

Synthèse des guidelines de l'EAU pour l'infertilité masculine

1) Introduction

1.1) Définition

L'infertilité est définie comme l'incapacité pour un couple sexuellement actif, en dehors de toute contraception, à obtenir spontanément une grossesse dans un délai de un an (OMS)

Table 3: Male infertility associated factors and percentage of distribution in 10,469 patients

Male infertility associated factor	Distribution %
Idiopathic male infertility	31
Maldescended testes	7.8
Urogenital infection	8.0
Disturbances of semen deposition and sexual factors	5.9
General and systemic disease	3.1
Varicocele	15.6
(Endocrine) Hypogonadism	8.9
Immunological factors	4.5
Obstructions	1.7
Other abnormalities	5.5

1.4) Recommandations pour l'épidémiologie et l'étiologie

Recommandations

- Afin de mieux caractériser l'infertilité du couple, les deux partenaires doivent être explorés simultanément (grade C)
- Lors du diagnostic et de la prise en charge de l'hypofertilité masculine, le statut de la partenaire doit être pris en compte du fait de son impact sur l'issue finale (grade B)
- L'urologue/andrologue doit examiner chaque patient présentant un problème de fertilité à la recherche d'anomalies uro-génitales et ceci s'applique à tous les hommes présentant un spermogramme anormal. Un diagnostic précis est indispensable afin de mettre en place la prise en charge la mieux adaptée (médicale, chirurgicale ou procréation médicalement assistée) (grade C)

2) Examens complémentaires

2.1) Le Spermogramme

L'interrogatoire, l'examen clinique ainsi que la réalisation d'un spermogramme sont les premières étapes incontournables lors de l'exploration d'une infertilité masculine. Un bilan andrologique complet est indiqué dans tous les cas où le spermogramme montre un écart par rapport aux valeurs de référence (tableau 4). Etant donné que des décisions importantes sont prises sur la base des résultats du spermogramme il est essentiel que l'ensemble de la procédure soit standardisé. L'analyse de l'éjaculat a été standardisée par l'OMS et diffusée sous le titre *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen* (5th edn) .

Table 4: Lower reference limits (5th centiles and their 95% confidence intervals) for semen characteristics

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

PR = progressive; NP = non-progressive; MAR = Mixed antiglobulin reaction.

2.1.1) Fréquence de réalisation du spermogramme

En cas de normalité du spermogramme d'après les critères de l'OMS, un seul examen est suffisant. En cas d'anomalies sur au moins deux examens, des investigations andrologiques supplémentaires sont indiquées. Il est alors important de différencier trois cas de figures :

- Oligozoospermie : <15 millions de spz/ml
- Asthénozoospermie : <32% de spz mobiles
- Terratozoospermie : <4% de formes typiques

Fréquemment ses trois anomalies surviennent de manière concomitante et sont alors qualifiés d'Oligo-Asthéno-Terratospermie (OATS).

2.2) Recommandations concernant les examens complémentaires en cas d'infertilité masculine

Recommandations

- En tenant compte des critères de l'OMS, des investigations andrologiques complémentaires sont indiqués en cas d'anomalies du spermogramme sur au moins deux examens (grade C)
- L'évaluation du statut andrologique doit tenir compte des recommandations de l'OMS pour l'évaluation standardisée, le diagnostic et la prise en charge du couple infertile intégrant les données les plus récentes issues de la médecine basée sur les preuves (evidence based medicine) (Grade C)
- Le spermogramme doit être réalisée en accord avec les recommandations de l'OMS fournies par le *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing (5th edn)* (Grade B)

3) Insuffisance Testiculaire (Défaut de la spermatogénèse)

3.1) Définition

L'insuffisance testiculaire faisant suite à un défaut de la spermatogénèse, est causée par des facteurs autres que les dysfonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire et les obstructions du tractus génital. Elle constitue la forme la plus commune d'hypofertilité/infertilité masculine.

Elle peut avoir de nombreuses étiologies et se présente cliniquement sous la forme d'une OATS sévère ou d'une azoospermie non obstructive (ANO).

3.2) Etiologies

Les causes d'insuffisance testiculaire sont résumées dans le tableau suivant

Facteurs	Causes
Congénitaux	Anorchie
	Dysgénésie testiculaire / cryptorchidie
	Anomalies génétiques (caryotype, micro délétions du chr Y)
	Aplasie des cellules germinales (Sertoli Cell Only Syndrome)
Acquis	Traumatisme
	Torsion testiculaire
	Post-inflammatoire (orchite ourlienne)
	Facteurs exogènes (médicamenteux, toxiques, irradiation, thermiques)
	Maladies systémiques (cirrhose hépatique, insuffisance rénale)
	Tumeur testiculaire
	Varicocèle
	Chirurgie compromettant la vascularisation testiculaire et causant une atrophie testiculaire secondaire
Idiopathique	Etiologie inconnue
	Mécanisme pathogénique inconnu

3.5) Conclusions et recommandations concernant l'insuffisance testiculaire

Conclusions

- Une spermatogénèse anormale est souvent associée avec une élévation des taux plasmatiques de FSH
- La biopsie testiculaire est la meilleure technique en vue de poser un diagnostic histologique et en termes d'extraction de spermatozoïdes. Les spermatozoïdes doivent être congelés afin d'être utilisés ultérieurement en ICSI
- Des spermatozoïdes sont extraits dans près de 60% des cas chez les patients présentant une ANO
- Tous les patients candidats à l'extraction de sperme devraient recevoir un conseil génétique approprié
- L'ICSI est la seule option thérapeutique pour les patients présentant une ANO et dont l'extraction de spermatozoïdes après biopsie est positive. Les spermatozoïdes obtenus peuvent être utilisés à l'état frais ou après cryopreservation
- Quand des spermatozoïdes sont extraits par biopsie testiculaire chez un couple dont l'homme présente une ANO, les taux de naissances vivantes sont de l'ordre de 30-50%

Recommandations

- Les hommes présentant une ANO peuvent bénéficier d'une extraction de spermatozoïdes suivie d'une cryopreservation en vue d'une ICSI (Grade B)
- Afin d'augmenter les chances de succès chez les patients présentant une ANO, une extraction testiculaire de sperme (MESA ou TESE) devrait être favorisée par rapport à la ponction aspiration percutanée (Grade B)

4. Anomalies génétiques et infertilité

4.1) Introduction

Les urologues pratiquant l'andrologie se doivent d'avoir des connaissances en génétique de l'infertilité afin de conseiller au mieux les couples qu'ils prennent en charge.

4.2) Anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques peuvent concerner le nombre (ex : trisomie) ou la structure (translocations, inversions).

Dans une enquête récente portant sur les données de 11 publications, comprenant au total 9.766 hommes infertiles, l'incidence des anomalies chromosomiques était de 5,8%, les anomalies des chromosomes sexuels représentaient 4,2% et les autosomiques 1,5%.

La fréquence des anomalies chromosomiques augmente donc avec la sévérité de l'insuffisance testiculaire.

Si l'on se base sur la fréquence des anomalies chromosomiques en fonction de la concentration en spermatozoïdes dans l'éjaculat, la réalisation d'un caryotype est indiquée pour tous les hommes azoospermes ou présentant une oligospermie avec moins de 5 million de spermatozoïdes/mL.

En cas d'antécédents familiaux d'avortements à répétition, de malformations ou de retard mental la réalisation d'un caryotype est indiquée quel que soit le résultat du spermogramme.

4.2.1) Anomalies chromosomiques du sperme

Le sperme peut être analysé à la recherche d'anomalies chromosomiques grâce à la technique du FISH (fluorescent in situ hybridation).

L'analyse par FISH des spermatozoïdes reste du domaine de la recherche et ne devrait être utilisée que chez des patients avec des anomalies du spermogramme bien précises.

4.2.2) Anomalies des chromosomes sexuels

(Syndrome de Klinefelter et variants 47, XXY ; mosaïque 46, XY/47 XXY)

Le syndrome de Klinefelter est l'anomalie chromosomique la plus fréquemment rencontrée en infertilité.

Certains auteurs recommandent une biopsie précoce ce qui soulève le problème de la normalité chromosomique des embryons potentiellement obtenus après ICSI.

Chez les patients azoospermes, la TESE (ou MESE) peut être proposée car dans 30% des cas, des spermatozoïdes peuvent être extraits.

Du fait de l'augmentation significative du nombre d'anomalies des chromosomes sexuels parmi les embryons obtenus chez les patients Klinefelter, un diagnostic pré implantatoire ou une amniocentèse avec caryotype doivent être proposés.

Idéalement un suivi annuel de ces patients ainsi qu'une thérapie hormonale substitutive dès l'installation de l'hypoandrogénie sont souhaitables.

4.2.3) Anomalies autosomiques

Une consultation pour conseil génétique devrait être systématique pour les patients infertiles avec une anomalie autosomique connue avant la mise en œuvre toute technique d'aide médicale à la procréation.

Les anomalies autosomiques les plus communes sont les translocations réciproques, les translocations Robertsoniennes, les inversions paracentriques et les chromosomes marqueurs.

Comme pour le cas des patients Klinefelter, la réalisation d'un FISH sur le sperme de ces patients peut donner une idée plus précise du risque de transmission à la descendance.

En cas de FIV ou ICSI, un diagnostic préimplantatoire, ou a défaut une amniocentèse avec réalisation de caryotype devraient être réalisés.

4.3) Anomalies Génétiques

4.3.1) Anomalies génétiques liées à l'X

Chaque homme n'ayant qu'un seul chromosome X, une anomalie récessive liée à l'X ne se manifeste que chez les mâles et n'est transmise qu'à la descendance de sexe féminin.

4.3.2) Syndrome de Kallmann

Anomalie liée à l'X la plus fréquemment rencontrée en infertilité et dont la forme prédominante, récessive liée à l'X, est causée par la mutation du gène KALIG-1.

4.3.3) Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (forme légère)

Le gène AR est localisé sur le bras long du chromosome X. Sa mutation entraîne une insensibilité aux androgènes qui peut aller d'une diminution modérée de la sensibilité à une insensibilité complète.

L'insensibilité complète aboutit à un phénotype féminin et à une absence de pilosité pubienne. (Syndrome de Morris)

Les patients présentant une insensibilité légère aux androgènes peuvent n'avoir que l'infertilité comme seule manifestation de leur pathologie, ces cas sont extrêmement rares quelque cas seulement ont été rapportés.

4.4) Chromosome Y et infertilité masculine

4 .4.1) Introduction

L'association entre azoospermie et des délétions détectables au niveau du bras long du chromosome Y (Yq) a été mise en évidence pour la première fois par Tiepolo et Zuffardi en 1976.

Trois régions du chromosome Y peuvent être touchés par ces micro-délétions, AZF a, AZFb et AZFc. Les délétions s'exprimant cliniquement sont soit la conséquence d'une délétion partielle, soit le plus souvent complète d'une ou plusieurs des régions AZF et constituent la cause génétique la plus commune d'oligospermie et d'azoospermie.

4 .4 .2) Implications cliniques des micro délétions Y

Les micros délétions Y ne sont jamais retrouvés chez les hommes ayant un spermogramme normal ce qui conforte l'hypothèse d'un lien de causalité entre les micro-del Y et les défauts de la spermatogénèse.

La fréquence la plus élevée de micro délétions est retrouvée chez les hommes présentant une azoospermie (8-12%) suivis par ceux ayant une oligospermie (3-7%).

Ces délétions sont extrêmement rares lorsque la concentration de spermatozoïdes est supérieure à 5 millions/ml.

Les délétions AZFc sont les plus fréquentes (65-70%) suivies par les AZFb (25-30%) et enfin les AZFa(5%).

La délétion complète d'AZFa correspond au Syndrome *Sertoli Cell Only* , celle d'AZFb se traduit par un arrêt de la spermatogénèse, celle d'AZF c s'exprime de manière variable allant de l'azoospermie à l'oligozoospermie.

4.4.2.1) Recherche des micro délétions du chromosome Y

Elle est indiquée dans les cas d'azoospermie ou d'oligospermie présentant une concentration inférieure à 5 millions/ml. Les guidelines de l'EAA (European Academy of Andrology) proposent un set de primer (amorces) capable de détecter jusqu'à 95% des l'ensemble des micro délétions Y.

Conclusions

- La recherche de micro délétions Y n'est pas nécessaire chez les hommes présentant une azoospermie obstructive
- Les hommes ayant une spermatogénèse anormale (< 5M spz/ml) devraient systématiquement bénéficier d'une recherche de micro délétion Y à des fins aussi bien diagnostiques que pronostiques, cette recherche est également intéressante pour le conseil génétique et l'évaluation des risques pour la descendance
- Dans les cas où une délétion complète des régions AZFa ou AZFb est mise en évidence, la probabilité de retrouver des spermatozoïdes sur une biopsie testiculaire (TESE ou MESE) est tellement faible que le rapport bénéfice risque est en défaveur de la réalisation du geste chirurgical
- Les micro délétions sont systématiquement transmises par le père à ses descendants mâles
- Les descendants mâles d'hommes porteurs de micro délétions du Y auront une spermatogénèse anormale car les microdélétions se traduisent systématiquement par des anomalies de la spermatogénèse plus ou moins sévères

4.5) Mutations de la Mucoviscidose (fibrose kystique) et infertilité masculine

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive, fréquente dans les populations caucasiennes où près de 4% des individus sont porteurs de mutations du gène CFTR.

Le gène CFTR étant impliquée dans la formation du canal éjaculateur, des vésicules séminales, des canaux déférents ainsi que des 2/3 distaux de l'épididyme une Absence congénitale Bilatérale des Canaux Déférents (ABCD) peut être associée aux mutations de ce gène et impose un examen clinique soigneux chez les patients qui en sont porteurs.

De manière plus large, tous les patients azoospermes, particulièrement ceux dont le volume éjaculé est < à 1,5 ml et dont le pH est < à 7 doivent bénéficier d'un examen clinique afin d'exclure une éventuelle ABCD.

A l'inverse, tout patient porteur d'ABCD doit être testé pour les mutations du gène CFTR même en l'absence de symptômes évocateurs de mucoviscidose.

La partenaire doit également être systématiquement testée afin d'évaluer le risque de transmission à la descendance.

Lorsque la partenaire est porteuse d'une mutation du gène CFTR la question de l'utilisation du sperme du conjoint se pose car le risque de transmission de la mucoviscidose est alors de 25% si l'homme est hétérozygote et de 50% si il est homozygote.

Lorsque la partenaire n'est pas porteuse des mutations les plus fréquentes du gène CFTR le risque qu'elle soit porteuse d'une mutation inconnue se situe aux alentours de 0.4%.

5) Azoospermie obstructive

5.1) Définition

L'azoospermie obstructive (AO) est définie par l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat et les urines post éjaculatoires du fait d'une obstruction au niveau des voies séminales.

L'AO est moins fréquente que l'ANO est concerne 15-25% des hommes présentant une azoospermie. Les causes les plus fréquentes d'AO sont listées dans le tableau 7.

Les patients ayant une AO présentent habituellement des taux de FSH normaux, des testicules de taille normale et parfois un épидидyme de taille augmentée.

Dans certains cas les canaux déférents sont absents du fait de facteurs congénitaux ou d'antécédents chirurgicaux. L'obstruction est souvent localisée au niveau épидидymaire chez les patients présentant une AO primaire, les autres sites concernés sont les canaux éjaculateurs ainsi que les canaux déférents. Dans 25 % des cas aucun spermatozoïde n'est détectable au niveau épидидymaire lors de l'exploration chirurgicale signant une obstruction de siège intra testiculaire.

Table 7: Classification of OA, on the basis of ductal obstruction due to congenital and acquired causes

Conditions	Congenital	Acquired
Epididymal obstruction	Idiopathic epididymal obstruction	Post-infective (epididymitis) Post-surgical (epididymal cysts)
Vas deferens obstruction	Congenital absence of vas deferens	Post-vasectomy Post-surgical (hernia, scrotal surgery)
Ejaculatory duct obstruction	Prostatic cysts (Müllerian cysts)	Post-surgical (bladder neck surgery) Post-infective

Table 8: Scoring system for testicular biopsies (Johnsen score)*

Score	Histological criteria
10	Full spermatogenesis
9	Slightly impaired spermatogenesis, many late spermatids, disorganised epithelium
8	< 5 spermatozoa per tubule, few late spermatids
7	No spermatozoa, no late spermatids, many early spermatids
6	No spermatozoa, no late spermatids, few early spermatids
5	No spermatozoa or spermatids, many spermatocytes
4	No spermatozoa or spermatids, few spermatocytes
3	Spermatogonia only
2	No germinal cells, Sertoli cells only
1	No seminiferous epithelium

* From Johnsen, 1970 (27).

Conclusions

- Une lésion obstructive des voies séminales doit être suspectée chez tout patient azoosperme ou présentant une oligospermie sévère avec un volume testiculaire préservé et des bilans hormonaux normaux
- Les résultats de la microchirurgie reconstructrice dépendent de l'étiologie, de la localisation de l'obstruction et de l'expertise du chirurgien. Les procédures standard comprennent la vaso-vasostomie ainsi que l'épididymo-vasostomie
- Les techniques d'extraction de sperme telles que la MESA, TESE ou PESA peuvent être utilisés en complément de la microchirurgie et ne doivent être réalisées que dans les cas où une cryopreservation est possible

Recommandations

- Lors d'une azoospermie obstructive d'origine épидидymaire, une exploration scrotale associée à une aspiration épидидymaire de sperme en vue d'une cryopreservation ainsi qu'une reconstruction par microchirurgie doivent être pratiqués (grade B)

6) Varicocèle

6.1) Introduction

La varicocèle est une anomalie fréquente avec des implications andrologiques qui sont :

- Un défaut de croissance et de développement du testicule ipsilatéral
- Des symptômes à type de douleur ou d'inconfort
- Une infertilité

6.2) Classification

Classification utilisée en pratique clinique

- Infra clinique : invisible et non palpable au repos et lors de la manœuvre de Valsalva mais objectivable au l'écho-doppler
- Grade 1 : Palpable uniquement lors d'une manœuvre de Valsalva
- Grade 2 : Palpable au repos mais non visible
- Grade 3 : Visible et palpable au repos

6.3) Diagnostic

Le diagnostic est clinique avant tout et peut être confirmé par écho-Doppler. Dans les centres pratiquant l'embolisation ou la sclérothérapie rétrograde le diagnostic peut également être confirmé par radiographie.

6.4) Varicocèle et fertilité

Il s'agit d'une anomalie retrouvée chez 11,7% de hommes adultes et 25,4% des hommes avec un spermogramme anormal. Le lien précis existant entre la varicocèle et l'infertilité est inconnu à ce jour bien qu'une méta analyse récente mette en évidence une amélioration du spermogramme après correction de la varicocèle. Les données actuelles sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle, chez certains patients, la présence d'une varicocèle est associée à des dommages testiculaires s'installant progressivement à partir de l'adolescence et aboutissant à une réduction de la fertilité. La varicocèle est également associée avec une augmentation des lésions de l'ADN spermatique pouvant être secondaires à des phénomènes de stress oxydatif. De nombreuses études mettent en évidence le caractère réversible de ses lésions de l'ADN suite à la cure de varicocèle.

L'intérêt d'une cure de varicocèle comparé à l'abstention thérapeutique en terme de grossesses spontanées obtenues constitue un sujet de controverses depuis des décennies. Une revue de la Cochrane Database concluait en 2009 qu'il n'y avait aucun bénéfice démontré à pratiquer une cure de varicocèle en terme de chances de conception. Cette revue a été fortement critiquée du fait de l'inclusion de séries de patients présentant des varicocèles subcliniques et /ou des spermogrammes normaux pouvant fausser les résultats sachant plusieurs études randomisées antérieures avaient démontré que la cure de varicocèle chez les hommes normospermes ou présentant une varicocèle sub-clinique n'apportait pas de bénéfice.

La durée de l'infertilité semble également jouer un rôle central, des études ayant démontré que la cure de varicocèle ne bénéficiait qu'aux patients présentant une infertilité supérieure à 2 ans.

Une méta analyse récente évaluant le bénéfice d'une cure chez des patients présentant une varicocèle clinique, une oligospermie et une infertilité sans autre cause retrouvée montre une tendance à l'amélioration sans pour autant mettre en évidence de différence significative (OR=2,23 , IC 0,86-5,78).

Des études complémentaires menées chez des patients présentant une oligospermie isolée et une varicocèle clinique sont nécessaires afin de confirmer cette tendance.

Concernant le cas de adolescents, l'intérêt semble à ce jour limité aux vues des données disponibles et ne justifie pas d'intervention en dehors des cas où un défaut de développement testiculaire progressif est mis en évidence.

6.6) Conclusions

Conclusions

- Les données actuelles sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle, chez certains patients, la présence d'une varicocèle pourrait être responsable de dommages testiculaires progressifs débutant à l'adolescence et entraînant à terme une réduction de leur fertilité
- Bien que le traitement de la varicocèle à l'adolescence puisse être bénéfique il existe un risque significatif de prise en charge par excès
- La cure de varicocèle pourrait être bénéfique en terme de fertilité chez les patients présentant un spermogramme anormal, une varicocèle clinique et une infertilité sans autre

cause retrouvée. Des études complémentaires sont nécessaires afin de démontrer l'existence d'un réel bénéfice pour les couples se trouvant dans ce cas de figure.

Recommandations

- La cure de varicocèle est recommandée chez les adolescents présentant un défaut de développement testiculaire progressif avéré (Grade B)
- Il n'a pas été démontré de bénéfice après la prise en charge d'une varicocèle chez des patients infertiles ayant un spermogramme normal et une varicocèle infra clinique, dans ce cas la cure n'est donc pas recommandée (Grade A)
- La cure de varicocèle est à envisager chez les patients présentant l'association d'une varicocèle clinique, d'une oligospermie, d'une infertilité de plus de 2 ans et en l'absence d'une autre cause identifiable d'infertilité (Grade B)

8) Cryptorchidie

8.1) Introduction

La cryptorchidie est l'anomalie congénitale des organes génitaux masculins la plus souvent retrouvée (2-5% des nouveaux nés), sa fréquence dépend de l'âge gestationnel à la naissance (plus fréquente chez les prématurés) et diminue avec l'âge (1% seulement à 3 mois de vie). L'étiologie est multifactorielle impliquant des troubles de la régulation endocrinienne et de nombreuses anomalies géniques. Elle pourrait s'intégrer dans le syndrome dit de dysgénésie testiculaire (SDT) causé par l'exposition à des facteurs environnementaux et/ou génétiques en phase précoce de gestation. En plus de la cryptorchidie, le SDT inclut l'hyposadias, une diminution de la fertilité, un risque accru de malignité et une dysfonction des cellules de Leydig.

8.2) Incidence de la cryptorchidie

Les populations caucasiennes présentent un risque trois fois plus élevé que les Africains-Américains, et parmi les populations caucasiennes, certaines sous populations tels que les Finlandais ou les Danois présenteraient un risque encore plus élevé. Les nouveaux nés prématurés présentent un risque accru par rapport au nouveaux nés à terme.

8.3) Testicules non descendus

La descente testiculaire se fait en deux phases distinctes : transabdominale et inguinale. Durant la phase transabdominale le développement du gubernaculum et du ligament génito-inguinale joue un rôle important. L'AMH régule la descente transabdominale. L'induction du gubernaculum dépend du gène *Insl3* chez la souris. Les androgènes jouent un rôle primordial lors des deux phases de descente. Certaines familles de gènes tels que *homebox (HOX)* et *GREAT /RXFP2* sont impliqués dans les anomalies de descente testiculaire.

8.4) Contrôle hormonal de la descente testiculaire

Les anomalies de la descente testiculaire peuvent être causés par deux facteurs hormonaux : l'hypogonadisme et l'insensibilité aux androgènes. L'augmentation de l'incidence des troubles reproductifs chez l'homme peut s'expliquer par une augmentation de l'exposition oestrogénique lors de la gestation. Certains produits chimiques ou pesticides agissent comme des modulateurs hormonaux induisant souvent une activité oestrogénique (xéno-oestrogènes). Les effets oestrogéniques et anti androgéniques de ses substances pourraient être à l'origine de l'augmentation des cas d'hyposadias, de cryptorchidie et de l'incidence des cancers testiculaires si l'on se base sur les études des modèles animaux.

8.5) Effets physiopathologiques des troubles de la descente testiculaire

8.5.1) Dégénérescence des cellules germinales

Cette dégénérescence est observable dès la première année de vie et varie en intensité en fonction de la position des testicules. Un traitement précoce est vivement recommandé afin de conserver une spermatogénèse particulièrement dans les formes bilatérales. Le traitement chirurgical est le plus efficace et est recommandé en première intention depuis que le traitement par hCG, largement utilisé par le passé, ait été incriminé dans l'augmentation de l'apoptose cellulaire au niveau du testicule.

8.5.2) Lien avec la fertilité

Le traitement chirurgical lors de la première année de vie pourrait avoir un effet protecteur sur le potentiel reproducteur bien qu'il n'y ait pas à ce jour de preuves irréfutables de cet effet. Les patients présentant un antécédent de cryptorchidie unilatérale présentent des taux de paternité quasi identiques (89,7%) à ceux des hommes sans antécédents (93,7%). De plus, dans les cas de cryptorchidie unilatérale, les taux de paternité sont indépendants de l'âge auquel a été effectuée l'orchidopexie ainsi que de la taille et de la localisation initiale du testicule. Dans les cas de cryptorchidie bilatérale, une oligospermie est observée dans 31% des cas et une azoospermie dans 42%. Dans les formes bilatérales, les taux de paternité ne sont que de l'ordre de 35-53%. Pour les formes bilatérales non traitées dans l'enfance une spermatogénèse peut même être obtenue après chirurgie à l'âge adulte avec des chances plus faibles de succès.

8.5.3) Tumeurs germinales

La cryptorchidie est un facteur de risque démontré pour les cancers du testicule. Dans 5 à 10 % des cas de cancer du testicule un antécédent de cryptorchidie est retrouvé. Le risque de tumeur germinale du testicule est augmenté de 3,6-7,4 fois par rapport à la population générale et 2 à 6% des patients présentant une cryptorchidie en développeront un. La réalisation d'une orchidopexie avant l'âge de l'adolescence a été reportée comme diminuant ce risque.

8.6) Traitement

8.6.1) Traitement hormonal

L'hCG ou la GnRH ont été très largement utilisés par le passé. Bien que dans 15 à 20 % des cas une descente testiculaire ait été obtenue, une réascension était observée dans 1 cas sur 5. De plus, le traitement hormonal pourrait être responsable d'une augmentation de l'apoptose cellulaire et ne devrait plus être proposé.

8.6.2) Traitement chirurgical

Les taux de succès en terme de descente testiculaire se situent entre 70 et 90%. L'âge optimal auquel devrait être réalisée la procédure est encore débattu mais des études suggèrent un bénéfice plus important pour une intervention réalisée avant l'âge de 2 ans. Une étude a par ailleurs montré que la croissance testiculaire était améliorée pour des garçons traités à 9 mois comparés à un groupe traité à l'âge de 3 ans. Une biopsie en cours de procédure présente l'intérêt de dépister les lésions pré cancéreuses de type ITGNCNU (intratubular germ cell neoplasia of unclassified type, anciennement dénommés CIS) dont la prise en charge précoce pourrait prévenir l'évolution vers la malignité.

La découverte d'une cryptorchidie bilatérale à l'âge adulte ne doit pas conduire à une orchidectomie systématique car ces testicules continuent à produire de la testostérone et qu'une reprise de la spermatogénèse est possible dans certains cas.

8.7) Conclusions et recommandations pour la cryptorchidie

Conclusions

- La cryptorchidie est d'origine multifactorielle et pourrait être causée par des facteurs génétiques et l'action de perturbateurs endocriniens en début de gestation
- La cryptorchidie est souvent associée à la dysgénésie testiculaire et constitue un facteur de risque d'infertilité et de tumeurs testiculaires germinales
- Le fait qu'une intervention précoce puisse empêcher la perte de cellules germinales est encore débattu, néanmoins les garçons opérés à 9 mois de vie présentent une croissance testiculaire meilleure que ceux opérés à 3 ans
- Les taux de paternité chez les hommes présentant une cryptorchidie unilatérale sont quasi équivalents à la population générale
- La cryptorchidie bilatérale réduit significativement les chances de paternité

Recommandations

- Le traitement hormonal de la cryptorchidie doit être banni du fait du risque d'apoptose des cellules germinales et de la réduction de la production spermatique qui en résulte (Grade B)
- L'orchidopexie précoce (6-12 mois de vie) pourrait être bénéfique pour le développement testiculaire à l'âge adulte (Grade B)
- Lorsque des testicules non descendus sont pris en charge à l'âge adulte, une biopsie testiculaire visant à détecter les néoplasies intra tubulaires des cellules germinales de type non classifiées (ITGNU, anciennement CIS) est recommandée lors de l'orchidopexie (Grade B)

11) Infections des glandes accessoires mâles

11.1) Introduction

Les infections du tractus urogénital mâle constituent des causes potentiellement curables d'infertilité. L'OMS considère l'urétrite, la prostatite, l'orchite et l'épididymite comme étant des infections des glandes accessoires mâles (IGAMs).

Néanmoins, nous ne disposons pas à ce jour de données fiables confirmant avec certitude l'existence d'un effet délétère de ces infections sur la qualité du sperme et l'infertilité en général.

11.2) L'urétrite

Les formes infectieuses, sexuellement transmises sont le plus souvent causées par *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* et *Neisseria gonorrhoea*.

Les formes non infectieuses comprennent les formes post radicales, allergiques et traumatiques. Les principaux symptômes de l'urétrite aiguë sont l'écoulement urétral et les signes fonctionnels urinaires.(dysurie, pollakiurie)

11.2.1) Diagnostic et traitements

Le diagnostic est basé sur l'analyse des urines du premier jet et sur les frottis urétraux.

L'impact de l'urétrite sur la qualité spermatique et la fertilité n'a jamais été démontré du fait de la contamination de l'éjaculat par les processus inflammatoires localisés dans l'urètre.

Le fait que l'infection par les micro organismes sexuellement transmis exerce un effet délétère sur la fonction spermatique est encore débattu. La fertilité masculine peut par contre être compromise par des rétrécissements ou obstructions secondaires à l'infection ainsi que par des troubles de l'éjaculation. Etant donné que l'étiologie de l'urétrite est habituellement inconnue au moment du diagnostic, une antibiothérapie probabiliste doit être utilisée en première intention. Des fluoroquinolones en prise unique associées à un traitement par doxycycline pendant 2 semaines, ce traitement est efficace sur le gonocoque ainsi que sur les infections par chlamydia et ureaplasma éventuelles.

11.3) Prostatite

La prostatite constitue la pathologie urologique la plus fréquente survenant chez les hommes de moins de 50 ans.

Elle est habituellement classée en 4 catégories :

- Prostatite aiguë bactérienne
- Prostatite chronique bactérienne
- Prostatite non bactérienne
- Prostatodynies

Une classification plus précise a été proposée par le National Institutes of Health (NIH)

Classification du NIH et définition des prostatites		
Catégorie	Description clinique	Définition
I	Prostatite aiguë bactérienne	Infection aiguë de la prostate (80% E. Coli et 20% dues à P. aeruginosa, S. marcescens, Klebsiella spp, P. mirabilis)
II	Prostatite bactérienne chronique	Infection récidivante de la prostate
III	Prostatite chronique non bactérienne / SPDC (1)	Symptômes sans infection démontrable
IIIa	SPDC inflammatoire	Présence de leucocytes dans le sperme, les SPE et les urines après massage prostatique Parfois dues à Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis, et organismes anaérobies
IIIb	SPDC non inflammatoire	Absence de leucocytes dans le sperme, les Sécrétions prostatiques (SPE) et les urines après massage prostatique due à une augmentation de la tension musculaire au niveau du col vésical et/ou de l'urètre prostatique résultant en un reflux urinaire intra-prostatique (a confirmer).
IV	Prostatite inflammatoire asymptomatique	Absence de symptômes cliniques mais découverte de leucocytes dans les sécrétions ou les tissus prostatiques
(1) SPDC : Syndrome pelvien douloureux chronique		
(2) SPE : Sécrétions prostatiques		
Source : http://www.niddk.nih.gov/urolog/pubs/cpwork.htm		

11.3.1) Bactériologie

Pour les prostatites aiguës bactériennes les bactéries Gram négatif (BGN) sont les micro organismes le plus souvent impliqués (notamment les souches d'E.Coli).

Le rôle des bactéries Gram positif reste controversé et bien que des entérocoques puissent causer des prostatites et des infections urinaires à répétition, l'implication d'autres Gram positifs reste incertaine, il en est de même pour C.trachomatis et les mycoplasmes.

11.3.2) Diagnostic

Les symptômes doivent être évalués en utilisant des scores standardisés notamment le *NIH symptom score*.

Quatre types de prélèvements bactériologiques peuvent être effectués afin de poser le diagnostic (urètre, urines, sécrétions prostatiques après expression et urines après massage prostatique)

Des méthodes simplifiées comparent les comptes bactériens et leucocytaires dans les urines avant et après massage prostatique.

La clé du diagnostic repose sur la mise en évidence de leucocytes dans les sécrétions prostatiques, les urines après massage ou l'éjaculat.

11.3.3) Interprétation des résultats bactériologiques

Après avoir éliminé une urétrite et une infection urinaire, la présence de plus de 10^6 leucocytes par mL d'éjaculat signe l'existence d'un processus inflammatoire.

Dans ce cas, des cultures doivent être réalisées afin d'identifier le germe responsable.

Lorsqu'un pathogène est présent à des concentrations supérieures à 10^3 dans l'éjaculat on parle de bactériospermie.

Le test diagnostic idéal pour C.trachomatis dans le sperme n'a pas été déterminé à ce jour, et contrairement aux sérologies chez la femme, les tests aux anticorps au niveau du plasma séminal pour C.Trachomatis ne sont pas contributifs.

Concernant U.urealyticum, il n'est pathogène qu'à forte concentration (supérieures à 10^3 /mL dans l'éjaculat)

11.3.4) Leucospermie

Les implications cliniques de la leucospermie restent controversés.

D'après la classification de l'OMS, elle se définit par la présence de concentrations en leucocytes $> 10^6$ dans l'éjaculat.

Une leucospermie signe la présence d'une inflammation mais elle n'est pas nécessairement secondaire à une infection bactérienne ou virale.

Elle est néanmoins plus fréquemment retrouvée chez les patients présentant un prostatite.

11.3.5) Qualité du sperme

Les effets délétères potentiels de la prostatite chronique sur la qualité de l'éjaculat sont toujours débattues devant de nombreuses études présentant des résultats contradictoires.

11.3.6) Altérations du plasma séminal

La présence d'elastase dans l'éjaculat est un indicateur biochimique d'activité lymphocytaire, avec une valeur seuil proposée à 600ng/mL, il pourrait indiquer la présence d'un processus inflammatoire.

11.3.7) Modification des sécrétions prostatiques

Les processus infectieux peuvent compromettre la sécrétion prostatique.

La diminution des concentrations d'acide citrique, de fructose, de zinc et d'alpha-glutamyl-transferase dans l'éjaculat peuvent signer la présence d'un processus infectieux prostatique.

11.3.8) Anticorps anti spermatozoïdes

La recherche d'anticorps sériques anti spermatozoïdes n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'infertilité auto immune.

Certaines études ont montré une corrélation entre la présence d'anticorps sériques anti spermatozoïdes et une l'existence d'une prostatite non bactérienne.

Néanmoins, et exception faite des infections à Chlamydiae, seul un antécédent récent de vasectomie est prédictif du risque de formation d'anticorps anti spermatozoïdes.

11.3.9) Traitements

L'objectif principal du traitement de la prostatite chronique est la disparition des symptômes.

En andrologie, les objectifs sont la réduction ou l'éradication des micro organismes présents dans les sécrétions prostatiques et le sperme, la normalisation de l'inflammation et l'amélioration des paramètres spermatiques en vue d'augmenter la fertilité.

Seule l'antibiothérapie dans les cas de prostatite chronique bactérienne améliore les symptômes cliniques, éradique les micro organismes et diminue l'inflammation.

L'utilisation d'alpha bloquant pour le traitement symptomatique reste controversée.

Bien que l'antibiothérapie puisse théoriquement améliorer les paramètres spermatiques il n'a jamais été démontré que le traitement d'une prostatite chronique augmentait les chances de concevoir.

11.4) Orchites et Orchi-épididymites

11.4) Introduction

L'orchite est un processus inflammatoire testiculaire pouvant aboutir à des phénomènes de sclérose.

L'inflammation chronique des tubes séminifères perturbe la spermatogénèse. Elle peut causer un arrêt de la spermatogénèse, le plus souvent réversible ou aboutir à une atrophie testiculaire secondaire aux phénomènes de sclérose.

11.4.2) Diagnostic

La présentation clinique classique est la douleur testiculaire unilatérale à la palpation.

L'échographie montre des signes d'inflammation et une augmentation de la taille du testicule incriminé.

11.4.3) Analyse de l'éjaculat

Présence de signes d'inflammation, parfois une diminution de la concentration en spermatozoïdes et une réduction de la mobilité.

L'azoospermie par obstruction complète est une complication rare.

L'orchi-épididymite ourlienne quand à elle peut entraîner une atrophie testiculaire bilatérale et à l'extrême une azoospermie non obstructive.

11.4.4) Traitements

Ils sont résumés par le tableau 13.

Table 13: Treatment of epididymo-orchitis

Condition and pathogen	Treatment
Acute bacterial epididymo-orchitis	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Tetracyclines
<i>C. trachomatis</i>	Tetracyclines
<i>E. coli, Enterobacteriaceae</i>	Fluoroquinolones
Mumps orchitis	Interferon α -2b
Non-specific chronic epididymo-orchitis	Steroidal and non-steroidal inflammatory agents
Granulomatous (idiopathic) orchitis	Semi-castration
Specific orchitis	According to therapy of underlying diseases

11.5) Epididymite

11.5.1) Introduction

L'inflammation de l'épididyme entraîne un œdème et une douleur unilatérale. Chez les hommes sexuellement actifs de <35 ans elle est le plus souvent causée par *C.trachomatis* et *N.gonorrhoea*. Lorsqu'elle est sexuellement transmise elle s'accompagne souvent d'une urétrite.

La forme non transmise sexuellement survient plus fréquemment après 35 ans, chez les patients subissant des interventions urologiques ou présentant des malformations congénitales de l'appareil génito urinaire.

11.5.2) Impact sur les paramètres spermatiques

Des signes inflammatoires peuvent être observés au niveau de l'éjaculat, parfois une diminution transitoire de la concentration en spermatozoïdes ou une diminution de la mobilité est notée, ces modifications peuvent être le résultat d'orchites ipsilatérales à bas bruit associés.

Le développement d'une sténose avec oligo ou azoospermie secondaires sont plus fréquentes dans les formes bilatérales. Le taux d'azoospermies après épididymite n'est pas clair.

Table 14: Acute epididymitis and impact on sperm parameters.

Authors	Negative influence			Comment
	Density	Motility	Morphology	
Ludwig & Haselberger (57)	+	+	+	Pyospermia in 19 of 22 cases
Berger <i>et al.</i> (51)		+		
Weidner <i>et al.</i> (47)	+	+	+	Azoospermia in 3 of 70 men
Haidl (58)		+		Chronic infections; macrophages elevated
Cooper <i>et al.</i> (59)				Decrease in epididymal markers: α -glucosidase, L-carnitine

11.5.4) Traitement

L'antibiothérapie est indiquée avant les résultats de la bactériologie, elle permet

- L'élimination du micro organisme causal
- L'amélioration de symptômes
- La prévention de dommages testiculaires
- La diminution des complications (douleurs chroniques, infertilité)

Pour toutes les suspicions d'épididymites à N.gonorrhoea ou C.trachomatis il ne faut pas oublier de prendre en charge les partenaires sexuels

11.6) Conclusions et recommandations pour les infections des glandes accessoires mâles

Conclusions

-L'urétrite et la prostatite ne sont pas clairement associés à l'infertilité masculine

-Souvent le traitement antibiotique ne fait qu'éradiquer les micro organismes sans avoir d'effet bénéfique sur les altérations inflammatoires ou corriger le déficits fonctionnels ou les dysfonctions anatomiques

Recommandations

- Dans la plupart des cas, l'étiologie de l'urétrite aiguë est inconnue au moment du diagnostic et l'antibiothérapie probabiliste est alors recommandée par fluoroquinolones en mono prise et doxycycline po pendant 2 semaines. Ce traitement est efficace sur le gonocoque et les infections à chlamydia/ureaplasma éventuellement associés (Grade B)
- L'antibiothérapie des prostatites bactériennes chroniques permet une diminution des symptômes, une éradication des micro organismes, une diminution des paramètres inflammatoires dans les sécrétions urogénitales (Grade B)
- Bien que le traitement par antibiotiques dans les cas d'IGAMs améliore la qualité spermatique il n'augmente pas nécessairement la probabilité de concevoir (Grade B)
- Les patients présentant une infection à N.gonorrhoea ou C.trachomatis doivent être informés de la nécessité de prise en charge de leurs partenaires sexuels (Grade B)