux d'extraction de spermatozoïdes chez des patients présentant un syndrome de Klinefelter non mosaïque en fonction de l'âge. Le taux global d'extraction était de 56,1%, 52% dans le groupe jeunes patients (15-23 ans) et 62,5 % dans le groupe adulte (> 23 ans) (59).

La microdéletion du chromosome Y

La microdéletion du chromosome Y est la deuxième cause génétique d'infertilité masculine après le syndrome de Klinefelter (60). Elle est présente chez 6-8 % des hommes avec une oligospermie sévère et 3-15% des hommes avec une azoospermie (61). La recherche par biologie moléculaire de microdéletion de chromosome Y est maintenant

largement proposée aux hommes infertiles présentant une azoospermie ou oligospermie sévère.

La localisation de la microdélétion est importante pour le pronostic de la TESE. En effet les microdélétions de la région AZFa ou AZFb sont de très mauvais pronostics quant aux chances de retrouver des spermatozoïdes à la TESE puisque liés à l'absence de spermatozoïdes matures. Heureusement, la microdélétion AZFc est la microdélétion la plus fréquemment retrouvée (60% des microdélétion du chromosome Y), une extraction positive de spermatozoïde à la biopsie étant alors possible dans environ 50% des cas (62).

Dans l'étude de Cetinkaya et al. (9) la TESE était positive pour 1 patient sur les 9 ayant présenté une microdélétion du chromosome Y.

Dans notre étude seulement 5 patients sur 238 patients ANO présentaient une microdélétion AZFc et aucun patient ne présentait de microdélétion AZFa ou AZFb. Une extraction positive de spermatozoïde a été obtenue pour seulement 1 patient (soit 20%). Même si le faible effectif permet difficilement de porter une conclusion, la présence d'une microdélétion du chromosome Y semble être de mauvais pronostic quant aux chances d'extraction positive à la TESE.

Résultat anatomopathologique de la biopsie testiculaire

De nombreuses études ont démontrées une relation entre le résultat anatomopathologique de la biopsie testiculaire et le recueil de spermatozoïdes (4,14,63). Le résultat histologique semble être le facteur prédictif le plus efficace du succès de la TESE (64). Cependant, son utilisation en pratique quotidienne est limitée. En effet, la réalisation d'une biopsie testiculaire à visée uniquement diagnostic reste controversée car il s'agit d'un geste invasif pouvant entraîner des complications telles qu'un remaniement inflammatoire du tissu testiculaire, un hématome, une fibrose du parenchyme ou encore une dévascularisation permanent du testicule (8,31,33). De plus, cela ne permet pas d'affirmer la présence ou non de spermatozoïdes ailleurs dans le tissu testiculaire de fait du phénomène de spermatogénèse focale.

Nos données montrent que la présence d'un SCO syndrome est de mauvais pronostic puisque le taux de recueil de spermatozoïdes à la TESE était de 29,3%. Dans la littérature, nous retrouvons un taux d'extraction positive variant entre 4 et 51% pour les SCO

syndromes selon les études et les techniques d'extraction. 22.5% pour Tsujimura et al., 2002 (26), 27.6% pour Gul et al., 2013 (65), 33.9% pour Okada et al., 2002 (31), 23.6% pour Aydin et al., 2015 (44).

Par ailleurs, nous retrouvons un meilleur taux d'extraction positif, (63,6%) chez les patients présentant une hypospermatogénèse à l'examen anatomopathologique. D'autres auteurs ont rapportés des taux de recueil encore plus élevés (80-100%) (8,66,67), confirmant le meilleur pronostic pour cette population particulière de patients présentant une ANO avec hypospermatogénèse à l'examen anatomopathologique.

Deux autres approches ont été discutées pour augmenter les chances de succès du prélèvement testiculaire de spermatozoïdes chez les patients ANO.

Premièrement, la réalisation d'une deuxième tentative de TESE pourrait être proposée. En effet du fait de l'existence d'une spermatogénèse focale, les chances de succès d'une deuxième tentative ne sont pas nulles. Nous retrouvons dans la littérature un taux de recueil pour la deuxième tentative d'environ 25% après une première tentative négative (68–70).

Deuxièmement, quelques études ont démontré l'intérêt de l'instauration d'un traitement hormonal chez les patients présentant une ANO soit avant la réalisation d'une première TESE soit avant la réalisation d'une deuxième tentative de TESE si la première était négative afin d'augmenter les chances de succès de la TESE (69,71–73).

Les études étudiant les effets de traitements visant à stimuler la spermatogénèse par les gondotrophines, les anti-oestrogènes ou les anti-aromatases ne sont pas concordantes. Celles donnant des résultats positifs semblent s'adresser à de populations sélectionnées de patients présentant des concentrations circulantes de FSH peu élevées (72). Celles s'adressant à des populations non sélectionnées ne semblent pas donner de résultats probant (63). Il persiste une incertitude sur l'effet de tel traitement et une étude évaluant l'intérêt du citrate de Clomiphène versus placebo chez les patients atteints d'ANO mériterait d'être conduite de manière rigoureuse, en double aveugle, versus placebo et de manière multicentrique pour inclure suffisamment de patient.

Issue de la TESE combinée à l'ICSI

Dans l'ensemble de notre population de patients le taux de grossesses toutes issues confondues obtenu par transfert frais était de 30,6%. Ce taux était de 28,6% en prenant en compte uniquement les grossesses évolutives (c'est à dire les naissances et les grossesses en cours).

Nous constatons que le taux de grossesses évolutives est comparable entre les patients présentant une ANO et ceux présentant une AO (28,6% contre 26,7% ; p-value 0,70). Ces chiffres sont concordants avec les données issues des études de Karacan et al. 2013 (74) ou encore de Kanto et al en 2008 (75).

Certains auteurs ont cependant démontré un taux de succès moindre en terme de résultats en TESE-ICSI chez les patient ANO avec troubles de la spermatogénèse par rapport au patients présentant une spermatogénèse normale ou une hypospermatogénèse (76–79).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le taux de grossesses évolutives chez les patients ANO et AO après ICSI utilisant des spermatozoïdes frais ou congelés (34,4% versus 26,2%, p-value 0,14).

Ces résultats sont encourageant en les comparants à deux études précédemment réalisées à l'HFME. En effet, le Dr Plotton en 2006 avait constaté un taux de grossesse significativement plus faible avec l'utilisation de spermatozoïdes congelé par rapport aux spermatozoïdes frais (16,4 % vs 31,5 %). Le Dr Brosse en 2010 avait montré un taux de grossesse de 16,7% avec l'utilisation de spermatozoïdes congelés contre 23,1% avec l'utilisation de spermatozoïdes frais.

Ghamen et al., 2005 (80) comparait les issues d'ICSI utilisant des spermatozoïdes testiculaires frais ou congelés dans le cas d'AO (n=48, 100% de TESE positive) et ANO (n=42, 61% de TESE positive). Le taux de grossesses n'était pas significativement différent selon que des spermatozoïdes frais ou congelés étaient utilisés dans les deux groupes étudiés.

La méta-analyse de Nicopoulos et al., 2004 (77), a étudié l'effet de la cryoconservation des spermatozoïdes obtenus par biopsie testiculaire sur 1476 cycles de stimulation et 1377 transferts d'embryons. Ce large effectif permettait aux auteurs de conclure à l'absence de

différence significative entre le taux de fécondation, le taux de grossesse ou le taux de fausse couche spontanée après ICSI utilisant des spermatozoïdes frais ou congelés. Ceci a été confirmé par d'autres données (75,81).

Certaines équipes avec des effectifs comparables ont cependant démontré de meilleurs résultats en terme de taux de fécondation et de taux de grossesse avec l'utilisation de spermatozoïdes frais par rapport à l'utilisation de spermatozoïdes congelés (74,82).

Cette discordance de résultats s'explique probablement par des techniques d'extraction et de congélation des spermatozoïdes différentes en fonction des équipes.

CONCLUSION

La prise en charge des couples infertiles dont l'homme présente une azoospermie ou une cryptozoospermie est complexe. Elle nécessite une étroite collaboration entre différents spécialistes : gynécologues, andrologues, urologues et biologistes de la reproduction.

Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique au sein du service de procréation médicale assistée de l'Hôpital Femme Mère Enfant de Bron ayant pour objectif d'évaluer le résultat des TESE chez les patients présentant une azoospermie (ou cryptozoospermie) obstructive ou non-obstructive. L'objectif principal de ce travail était de déterminer des facteurs prédictifs d'une extraction positive de spermatozoïdes en TESE (notamment chez les patients présentant une ANO). L'objectif secondaire était d'analyser les facteurs de succès d'une prise en charge en procréation médicale assistée en termes de taux de grossesses.

Nous avons retrouvé un taux d'extraction positif de 63% dans notre population de patients. Ce taux était de 100 % chez les patients présentant une azoospermie obstructive pure et de 44% chez ceux présentant une azoospermie non obstructive.

Chez les patients présentant une azoospermie non obstructive, ni la FSH, ni l'inhibine B, ni le volume testiculaire se sont avérés être des facteurs prédictifs pertinents de la réussite d'une biopsie testiculaire. Dans la littérature les données sont contradictoires, le consensus actuel semble être qu'aucun de ces paramètres, FSH, Inhibine B et volume testiculaire, ne peuvent prédire de manière fiable la réussite ou l'échec d'une TESE particulièrement pour les patients ayant une azoospermie non obstructive.

Nous avons montré que les chances de succès de la biopsie testiculaire semblent meilleures chez les patients présentant un antécédent de cryptorchidie par rapport aux patients présentant une autre étiologie responsable de l'azoospermie non-obstructive (recueil positif dans 64% des cas). Ces résultats sont concordant avec les données retrouvées dans la littérature.

D'après nos données, le résultat de l'examen anatomopathologique du prélèvement testiculaire semble être un bon facteur pronostic d'extraction de spermatozoïdes en TESE.

En effet les chances de succès de la TESE sont nettement moindres en cas de Sertoli cell only syndrome (29,3%) par rapport aux chances de succès en cas d'hypospermatogénèse (63,6%).

Nous avons montré un taux de grossesse évolutive de 28,6%. Nous n'avons pas mis en évidence un taux de grossesse significativement meilleur en cas d'AO par rapport à l'ANO (26,7% et 28,6% respectivement), ou encore en cas d'utilisation de spermatozoïdes frais ou de spermatozoïdes congelés (34,4% et 26,2% respectivement).

Dans notre étude nous n'avons pas pu mettre en évidence facteurs biologiques ou cliniques prédictifs d'une extraction positive de spermatozoïdes. Il semblerait pertinent de s'intéresser aux moyens dont nous disposons pour augmenter les chances de succès de l'extraction de spermatozoïdes chez les patients présentant une ANO. La réalisation d'une seconde biopsie testiculaire après une première négative ou encore l'instauration d'un traitement hormonal adapté les mois précédents la biopsie testiculaire sont deux possibilités qui peuvent se discuter.

Le Président de jury,

Nom et Prénom *P. LEJEUNE Marie*

Signature

VU,

Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon Sud Charles Mérieux

Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le *20/02/2017*

REFERENCES

1. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* juill 1989;142(1):62-5.
2. Craft I, Bennett V, Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa. *Lancet Lond Engl.* 2 oct 1993;342(8875):864.
3. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 1995;10(6):1457-60.
4. Tournaye H. Use of testicular sperm for the treatment of male infertility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* déc 1997;11(4):753-62.
5. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update.* déc 2007;13(6):539-49.
6. Chan PT, Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia. *Curr Opin Urol.* nov 2000;10(6):617-24.
7. Vicari E, Grazioso C, Burrello N, Cannizzaro M, D'Agata R, Calogero AE. Epididymal and testicular sperm retrieval in azoospermic patients and the outcome of intracytoplasmic sperm injection in relation to the etiology of azoospermia. *Fertil Steril.* janv 2001;75(1):215-6.
8. Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *J Urol.* avr 2007;177(4):1447-9.
9. Cetinkaya M, Onem K, Zorba OU, Ozkara H, Alici B. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. *Urol J.* 2015;12(6):2436-43.
10. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, et al. Births after Intracytoplasmic Injection of Sperm Obtained by Testicular Extraction from Men with Nonmosaic Klinefelter's Syndrome. *N Engl J Med.* 26 févr 1998;338(9):588-90.
11. Raman JD, Schlegel PN. Testicular Sperm Extraction with Intracytoplasmic Sperm Injection is Successful for the Treatment of Nonobstructive Azoospermia Associated with Cryptorchidism. *J Urol.* oct 2003;170(4):1287-90.
12. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol.* nov 2004;172(5 Pt 1):1944-7.

13. Ziaee SA, Ezzatnegad M, Nowroozi M, Jamshidian H, Abdi H, Hosseini Moghaddam SMM. Prediction of successful sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *Urol J*. 2006;3(2):92-96.
14. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl*. oct 2001;24(5):306-310.
15. Hibi H, Ohori T, Yamada Y, Honda N, Asada Y. Probability of sperm recovery in non-obstructive azoospermic patients presenting with testes volume less than 10 ml/FSH level exceeding 20 mIU/ml. *Arch Androl*. juin 2005;51(3):225-31.
16. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, et al. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol*. 2006;38(3-4):629-35.
17. Carpi A, Sabanegh E, Mechanick J. Controversies in the management of nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. avr 2009;91(4):963-70.
18. Souza C a. B, Cunha Filho JS, Santos D, Gratão A, Freitas FM, Passos EP. Predictive factors for motile sperm recovery using testicular biopsy in nonobstructive azoospermic patients. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(1):53-7.
19. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2000;15(3):653-6.
20. Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*. 1 août 2015;30(8):1790-6.
21. Rosenlund B, Westlander G, Wood M, Lundin K, Reismer E, Hillensjö T. Sperm retrieval and fertilization in repeated percutaneous epididymal sperm aspiration. *Hum Reprod Oxf Engl*. oct 1998;13(10):2805-7.
22. Silber SJ, Steirteghem ACV, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod*. 1 janv 1995;10(1):148-52.
23. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Steirteghem AC van. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod*. 1 nov 1997;12(11):2422-8.
24. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Soffer Y, Komarovsky D, Ron-El R. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 1997;12(7):1488-93.

25. Verheyen G, De Croo I, Tournaye H, Pletincx I, Devroey P, van Steirteghem AC. Comparison of four mechanical methods to retrieve spermatozoa from testicular tissue. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 1995;10(11):2956-9.
26. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2002;17(11):2924-9.
27. Gil-Salom M, Mínguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohí J, Pellicer A. Efficacy of intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 1995;10(12):3166-70.
28. Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben Yosef D, Gamzu R, Paz G, et al. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia--is it necessary? *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 1998;13(11):3081-5.
29. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2005;90(11):6263-7.
30. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1 janv 1999;14(1):131-5.
31. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, et al. Conventional Versus Microdissection Testicular Sperm Extraction for Nonobstructive Azoospermia. *J Urol.* 1 sept 2002;168(3):1063-7.
32. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod.* 1 août 1997;12(8):1688-92.
33. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* août 2009;92(2):590-3.
34. Chen S-C, Hsieh J-T, Yu H-J, Chang H-C. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 8 sept 2010;8:108.
35. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1996;81(9):3341-5.
36. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 1996;81(4):1321-5.
37. Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. *Fertil Steril.* août 2000;74(2):234-8.

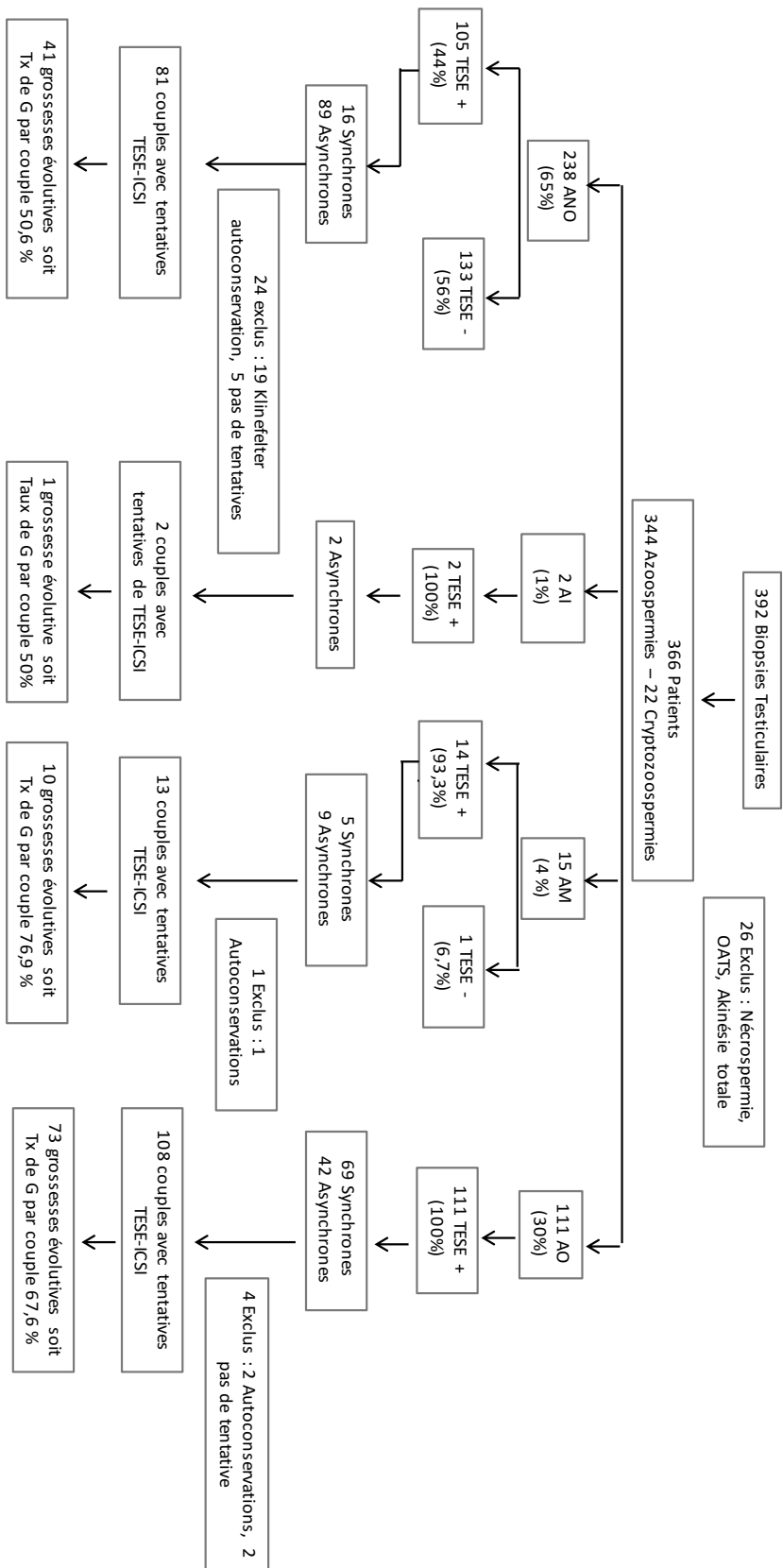
38. Vernaeve V, Tournaye H, Schiettecatte J, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2002;17(4):971-6.
39. von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1999;84(7):2496-501.
40. Ballescá JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fábregues F, de Osaba MJ, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2000;15(8):1734-8.
41. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1998;83(9):3110-4.
42. Nagata Y, Fujita K, Banzai J, Kojima Y, Kasima K, Suzuki M, et al. Seminal plasma inhibin-B level is a useful predictor of the success of conventional testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2005;31(5):384-8.
43. Bohring C, Krause W. Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenic failure. *Andrologia.* mai 1999;31(3):137-41.
44. Aydin T, Sofikerim M, Yucel B, Karadag M, Tokat F. Effects of testicular histopathology on sperm retrieval rates and ICSI results in non-obstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2015;35(8):829-31.
45. Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod.* 1 déc 2011;26(12):3215-21.
46. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res.* 2001;55(1):28-32.
47. Okuyama A, Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, Fujioka H, Kiyohara H, et al. Surgical management of undescended testis: retrospective study of potential fertility in 274 cases. *J Urol.* sept 1989;142(3):749-51.
48. Audry G. [Treatment of undescended testis: after what kind of evaluation? why? when? how?]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* oct 2001;11(3 Suppl):19-23.
49. Vernaeve V, Krikilion A, Verheyen G, Steirteghem AV, Devroey P, Tournaye H. Outcome of testicular sperm recovery and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia with a history of orchidopexy. *Hum Reprod.* 1 oct 2004;19(10):2307-12.

50. Marcelli F, Robin G, Lefebvre-Khalil V, Marchetti C, Lemaitre L, Mitchell V, et al. [Results of surgical testicular sperm extractions (TESE) in a population of azoospermic patients with a history of cryptorchidism based on a 10-year experience of 142 patients]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2008;18(10):657-62.
51. Guichaoua MR, Delafontaine D, Noël B, Luciani JM. [Male infertility of chromosomal origin]. *Contracept Fertil Sex* 1992. févr 1993;21(2):113-21.
52. Chiang HS, Wei HJ, Chen YT. Genetic screening for patients with azoospermia and severe oligo-asthenospermia. *Int J Androl*. 2000;23 Suppl 2:20-5.
53. Aksglaede L, Juul A. Therapy of endocrine disease: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 1 avr 2013;168(4):R67-76.
54. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod*. 1 déc 2001;16(12):2616-20.
55. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, Schenker JG, Safran A, Lewin A. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 1998;13(7):1887-92.
56. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2010;25(3):588-97.
57. Madgar I, Dor J, Weissenberg R, Raviv G, Menashe Y, Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril*. juin 2002;77(6):1167-9.
58. Koga M, Tsujimura A, Takeyama M, Kiuchi H, Takao T, Miyagawa Y, et al. Clinical comparison of successful and failed microdissection testicular sperm extraction in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Urology*. août 2007;70(2):341-5.
59. Plotton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Brosse A, Benchaib M, Lornage J, et al. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2015;100(3):961-7.
60. Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. *Reprod Biomed Online*. févr 2008;16(2):289-303.
61. Glina S, Vieira M. Prognostic factors for sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Clinics*. févr 2013;68(Suppl 1):121.

62. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2003;18(8):1660-5.
63. Ramasamy R, Ricci JA, Leung RA, Schlegel PN. Successful repeat microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* mars 2011;185(3):1027-31.
64. Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Abdel Raheem T, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int.* mars 2013;111(3):492-9.
65. Gul U, Turunc T, Haydardedeoglu B, Yaycioglu O, Kuzgunbay B, Ozkardes H. Sperm retrieval and live birth rates in presumed Sertoli-cell-only syndrome in testis biopsy: a single centre experience. *Andrology.* janv 2013;1(1):47-51.
66. Meng MV, Cha I, Ljung BM, Turek PJ. Relationship between classic histological pattern and sperm findings on fine needle aspiration map in infertile men. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2000;15(9):1973-7.
67. Glina S, Soares JB, Antunes N, Galuppo AG, Paz LB, Wonchockier R. Testicular histopathological diagnosis as a predictive factor for retrieving spermatozoa for ICSI in non-obstructive azoospermic patients. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* août 2005;31(4):338-41.
68. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2002;17(9):2356-61.
69. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2012;27(2):331-9.
70. Haliloglu AH, Tangal S, Gulpinar O, Onal K, Pabuccu R. Should repeated TESE be performed following a failed TESE in men with Klinefelter Syndrome? *Andrology.* janv 2014;2(1):42-4.
71. Lejeune H, Lapoirie M, Brosse A, Cuzin B, Giscard d'Estaing S, Plotton I. [Medical optimisation of sperm retrieval in non obstructive azoospermia]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2014;42(9):640-3.
72. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int.* mars 2013;111(3 Pt B):E110-4.
73. Aydos K, Unlü C, Demirel LC, Evirgen O, Tolunay O. The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 mai 2003;108(1):54-8.

74. Karacan M, Alwaeely F, Erkan S, Çebi Z, Berberoğlugil M, Batukan M, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril.* oct 2013;100(4):975-80.
75. Kanto S, Sugawara J, Masuda H, Sasano H, Arai Y, Kyono K. Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients. *Fertil Steril.* nov 2008;90(5):2010.e5-2010.e7.
76. Vernaève V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* mars 2003;79(3):529-33.
77. Nicopoulos JDM, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JWA. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* sept 2004;82(3):691-701.
78. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, Giacchetta D, Colpi EM, Piatti E. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol Ital J Urol Nephrol.* juin 2005;57(2):99-107.
79. Esteves SC, Agarwal A. Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review. *Clin Sao Paulo Braz.* 2013;68 Suppl 1:141-50.
80. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim A-HA. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl.* févr 2005;28(1):16-21.
81. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 1999;14(7):1794-801.
82. Park Y-S, Lee S-H, Song SJ, Jun JH, Koong MK, Seo JT. Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* sept 2003;80(3):526-30.

Annexe 1 : Schéma de l'étude



Testicular Sperm Extraction in azoospermic patients: predictive factors of successful spermatozoa retrieval and results of intracytoplasmic sperm injection

BACKGROUND

Azoospermia, defined as the total absence of spermatozoa in the ejaculate, has a 1% prevalence in the adult male population and concerns 10 to 15% of infertile males.

Since 1992 the progress of Intracytoplasmic Sperm Injection and In Vitro Fertilization technics now allow successful pregnancies with a small number of spermatozoa. Testicular Sperm Extraction (TESE) for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for patients with obstructive azoospermia (1) and for those with non-obstructive azoospermia (2) has completely changed the prognosis of these patients allowing paternity with their own gametes. The combination of these technics are therefore widely proposed in this population of patients, before sperm donation or adoption.

We evaluated the results of Testicular Sperm Extraction among patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. The main objective of this study was to identify predictive factors (clinical, biological, etiological and histological parameters) of a successful testicular sperm extraction.

Secondary objectives were to describe the population of patients for whom spermatocytes were collected depending on the etiology of azoospermia and to analyze the determining factors of a successful assisted medical procreation in terms of pregnancy rates.

METHODS

Study design

This monocentric, observational, retrospective study describes a population of patients with azoospermia or cryptozoospermia managed by the department of medical reproduction at the “Hopital Femme Mère Enfant” of Bron (Lyon, France), for couple infertility or fertility preservation, between January 2009 and December 2015.

Data collection and management

A list of all the patients having consulted for azoospermia or cryptozoospermia in the department of medical reproduction was obtained from a computerized database. All the medical and biological data were collected by a unique investigator from this database.

Study population

Patients having consulted for couple infertility or fertility preservation, presenting with azoospermia defined as the total absence of spermatozoa in the ejaculate or with cryptozoospermia defined as the presence of a few spermatozoa after high speed centrifugation and for whom a testicular biopsy for sperm extraction was performed were included. Patient with obstructive or non-obstructive azoospermia were included, all etiology considered.

Patients with severe oligo-astheno-téatospermia, necrospermia or total akinesia were excluded.

Patients with Klinefelter syndrome followed for the ongoing FERTIPRESERV study and those having a testicular biopsy for sperm autoconservation before cancer treatment were excluded from the statistical analysis concerning intra cytoplasmic sperm injection and pregnancy rates.

Data collection

Physical examination and medical history were performed for all patients by one of the two senior andrologist. Results from hormonal, genetic, spermologic and ultra sonographic exams were gathered for all patients. Azoospermia and cryptozoospermia were assessed after two semen sample at a three months interval. Genetic analysis consisted in a

karyotype, a search for Y chromosome microdeletion and CFTR gene mutation of cystic fibrosis. Distinction between obstructive and non-obstructive azoospermia was made after clinical, biological and histopathological results and ultrasonography data.

Patients were divided into four sub groups :

- Non-obstructive azoospermia for patients with isolated spermatogenic failure
- Obstructive azoospermia for patients with isolated obstruction of the seminal tracts
- Mixt azoospermia for patients with spermatogenic failure and obstruction of the seminal tracts
- Unexplained azoospermia for patient without spermatogenic failure or obstruction of the seminal tracts

Results of pregnancy rate after Testicular biopsy and Intra Cytoplasmic Sperm Injection were collected until October 2016.

Testicular biopsy

All patients undertook an “open testicular biopsy” after general anesthesia or rachianesthesia. The TESE procedure was performed either before any intervention in the female partner (asynchronized), and combined with sperm cryoconservation whenever sperm retrieval was achieved, or on the day of ovum retrieval in the female partner (synchronized). All the testicular biopsies were managed by specialized biologists of the assisted medical procreation department. Histological analysis characterized the spermatogenic disorder.

Oocyte and Intra Cytoplasmic Sperm Injection

In couples for whom testicular sperm were retrieved and frozen, or in couples undergoing a combined TESE-ICSI procedure, female partners underwent ovarian stimulation using recombinant FSH associated with an GnRH agonist or antagonist. Based on a consensual team decision, embryos were either transferred early (day 2 to 3) or lately (day 5 to 6). Supernumerary embryos of sufficient quality were cryopreserved for a later use.

Pregnancy

“Pregnancy” was defined by a plasma β -HCG dosage at day 16 after oocyte retrieval superior to laboratory defined positive threshold. “Clinical pregnancy” was defined by the presence of at least one gestational sac and an embryo with cardiac activity at 7 or more amenorrhea weeks. “Ongoing pregnancy” groups pregnancies which conducted to child birth and clinical pregnancies.

Statistical analysis

The entire dataset was contained in a dedicated digital spreadsheet (Microsoft Excel 2011 V14.0.0). Continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR) and categorical variables as counts and percentages. Student’s *t*-test or the Wilcoxon test (when required) was used to compare continuous variables. The chi-square test was used to compare categorical variables. Fischer exact test was used for small size samples. All tests were two-tailed, and a *p*-value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were pre-specified in the protocol.

Statistical analysis was performed using R software version 0.99.903 (R Core Team 2016, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and online software Biostat TGV (<https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>).

RESULTS

Population

392 patients undertook a testicular biopsy and 366 were included in the analysis. 344 patients had an azoospermia confirmed after thorough research by centrifugation and 22 patients had a cryptozoospermia (annex 1).

Average age was $33 \pm 6,4$ years and average testicular volume was $10,9 \pm 5$ ml.

Non obstructive azoospermia was found for 240 patients (65,6%) out of which 238 had a spermatogenic failure and 2 a normal spermatogenesis (qualified as unexplained azoospermia).

Obstructive azoospermia represented 126 patients (34,4%) and 15 of these patients had a spermatogenic failure associated with an obstruction (mixt etiology).

Biological and clinical features

Average FSH level differed significantly between the group obstructive azoospermia and non-obstructive azoospermia (respectively 5,2 UI/l and 27,5 UI/l ; p-value<0,001).

Average Inhibin B levels were significantly lower in the non-obstructive azoospermia group compared to the obstructive azoospermia group (respectively 32 ng/L vs 155,4 ng/L ; p-value<0,001).

Average testicular volume was significantly lower in the non-obstructive azoospermia group compared to the obstructive azoospermia group (7,5ml vs 17,4 ml ; p-value<0,001).

Testosterone levels were significantly lower in the non-obstructive azoospermia group compared to the obstructive azoospermia group (2,7 ng/ml vs 3,1 ng/ml ; p-value = 0,02) (table 1).

Table 1: characteristic of the population

Population, average +/- SD or n(%)	Total n=366	OA pure n=111	NOA pure n=238	Mixt n=15	Unexplained Azoospermia n=2
Age	33 +/- 6,4	35,6 +/- 6,5	31,4 +/- 8,6	32,6 +/- 8	43 +/- 2,8
BMI (Kg/m2)	25 +/- 3,8	25 +/- 4,1	25 +/- 4	25,9 +/- 3,3	26
Testicular volume (mL)	10,9 +/- 5	17,4 +/- 4,5	7,5 +/- 4,5	12,5 +/- 4,4	20 +/- 6,7
FSH (UI/l)	20,3 +/- 7,8	5,2 +/- 3,3	27,5 +/- 18,3	11,3 +/- 6,5	9,9 +/- 3,3
Inhibin B (ng/L)	68,7 +/- 55,9	155,4 +/- 75,7	32 +/- 44	65,1 +/- 66,3	102 +/- 37,4
Biodisponible testosterone (ng/ml)	2,8 +/- 1,4	3,1 +/- 1,5	2,7 +/- 1,8	2,6 +/- 0,78	2,6 +/- 1,6
Spermogramme					
Azoospermia	344	107	223	12	2
Cryptozoospermia	22	4	15	3	-
Etiologie					
Bilateral Absence of vas deferens	48	41 (37,8 %)	-	7 (46,7 %)	-
Epididymitis or infection history	32	29 (26,1 %)	-	3 (20 %)	-
Medullary pathology	7	7 (6,3 %)	-	-	-
Vasectomy	5	5 (4,5 %)	-	-	-
Unilatéral absence of vas deferens	5	5 (4,5 %)	-	-	-
Idiopathic	111	17 (15,3 %)	91(38,2 %)	1 (6,7 %)	2 (100 %)
Cryptorchidism	37	-	36 (15,1 %)	1 (6,7 %)	-
Klinefelter syndrome	84	-	84 (35,3 %)	-	-
AZFc	5	-	5 (2,1 %)	-	-
History of cancer or chemotherapy treatment	20	1 (0,9 %)	18 (7,6 %)	1 (6,7 %)	-
Lymph node dissection	2	1 (0,9 %)	-	1 (6,7 %)	-
Urologic surgery	5	4 (3,6 %)	-	1 (6,7 %)	-
Chromosomal abnormality	5	1 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-	-

Sperm extraction

Spermatozoa were extracted for 232 patients (63%) who had a testicular biopsy.

Of the 238 patients with non-obstructive azoospermia and spermatogenic failure sperm extraction was positive for 44% (105 patients). Sperm extraction was positive for all patients with obstructive and unexplained azoospermia and for 93,3% of mixt etiology azoospermia (14/15 patients) (annex 1).

Prognostic factors of a positive sperm extraction after a TESE

FSH levels were significantly lower in the positive sperm extraction group compared to the negative sperm extraction group (respectively 15,9 UI/l vs 27,6 UI/l ; $p < 0,0001$).

Higher Inhibin B levels and higher average testicular volumes were found in the positive sperm extraction group (respectively 91,7ng/L vs 31,8ng/L ; $p < 0,001$ and 12,7ml vs 7,4ml ; $p < 0,001$).

Sperm extraction was positive for 64 % (23/36) of cryptorchid patients, 42% (35/84) of Klinefelter patients, 20% (1/5) of AZFc microdeletion patients, 41% (37/91) of idiopathic etiology.

Sperm extraction was positive for 63,6% (49/77) of hypospermatogenesis patients, for 29,3% (27/92) of Sertoli Cells Only syndrome patients and for 40% (2/5) of maturation arrest patients (Table 2).

Table 2: Characteristic of NOA patients

	n (%)	TESE + (n=105)	TESE - (n=133)	p-value
Etiology				
Cryptorchidism	23 (64%)	13 (36%)	13 (36%)	0,014
Klinefelter syndrome	35 (42%)	49 (58%)	49 (58%)	0,44
AZFc	1 (20%)	4 (80%)	4 (80%)	0,38
History of cancer without chemotherapy treatment	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	1
History of cancer with chemotherapy	4 (33,3%)	8 (66,7%)	8 (66,7%)	0,55
Idiopathic	37 (40,7%)	54 (59,3%)	54 (59,3%)	0,21
Biology				
FSH (UI/mL)†	27,3	27,7	27,7	0,63
Inhibin B (ng/L)‡	32,3	31,68	31,68	0,54
Clinical feature				
Testicular volume (mL)~	7,7	7,3	7,3	0,12
Histology				
Hypospermatogenesis	49 (63,6%)	28 (36,4%)	28 (36,4%)	< 0,001
Sertoli Cell Only syndrom	27 (29,3%)	65 (70,7%)	65 (70,7%)	< 0,001
Maturation arrest	2 (40%)	3 (60%)	3 (60%)	
Atrophy	4 (30,8%)	9 (69,2%)	9 (69,2%)	
Testicular biopsy unspecific	1 (20%)	3 (80%)	3 (80%)	

† n=232 ; ‡ n=227 ; ~ n=214

Testicular sperm extraction and intra cytoplasmic sperm injection

An ongoing pregnancy was possible for 28,6% (40/140) of non-obstructive azoospermia group, 26,7% (55/206) of the obstructive azoospermia group, 38% (8/21) in the mixt azoospermia group and 50% (1/2) in the unexplained azoospermia group (Table 3).

Out of the 90 attempts of transfer with fresh spermatozoa in the positive TESE population, 32 pregnancies all outcomes considered (35,6%) were obtained.

Ongoing pregnancy after fresh transfer with fresh spermatozoa was 34,4% (31/90) and 26,2% (73/279) for fresh transfer with cryoconserved spermatozoa.

In the non-obstructive azoospermia population, ongoing pregnancy was obtained by fresh transfer with fresh spermatozoa for 37,5% (6/16) patients. This rate was 33,3% (13/69) in the obstructive azoospermia population.

Ongoing pregnancies after fresh transfer of cryoconserved spermatozoa was 27,4% (34/124) among the non-obstructive azoospermia group and 23,4% (32/137) in the obstructive azoospermia patients (Table 4).

Table 3: Pregnancy rate according to the etiology of azoospermia

	NOA n=105			OA n=111			Mixt Azoospermia n=13			Unexplained Azoospermia n=2
	Synchrone	Asynchron	Async +Sync	Synchrone	Asynchrone	Async +Sync	Synchrone	Asynchrone	Async + Sync	Asynchrone
Number puncture	31	110	141	142	65	207	9	13	22	2
Number frozen embryo transfer (FET)	0	9	9	26	7	33	0	3	3	0
Number fresh transfer (FT)	31	109	140	142	64	206	9	12	21	2
No attemp	0	5	5	0	2	2	0	1	1	1
Fresh Transfer										
Birth	7	28	35	34	14	48	3	3	6	1
Ongoing pregnangy	0	5	5	5	2	7	0	2	2	0
Miscarriage	1	1	2	1	3	4	0	0	0	0
Late miscarriage	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Ectopic pregnancy	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
Frozen embryos transfer										
Birth	0	1	1	8	4	12	0	1	1	0
Ongoing pregnangy	0	0	0	3	0	3	0	1	1	0
Miscarriage	0	1	1	2	0	2	0	0	0	0
Late miscarriage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ectopic pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy rate (PR)										
PR AOC obtained with FT/FT	25,8%	33,0%	31,4%	28,9%	29,7%	29,1%	33,3%	41,7%	38,0%	50,0%
PR OP obtained with FT/FT	22,6%	30,3%	28,6%	27,5%	25,0%	26,7%	33,3%	41,7%	38,0%	50,0%
PR AOC obtained with FET/FET	-	22,2%	22,2%	50,0%	57,1%	51,5%	0,0%	66,6%	66,6%	-
T PR OP obtained with FET/FET	-	11,1%	11,1%	42,3%	57,1%	45,5%	0,0%	66,6%	66,6%	-
PR AOC obtained with (FT+FET)/puncture	25,8%	34,5%	32,6%	38,0%	35,4%	37,2%	33,3%	53,8%	45,4%	50,0%
PR OP obtained with (FT+FET)/puncture	22,6%	30,9%	29,1%	35,2%	30,8%	33,8%	33,3%	53,8%	45,4%	50,0%

AOC : all outcomes considered ; OP : ongoing pregnancy

Table 4 : TESE-ICSI results fresh spermatozoa versus cryoconserved spermatozoa

	NOA n=105	AO n=111	Mixte n=13	AI n=2	Total n=231
Number of transfer with fresh spermatozoa	16	69	5	0	90
Number of transfer with Cryoconserved spermatozoa	124	137	16	2	279
Fresh Transfer frais with fresh spermatozoa					
Pregnancy	6	22	2	-	30
Ongoing pregnancy	-	1	-	-	1
Miscarriage	-	1	-	-	1
Ectopic pregnancy	-	-	-	-	-
Fresh Transfer with cryoconserved spermatozoa					
Pregnancy	29	26	4	1	60
Ongoing pregnancy	5	6	2	-	13
Miscarriage	3	3	-	-	6
Ectopic pregnancy	1	1	-	-	2
Pregnancy rate all outcomes considered					
Fresh spermatozoa	37,5%	34,8%	40,0%	-	36,5%
Cryoconserved spermatozoa	30,6%	26,3%	37,5%	50,0%	29,0%
Ongoing pregnancy rate					
Fresh spermatozoa	37,5%	33,3%	40,0%	-	34,4%
Cryoconserved spermatozoa	27,4%	23,4%	37,5%	50,0%	26,2%

Among the non-obstructive azoospermia population, the pregnancies all outcomes considered rate was 51% for the patients with hypospermatogenesis and 26% for the patients with Sertoli Cells Only Syndrome (Table 5).

Table 5: Pregnancy rate according the histopathology results in NOA patients

Histopathology	n	Positive TESE n (%)	Pregnancy rate n (%)	Number of birth
Maturation arrest	5	2 (40,0%)	0	0
Hypospermatogenesis	77	49 (63,6%)	25(51%)	19
Sertoli Cells Only Syndrome	92	27 (29,3%)	7 (26%)	6
Atrophy	13	4 (30,8%)	1	1
Missing data	47	22 (46,8%)	14	11
Testicular biopsy unspecific	4	1 (20,0%)	0	0

DISCUSSION

This retrospective study included a large population of azoospermic patients and showed that among the non-obstructive azoospermia population, a history of cryptorchidism and the histopathological results were good predictive factors of a successful testicular sperm extraction. Our data does not suggest that any clinical or biological feature can be used to predict the success of testicular sperm extraction.

Our population was similar in terms of age and azoospermia etiology with that of other studies. Nonetheless, we identified a population of patients with obstructive azoospermia associated with a spermatogenesis impairment and a population with a normal spermatogenesis but without any obstruction identified.

We suggest that the usual classification of obstructive and non-obstructive azoospermia could be completed by a “mixt” and an “unexplained” etiology.

To our knowledge, these two distinct populations have not been described yet.

Success of sperm extraction depending on azoospermia etiology

Our data showed that testicular sperm extraction in obstructive azoospermia patients is always a success. On the contrary, sperm retrieval was possible for less than half of the non-obstructive azoospermia patients. Numerous studies report comparable sperm extraction rates (3–8).

For the mixt and unexplained azoospermia population, our data suggest a high rate of success of testicular sperm extraction, although our population might be too small to draw broader conclusions.

Biological and clinical features

In the population of patients presenting with a non-obstructive azoospermia, there was no significant differences in terms of FSH, Inhibin B or testosterone levels or in the testicular volume between the positive and negative testicular sperm extraction groups.

These biological and clinical features do not seem to be good predictive factors of sperm extraction success.

The relationship between FSH levels and spermatogenesis isn't straightforward. In a retrospective study of 52 non-obstructive azoospermia patients, Tunc and al. (9) showed that FSH level was not a strong predictive factor of the presence of spermatozoa. On the other hand, in two different studies with similar methodology and a larger population, Ziaee SA and al. (10) and Cetinkaya and al. (11), showed that FSH levels could predict the presence of spermatozoa in patients undergoing one or more testicular biopsy.

From a population of 792 non-obstructive azoospermia patients who had a micro-testicular sperm extraction, Ramasamy and al. (12) showed that sperm retrieval was significantly higher for patients with FSH levels above 15 UI/L.

With a smaller population of 206 patients, the prospective study of Chen and al. (13) found that a FSH level above 19,4 UI/L, could predict a negative testicular sperm extraction. The same authors also showed that a normal FSH level could not guarantee the success of a testicular sperm extraction.

The contradictory results of these studies can be explained by the use of a micro-testicular sperm extraction technic allowing the identification of focal spermatogenesis zones and responsible for a positive extraction even in patients with high FSH levels.

Because of the production of Inhibin B by Sertoli cells, it has been proposed as a marker of spermatogenesis (14–16). Numerous studies have reported contradictory results (9–11,17–20). In the absence of any satisfactory explanation, the prognostic value of Inhibin B levels in positive sperm retrieval is actually inconclusive.

These various studies offer contradictory conclusions on the use of those biological or clinical features as predictive factors for sperm extraction. Inclusion and exclusion criteria, surgical extraction techniques and population sizes differ among these different studies and could be a sufficient explanation for the contradictory results.

In our study we considered all etiologies of non-obstructive azoospermia and the Klinefelter patients were probably more represented than in other studies. This population of patients usually have a marked spermatogenesis impairment. This could have been responsible of a bias explaining the absence of difference in the Inhibin B and FSH levels between the positive and negative testicular sperm extraction groups.

Accordingly, the actual consensus seems that none of the clinical or biological features can be routinely used to predict a negative or positive testicular sperm extraction, particularly in the non-obstructive azoospermia population (9,21,22).

Cryptorchidism

Among the non-obstructive azoospermia patients, our results show a higher positive sperm extraction rate for those with a history of cryptorchidism compared to those without. This positive extraction rate is notably higher for cryptorchidic patients when compared to the idiopathic etiology population.

Comparable results have been found in similar studies (23–25). The highest positive extraction rate was reached for unilateral cryptorchidic patients with testicular volume above 10 ml and a normal FSH level.

Results from the histopathological exam

Our data show that a Sertoli Cells Only syndrome is of bad prognostic value for sperm extraction with less than a third of positive sperm retrieval. This is consistent with other studies reporting rates never exceeding a half of positive extractions, depending on the techniques used (26–29).

Higher rates of positive sperm extraction were found for patients presenting with hypospermatogenesis and these rates were somewhat higher in other studies (80 to 100%) (30–32). Consistently, our data confirm the better prognosis for sperm retrieval among patients with hypospermatogenesis.

Result from the histopathological exam seems to be the best predictive factor for testicular sperm retrieval (33). Its routine use remains controversial considering potential side effects of this invasive technic (12,28,30). Moreover, because of focal spermatogenesis a negative biopsy may not exclude presence of spermatozoa in other parts of the testicular tissue.

Results of Intracytoplasmic Sperm Injection after testicular sperm extraction

Our results confirm similar findings suggesting the same rate of ongoing pregnancies after intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia and obstructive azoospermia populations (34,35).

The rate of ongoing pregnancies did not differ in the non-obstructive azoospermia or the obstructive azoospermia group when fresh or cryoconserved spermatozoa was used, which is consistent with larger population studies (35–38).

LIMITATIONS

Our assessment of the results of testicular sperm extraction among patients with obstructive and non-obstructive azoospermia was done retrospectively via medical records.

The population of patients with a mixt azoospermia and an unexplained azoospermia was relatively small. It appears difficult to draw strong conclusions for the data obtained from these two identified groups.

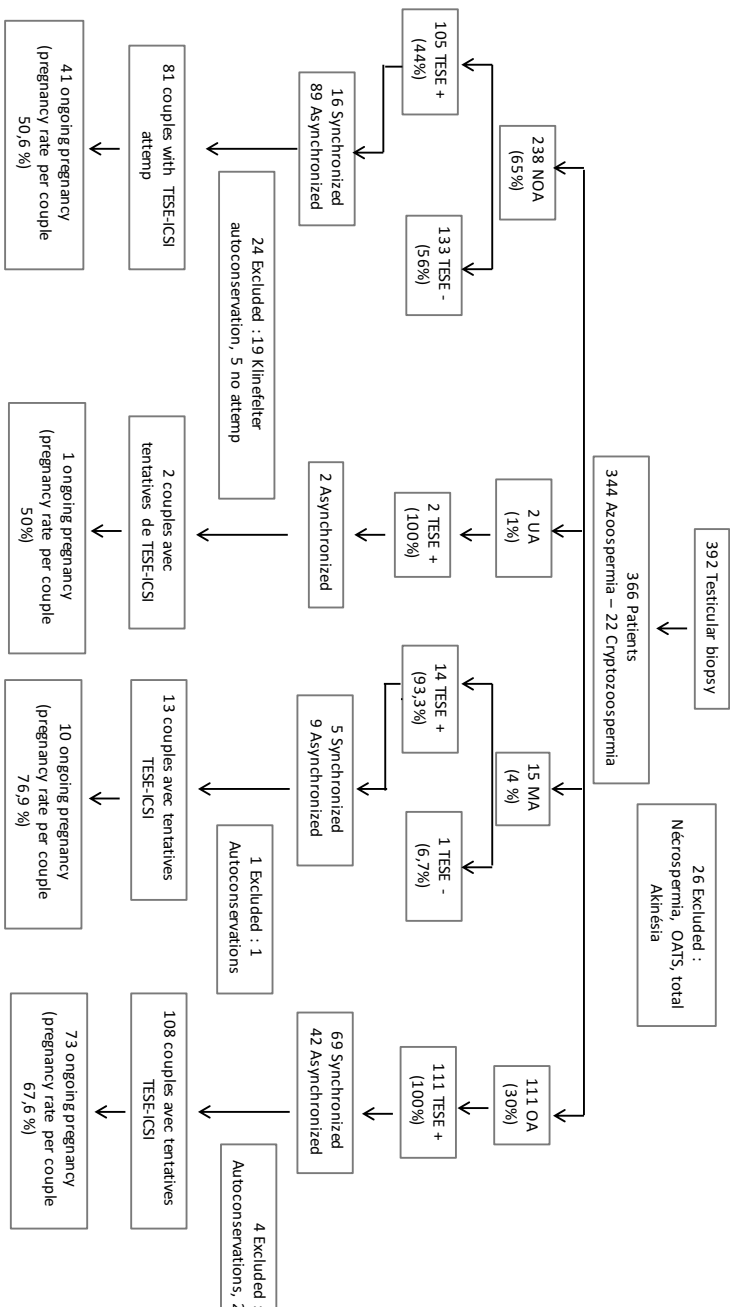
Due to broad inclusion criteria, Klinefelter patients might have been over represented compared to a real-life setting.

CONCLUSION

In the azoospermia population, hypospermatogenesis confirmed by histopathological examination is the best predictive factor of a positive testicular sperm extraction. In the non-obstructive azoospermia population, a history of

cryptorchidia is associated with a higher rate of positive testicular sperm extraction. FSH, Inhibin B levels and testicular volume are not related with a higher success rate of testicular sperm extraction in the non-obstructive azoospermia population. Considering our results among the non-obstructive azoospermia population it seems legitimate to question ourselves on how to increase testicular sperm extraction. A second testicular biopsy after a first negative or a specific hormonal therapy in the months preceding the testicular biopsy are feasible options that should be investigated.

ANNEX 1: study diagram



REFERENCES

1. Craft I, Bennett V, Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa. *Lancet Lond Engl.* 2 oct 1993;342(8875):864.
2. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 1995;10(6):1457-60.
3. Tournaye H. Use of testicular sperm for the treatment of male infertility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* déc 1997;11(4):753-62.
4. Chan PT, Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia. *Curr Opin Urol.* nov 2000;10(6):617-24.
5. Vicari E, Grazioso C, Burrello N, Cannizzaro M, D'Agata R, Calogero AE. Epididymal and testicular sperm retrieval in azospermic patients and the outcome of intracytoplasmic sperm injection in relation to the etiology of azoospermia. *Fertil Steril.* janv 2001;75(1):215-6.
6. Rosenlund B, Westlander G, Wood M, Lundin K, Reismer E, Hillensjö T. Sperm retrieval and fertilization in repeated percutaneous epididymal sperm aspiration. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 1998;13(10):2805-7.
7. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update.* déc 2007;13(6):539-49.
8. Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod.* 1 août 2015;30(8):1790-6.
9. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, et al. Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol.* 2006;38(3-4):629-35.
10. Ziaee SA, Ezzatnegad M, Nowroozi M, Jamshidian H, Abdi H, Hosseini Moghaddam SMM. Prediction of successful sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *Urol J.* 2006;3(2):92-6.
11. Cetinkaya M, Onem K, Zorba OU, Ozkara H, Alici B. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. *Urol J.* 2015;12(6):2436-43.
12. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect

- success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. août 2009;92(2):590-3.
13. Chen S-C, Hsieh J-T, Yu H-J, Chang H-C. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 8 sept 2010;8:108.
 14. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 1996;81(9):3341-5.
 15. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 1996;81(4):1321-5.
 16. Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. *Fertil Steril*. août 2000;74(2):234-8.
 17. Vernaev V, Tournaye H, Schiettecatte J, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 2002;17(4):971-6.
 18. von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 1999;84(7):2496-501.
 19. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol*. nov 2004;172(5 Pt 1):1944-7.
 20. Ballescá JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fábregues F, de Osaba MJ, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2000;15(8):1734-8.
 21. Carpi A, Sabanegh E, Mechanick J. Controversies in the management of nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. avr 2009;91(4):963-70.
 22. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl*. oct 2001;24(5):306-10.
 23. Raman JD, Schlegel PN. Testicular Sperm Extraction with Intracytoplasmic Sperm Injection is Successful for the Treatment of Nonobstructive Azoospermia Associated with Cryptorchidism. *J Urol*. oct 2003;170(4):1287-90.

24. Vernaeve V, Krikilion A, Verheyen G, Steirteghem AV, Devroey P, Tournaye H. Outcome of testicular sperm recovery and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia with a history of orchidopexy. *Hum Reprod.* 1 oct 2004;19(10):2307-12.
25. Marcelli F, Robin G, Lefebvre-Khalil V, Marchetti C, Lemaitre L, Mitchell V, et al. [Results of surgical testicular sperm extractions (TESE) in a population of azoospermic patients with a history of cryptorchidism based on a 10-year experience of 142 patients]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2008;18(10):657-62.
26. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2002;17(11):2924-9.
27. Gul U, Turunc T, Haydardedeoglu B, Yaycioglu O, Kuzgunbay B, Ozkardes H. Sperm retrieval and live birth rates in presumed Sertoli-cell-only syndrome in testis biopsy: a single centre experience. *Andrology.* janv 2013;1(1):47-51.
28. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, et al. Conventional Versus Microdissection Testicular Sperm Extraction for Nonobstructive Azoospermia. *J Urol.* 1 sept 2002;168(3):1063-7.
29. Aydin T, Sofikerim M, Yucel B, Karadag M, Tokat F. Effects of testicular histopathology on sperm retrieval rates and ICSI results in non-obstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2015;35(8):829-31.
30. Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *J Urol.* avr 2007;177(4):1447-9.
31. Glina S, Soares JB, Antunes N, Galuppo AG, Paz LB, Wonchockier R. Testicular histopathological diagnosis as a predictive factor for retrieving spermatozoa for ICSI in non-obstructive azoospermic patients. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* août 2005;31(4):338-41.
32. Meng MV, Cha I, Ljung BM, Turek PJ. Relationship between classic histological pattern and sperm findings on fine needle aspiration map in infertile men. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2000;15(9):1973-7.
33. Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Abdel Raheem T, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int.* mars 2013;111(3):492-9.
34. Karacan M, Alwaeely F, Erkan S, Çebi Z, Berberoğlugil M, Batukan M, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril.* oct 2013;100(4):975-80.

35. Kanto S, Sugawara J, Masuda H, Sasano H, Arai Y, Kyono K. Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients. *Fertil Steril.* nov 2008;90(5):2010.e5-2010.e7.
36. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim A-HA. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl.* févr 2005;28(1):16-21.
37. Nicopoullos JDM, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JWA. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* sept 2004;82(3):691-701.
38. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 1999;14(7):1794-801.

JULIEN SAINT AMAND Amélie

Extraction de spermatozoïdes par biopsie testiculaire chez les patients azoospermiques : facteurs prédictifs de recueil positif et résultats des injections intracytoplasmiques de spermatozoïdes.

Thèse de Médecine : Lyon 2017

RESUME

INTRODUCTION : L'azoospermie, définie par l'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat, à une prévalence estimée à 1% des hommes dans la population générale et est présente chez 10 à 15 % des hommes infertiles. Le développement de la technique de fécondation in vitro (FIV) avec injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) en 1992 a permis d'obtenir des grossesses avec un faible nombre de spermatozoïdes. L'introduction de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes (TESE), initialement chez les hommes présentant une AO puis chez les hommes présentant une ANO (Devroey, 1995) a bouleversé le pronostic de ces patients azoospermiques, leurs permettant d'envisager une paternité avec leurs propres gamètes.

Nous avons évalué le résultat des TESE chez les patients présentant une azoospermie (ou cryptozoospermie) obstructive et non-obstructive. L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs (paramètres cliniques, biologiques, étiologiques et histologiques) permettant de prédire une extraction positive de spermatozoïdes

MATERIEL ET METHODE : Nous avons conduit une étude observationnelle, rétrospective portant sur les patients présentant une azoospermie ou cryptozoospermie ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire et ayant consulté pour infertilité de couple ou préservation de la fertilité dans le service de médecine de la reproduction de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant à Bron entre janvier 2009 et décembre 2015.

RESULTATS : Parmi les 366 patients ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire, 238 présentaient une ANO, 111 une AO pure, 15 une azoospermie d'origine mixte et 2 azoospermie inexpliquée. Parmi les patients présentant une ANO avec trouble de la spermatogénèse nous ne retrouvons pas de différence entre le taux de FSH, le taux d'inhibine B ou le volume testiculaire dans le groupe TESE positive par rapport au groupe TESE négative (respectivement 27,3 UI/l versus 27,7 UI/l, $p=0,63$; 32,3 ng/L versus 31,7 ng/L, $p=0,54$; 7,7 ml versus 7,3ml, $p=0,12$). L'extraction de spermatozoïdes était positive pour 64% (23/36) des patients présentant un antécédent de cryptorchidie. L'extraction de spermatozoïdes était positive pour 63,6% (49/77) présentant une hypospermatogénèse et pour 29,3% (27/92) présentant un Sertoli Cells Only Syndrome et pour 40 % (2/5) présentant un blocage de maturation.

DISCUSSION : le taux de FSH, d'inhibine B et le volume testiculaire sont des facteurs prédictifs de l'extraction de spermatozoïdes sur l'ensemble de la population. Ces critères perdent néanmoins leur valeur prédictive dans le sous-groupe des patients azoospermies non-obstructives. L'étude anatomopathologique a confirmé un taux d'extraction meilleur dans les cas d'hypospermatogénèse que dans les cas « Sertoli cell only syndrome ». Les antécédents de cryptorchidie représentent un facteur prédictif positif par rapport aux autres étiologies de trouble de la spermatogénèse.

Il semblerait pertinent de s'intéresser au moyen dont nous disposons pour augmenter les chances de succès de l'extraction de spermatozoïdes chez les patients présentant une ANO. La réalisation d'une seconde biopsie testiculaire après une première négative ou encore l'instauration d'un traitement hormonal adapté les mois précédents la biopsie testiculaire sont deux possibilités qui pourraient se discuter.

MOTS CLES Azoospermie, biopsie testiculaire, facteurs prédictifs, injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Hervé LEJEUNE
Membres : Monsieur le Professeur Jean-François GUERIN
Monsieur le Professeur Bruno SALLE
Madame le Docteur Sandrine GISCARD D'ESTAING
Madame le Docteur Béatrice CUZIN

DATE DE SOUTENANCE Mardi 21 Mars 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR 23 chemin sur la tour 73420 Drumettaz-Clarafond
amelie.jsa@gmail.com