



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Évaluation de l'homme du couple infertile



Assessment of the man in the infertile couple

A. Faix^a, C. Methorst^b, F. Lamazou^c,
F. Vialard^d, E. Huyghe^{e,*,f,g}

^a Clinique Saint-Roch, 560, avenue du Colonel-Pavelet-dit-Villars, 34000 Montpellier, France

^b Service de médecine de la reproduction, hôpital des 4-villes, Saint-Cloud, France

^c Clinique Pierre-Cherest, Paris, France

^d Service de génétique, CHU de Poissy Saint-Germain, UVSQ, Poissy, France

^e Département d'urologie, hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^f Service de médecine de la reproduction, hôpital Paule-de-Viguier, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^g UMR DEFE, Inserm 1203, université de Toulouse, université de Montpellier, Toulouse, France

Reçu le 27 août 2023 ; accepté le 22 septembre 2023

MOTS CLÉS

Infertilité masculine ;
Azoospermie ;
Varicocèle ;
Caryotype ;
Agénésie
déférentielle ;
Microdélétions du
chromosome Y ;
CFTR ;
Plan France
génomique 2025 ;
Fragmentation de
l'ADN

Résumé

Contexte. — Parmi les couples consultant pour infécondité, une part masculine est présente, seule ou associée à une étiologie féminine dans environ un cas sur 2.

Matériel et méthodes. — Recherche bibliographique dans PubMed en utilisant les mots-clés « male infertility », « diagnosis », « management » et « evaluation » limitée aux articles cliniques en anglais et en français antérieurs au 1/01/2023.

Résultats. — L'AFU recommande : (1) une anamnèse complète avec : antécédents familiaux, antécédents du patient ayant un impact sur sa fertilité, habitudes de vie (toxiques), traitements, symptômes, dysfonctions sexuelles ; (2) un examen physique avec : IMC, signes d'hypogonadisme, caractères sexuels secondaires, examen scrotal (volume et consistance des testicules, canaux déférents, nodules épидidymaires ou testiculaires, présence d'une varicocèle) ; (3) Deux spermogrammes, si anomalie au premier ; (4) une échographie scrotale systématique, ± une échographie endorectale selon la clinique ; (5) un bilan hormonal (testostérone, FSH ; si la testostérone est basse : dosage de la LH pour différencier un hypogonadisme central ou périphérique) ; (6) un caryotype si la concentration de spermatozoïdes ≤ 10 millions/mL ; (7) l'évaluation des microdélétions du chromosome Y si la concentration \leq

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eric.huyghe@yahoo.fr (E. Huyghe).

1 million/mL ; (8) l'évaluation du gène CFTR en cas de suspicion d'agénésie bilatérale ou unilatérale des canaux déférents et des vésicules séminales. La place et l'utilité des tests directs et indirects permettant d'évaluer les effets du stress oxydant sur l'ADN du spermatozoïde seront également précisées.

Conclusion. — Cette revue vient compléter et réactualiser les recommandations AFU/SALF 2021.

© 2023 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Male infertility;
Azoospermia;
Varicocele;
Karyotype;
Deferential agenesis;
Chromosome Y
microdeletions;
CFTR;
France genomics
2025 plan;
DNA fragmentation

Summary

Background. — Among couples consulting for infertility, there is a male component, either alone or associated with a female aetiology in around one in 2 cases.

Material and methods. — Bibliographic search in PubMed using the keywords "male infertility", "diagnosis", "management" and "evaluation" limited to clinical articles in English and French prior to 1/01/2023.

Results. — The AFU recommends: (1) a complete medical history including: family history, patient history affecting fertility, lifestyle habits (toxicity), treatments, symptoms, sexual dysfunctions; (2) a physical examination including: BMI, signs of hypogonadism, secondary sexual characteristics, scrotal examination (volume and consistency of testes, vas deferens, epididymal or testicular nodules, presence of varicocele); (3) two spermograms, if abnormal on the first; (4) a systematic scrotal ultrasound, ± an endorectal ultrasound depending on the clinic; (5) a hormonal work-up (testosterone, FSH; if testosterone is low: LH assay to differentiate between central or peripheral hypogonadism); (6) karyotype if sperm concentration \leq 10 million/mL; (7) evaluation of Y chromosome microdeletions if concentration \leq 1 million/mL; (8) evaluation of the CFTR gene in cases of suspected bilateral or unilateral agenesis of the vas deferens and seminal vesicles. The role and usefulness of direct and indirect tests to assess the effects of oxidative stress on sperm DNA will also be explained.

Conclusion. — This review complements and updates the AFU/SALF 2021 recommendations.

© 2023 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

L'infécondité est définie par l'incapacité d'un couple sexuellement actif sans contraception d'obtenir une grossesse en un an ou avant ce délai en cas de facteurs d'hypofertilité connus d'un des 2 membres du couple (femme plus de 35 ans, cryptozoospermie...) [1].

Environ 15 % des couples sont confrontés à une infécondité (soit environ 60 000 nouveaux cas/an en France), dont 20 % d'origine masculine stricte et 40 % mixtes, dans lesquelles on retrouve un facteur masculin [2]. À cela s'ajoute un contexte où une diminution de la qualité du sperme (0,70 million/mL/an) est observée depuis le début des années 80 [3].

L'évaluation du partenaire masculin est donc indispensable dans la démarche étiologique et thérapeutique du couple ayant une infécondité, et chez l'homme ayant un facteur de risque d'hypofertilité.

L'objectif de l'évaluation de l'homme infertile est de rechercher et d'identifier les facteurs pouvant interférer avec son potentiel de fertilité. On va donc s'attacher à améliorer certains paramètres (hygiène de vie, toxiques, pathologies médicales) pour faciliter potentiellement la fertilité naturelle, rechercher les situations pouvant éventuellement amener à aller vers une technique de procréation médicalement assistée ou vers un don de sperme ou

l'adoption, détecter d'éventuelles anomalies génétiques pouvant interférer notamment en cas de procréation médicalement assistée avec la santé du conceptus. Il faudra également s'attacher à intégrer et faciliter l'évaluation gynécologique de la partenaire si elle n'a pas été faite.

En 2020, le Comité d'Andrologie de l'Association française d'urologie (AFU) et la Société d'andrologie de langue française (SALF) ont rédigé à partir des données de la littérature et des recommandations des autres sociétés savantes, des recommandations concernant l'évaluation diagnostique de l'homme infertile [4]. Une recherche bibliographique a été réalisée dans PubMed, limitée aux articles en anglais et en français, en utilisant les mots-clés « male infertility » et « diagnosis », « management » et « evaluation ».

Méthode

Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la littérature en anglais et en français avant le 31/12/2022, en utilisant les mots-clés Male infertility/Diagnosis/Management/Evaluation.

Sur les 721 références identifiées, 670 ont été exclues (la Fig. 1 représentant le diagramme de flux précise les rai-

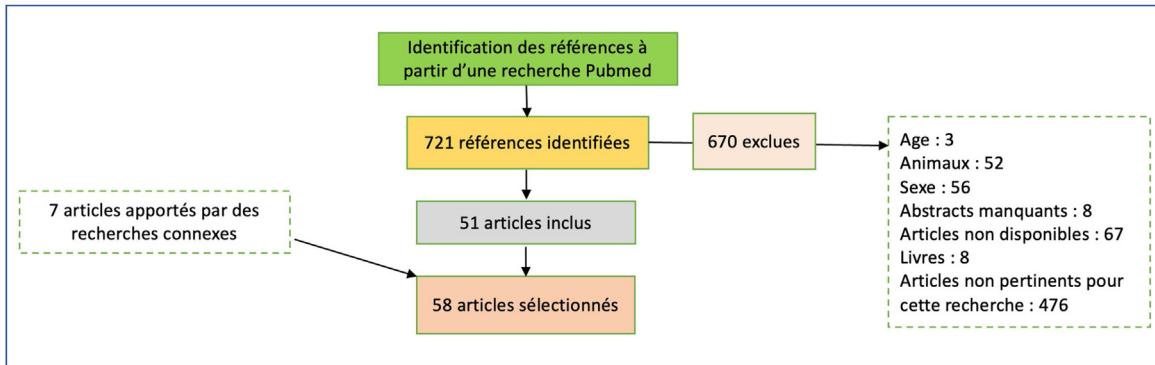


Figure 1. Diagramme de flux.

sons d'exclusion). Au total, 58 articles ont été retenus, dont 51 provenant de la recherche bibliographique.

Résultats

Première consultation pour infertilité masculine

L'homme infertile ou hypofertile (2 spermogrammes anormaux) doit être exploré cliniquement et bénéficier d'un bilan paraclinique.

Dans certaines conditions particulières, un bilan d'infertilité peut être réalisé avant le classique délai d'un an (et sans forcément attendre le résultat du spermogramme), notamment s'il existe des facteurs de risque d'infertilité masculine.

L'interrogatoire

Une grille d'interrogatoire et d'examen clinique de l'homme est disponible en [Annexe 1](#). Par ailleurs, un résumé des principaux éléments de l'évaluation de la femme infertile vous est proposé en [Annexe 2](#).

L'historique sur le plan de la reproduction (Tableaux 1a, 1b, 1c, 1d)

Les antécédents familiaux :

- Les antécédents personnels :
- Les habitudes de vie :
- Les facteurs de risque professionnels

Les traitements (actuels et antérieurs)

Doit être pris en considération tout traitement pouvant avoir potentiellement un impact direct ou indirect sur la spermatogenèse ou perturber l'axe gonadotrope ou interférer avec la sexualité (éjaculation). Devant tout traitement, il convient de vérifier les résumés des caractéristiques du produit, et se référer au site du CRAT (centre de référence des agents tératogènes) [5] ([Tableau 2](#)).

Recherche de symptômes

On recherchera systématiquement des symptômes présents ou passés pouvant être d'intensité et de durée très variable ([Tableau 3](#)) :

L'évaluation de la femme du couple infertile se fera par le spécialiste de celle-ci (médecin de la reproduction, gyné-

cologue, endocrinologue...), nous rappelons les principaux temps et examens en [Annexe 2](#).

Interprétation du spermogramme

Un spermogramme est prescrit le plus souvent avant l'examen clinique (situation la plus fréquente en cas d'hypofertilité du couple) ou en cas d'antécédent de facteurs pouvant interférer avec la fertilité. Il est recommandé d'en réaliser au moins un [6] dans un laboratoire ayant une activité de biologie de la reproduction. Le recueil par masturbation a lieu au laboratoire (et non au domicile), après deux à sept jours d'abstinence sexuelle. Le délai d'abstinence doit être fourni sur le compte rendu d'examen. Il est nécessaire d'interroger le patient quant à des éventuelles difficultés lors du recueil. En cas d'échec de celui-ci, on peut proposer au patient avec l'accord du biologiste de réaliser le recueil avec sa partenaire avec l'utilisation d'un préservatif spécifique (n'altérant pas la qualité du sperme, sans spermicide, sans lubrifiant), et on peut proposer un soutien sexologique. Les paramètres spermatiques évalués sont ([Tableau 4](#)) :

Si tous les paramètres du spermogramme sont dans les limites de la normale, un seul spermogramme peut être suffisant. Si la situation clinique le nécessite, un 2^e spermogramme peut néanmoins être prescrit. En cas d'anomalie au premier spermogramme, il est nécessaire de contrôler les conditions d'examen (délai d'abstinence, conditions de recueil, pathologies mêmes bénignes (dont la fièvre) ou intervention chirurgicale dans les 3 mois précédent l'examen) et un deuxième spermogramme devra être réalisé (au mieux à 2,5 mois d'intervalle correspondant à un cycle de spermatogenèse). Il existe des variabilités intra-individuelles des paramètres spermatiques observée à la fois chez les hommes fertiles [8] et hypofertiles [9].

- Les méthodes d'analyse du sperme ont été réactualisées dans la 6^e édition du manuel de laboratoire pour l'examen du sperme humain de l'organisation mondiale pour la santé (OMS 2021). [10] Cette révision a abouti à abaisser les seuils inférieurs de normalité pour le volume, la concentration, la numération totale, la motilité totale et progressive, et la morphologie.

Par conséquent, il convient de garder à l'esprit que les définitions de l'oligoasthénotératospermie, de l'oligozoospermie, de l'asthénospermie et de la téraspermie (définis ci-dessous) ont changé au cours des 30 dernières

Tableau 1a Les antécédents familiaux.

| | |
|--|---|
| Antécédents familiaux d'hypofertilité | Prise en charge en AMP Délai de conception Taille de la fratrie Distilbène Perturbateurs endocriniens Chimiothérapie |
| Antécédents de prise de traitements ou exposition à des gonado-toxiques connus | |
| Consanguinité Maladies génétiques connues | Mucoviscidose Micro délétion du chromosome Y Anomalie chromosomique Cancers familiaux Cancer testicule Hypospadias Varicocèle |
| ATCD uro-génitaux | |

Tableau 1b Les antécédents personnels.

| | | |
|---|---|---|
| Enfance | Troubles uro-génitaux | Hypospadias Ectopie testiculaire Hernie inguinale Oreillons |
| Pathologies de système | Infection Uropathie malformatrice Endocrinien Pathologies génétiques Affections ORL | Diabète Obésité Dyskinésies ciliaires |
| Antécédents infectieux | Infections sexuellement transmissibles Prostatite Orchite Oreillons Orifice herniaire | |
| Antécédents chirurgicaux | Chirurgie du rétropéritoine Chirurgie du col vésical et chirurgie de la prostate Chirurgie du scrotum et du testicule | Cure de hernie Ectopie testiculaire Sigmoïde Rectum Aorte Curage lombo aortique Biopsie testiculaire Orchidopexie Hydrocèle Vasectomie |
| Taille, poids, IMC, périmètre abdominal | | |

années. Les **Tableau 5a** et **Tableau 5b** résument les nouvelles valeurs de références des paramètres du spermogramme selon l'OMS 2021 [10].

L'azoospermie est définie par une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme sur 2 examens successifs (idéalement à au moins 2,5/3 mois d'intervalle) avec recherche des spermatozoïdes dans le culot de centrifugation à 3000 g pendant 15 minutes.

La cryptozoospermie se définit selon l'OMS 2010 par l'absence de spermatozoïdes à l'examen direct, mais la présence de spermatozoïdes dans le culot après centrifugation.

Les **Fig. 2 à 5** résument les algorithmes décisionnels en cas d'azoospermie (**Fig. 2**), d'oligospermie (**Fig. 3**), d'asthénospermie (**Fig. 4**), et d'hypospermie (**Fig. 5**).

Examen physique (cf. **Annexe 1**)

Tout homme infertile ou ayant un facteur de risque d'infertilité masculine doit faire l'objet d'un examen clinique avant toute décision thérapeutique (médicament, chirurgie, AMP) (**Tableau 6**).

Examens pouvant être prescrits en fonction du tableau dès la première consultation

Si l'évaluation initiale comportant les 3 éléments : interrogatoire, examen clinique, spermogramme ne montrent pas d'anomalie, il n'est pas nécessaire de réaliser d'examens complémentaires, sauf en cas d'infertilité inexplicable (bilans de base féminin et masculin négatifs). En cas

Tableau 1c Les habitudes de vie.

| Type | Description | Impact |
|--------------------|--|--|
| Tabac | Nombre cigarette/jour Nombre paquet/année | Oligospermie Anomalie de l'ADN spermatique |
| Cannabis | Nombre de cigarettes/jour Intoxication quotidienne ou occasionnelle | Oligospermie Aneuploïdie Fragmentation ADN |
| Autres stupéfiants | Crack, cocaïne, héroïne, autre | |
| Alcool | Nombre d'unités par semaine Alcoolisation aiguë | Diminution fécondabilité |
| Sport/sédentarité | Nombre d'heures assis par jour Nombre d'heures de sport par semaine | |
| Sommeil | Travail de nuit Qualité du sommeil | |
| Chaleur | Sauna Hamman | |

Tableau 1d Les facteurs de risque professionnels.

| | | |
|-----------------------------------|------------------------|---|
| Exposition xénobiotique | Pesticides Solvants | Jardinier, agriculteur, travail industrie pétrochimique |
| Exposition chaleur | | Boulanger, cuisinier, conducteurs, taxi |
| Expositions radiations ionisantes | | |

Tableau 2 Les traitements (actuels et antérieurs).

| | | |
|--|--|---|
| Chimiothérapie antimitotique | Agents alkylants Sels de platine | Dates d'administration Doses reçues par cure et cumulées |
| Radiothérapie | Fractionnée | Dose cumulée Date d'administration |
| Médicaments anti-infectieux | Nitrofuranes Kétoconazole | |
| Médicaments du système nerveux central | IMAO Imipraniques ISRS Lithium Neuroleptiques et apparentés Anticonvulsivants Opioïdes | Troubles sexuels OATS |
| Anabolisants | Testostérone Autres anabolisants | |
| Traitement de l'hypertrophie prostatique | Alpha-bloquants Inhibiteurs 5 alpha-réductase | |
| Traitements en auto médication | Cocktails vitaminiques Anti-oxydants Traitements de l'alopecie Boosters de libido | |
| Cimétidine Colchicine Salazopyrine | | |

d'anomalie à l'interrogatoire et/ou à l'examen clinique et/ou sur au moins un spermogramme, on pourra réaliser des examens complémentaires :

Échographie des voies génitales

L'échographie scrotale

Elle ne doit en aucun cas se substituer à l'examen clinique. Cependant, la pratique de l'échographie scrotale doit

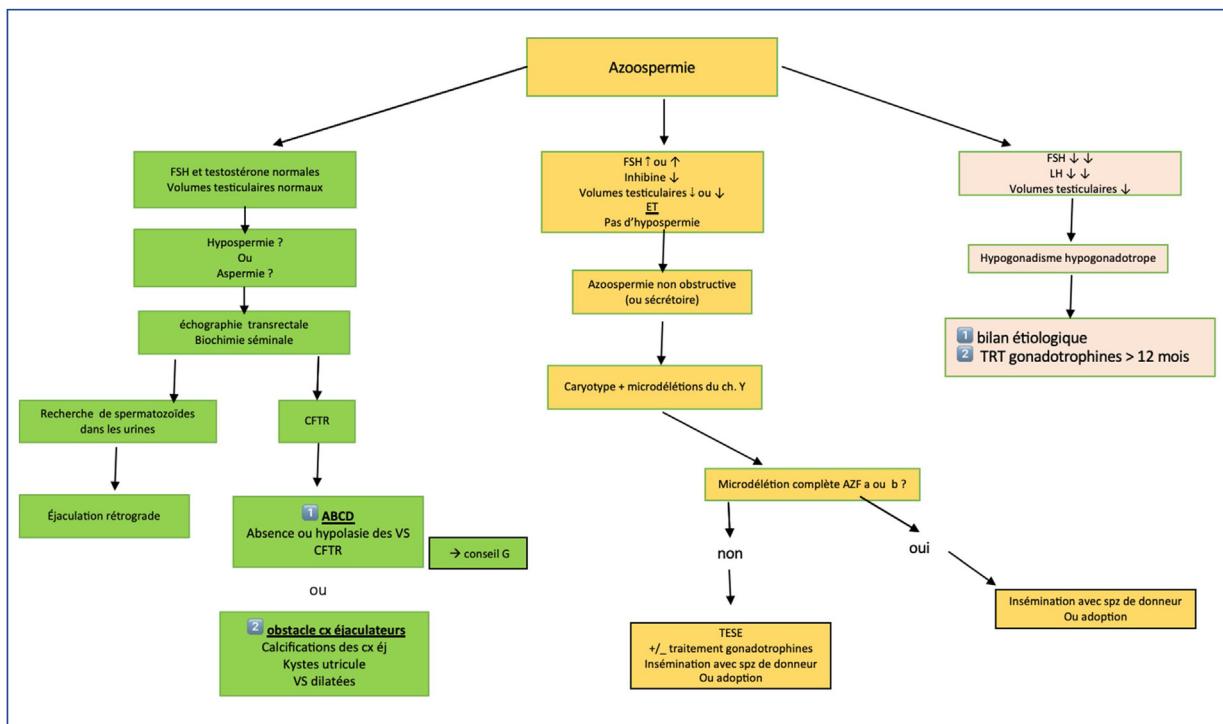
être recommandée chez tout homme infertile en raison des informations diagnostiques, pronostiques et d'orientation étiologique qu'elle apporte, ainsi que du lien étroit entre l'infertilité masculine et le cancer du testicule [11], d'autant plus qu'existent d'autres facteurs de risque de cancer testiculaire (cryptorchidie, antécédents de cancer du testicule, testicule atrophique) [12]. La Fig. 6 présente l'algorithme décisionnel en cas de diagnostic d'un nodule

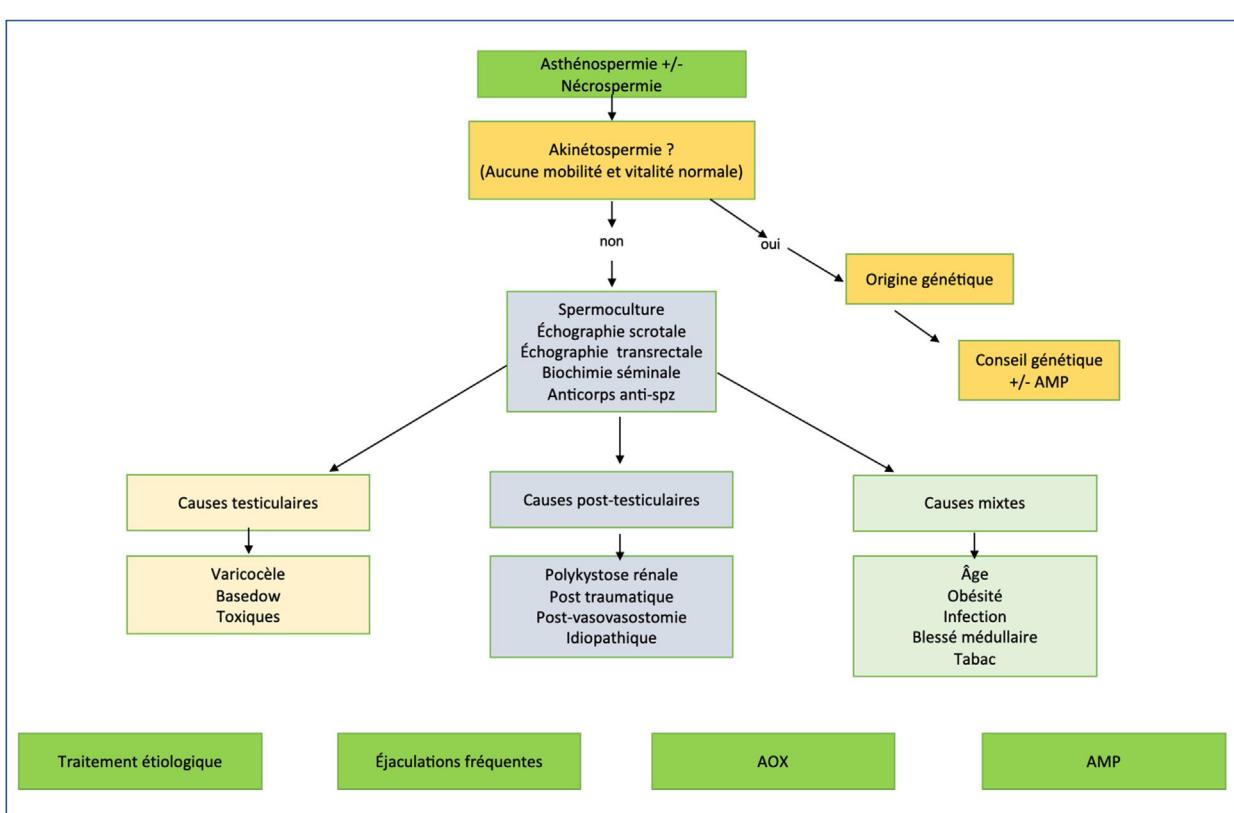
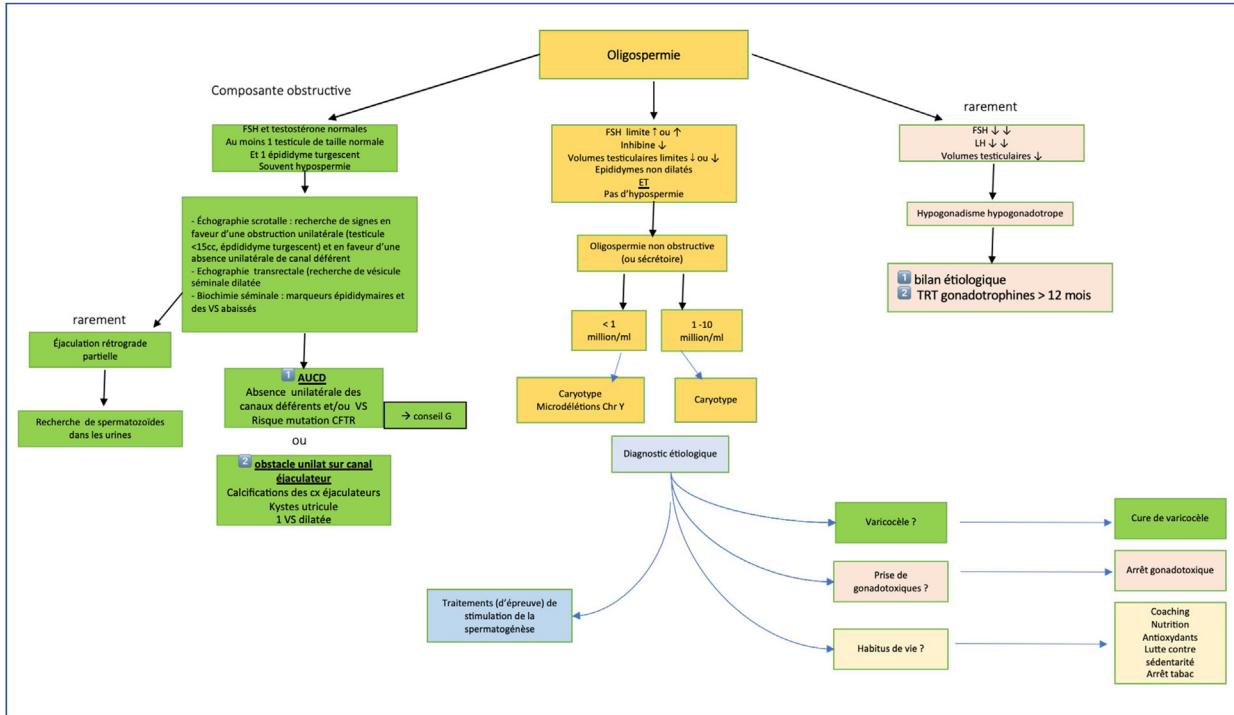
Tableau 3 Recherche de symptômes.

| | | |
|-----------------------------|---|---------------------|
| Douleurs éjaculatoires | Épididymite Prostatite | |
| Troubles urinaires | Dysurie | Sténose urétrale |
| Troubles sexuels | Baisse libido | |
| Troubles digestifs | Dysfonction érectile Douleurs chroniques | Mucoviscidose |
| Signes respiratoires ou ORL | Diarrhées | |
| | | Pathologie ciliaire |

Tableau 4 Les paramètres spermatiques.

| | | |
|-----------------|---|---|
| Volume | Hypospermie Hyperspermie | Obstruction Trouble de l'éjaculation Durée d'abstinence Infection |
| pH | Acide Alcalin | ABCD Obstruction des canaux éjaculateurs Prostatite |
| Concentration | Oligospermie Cryptozoospermie Azoospermie | Numération < 15 millions/mL Numération < 100000 spermatozoïdes |
| Leucospermie | Présence de polynucléaires neutrophiles | Absence de spermatozoïde |
| Mobilité | Mobilité A + B Asthénospermie | Numération > 1 million/mL |
| Vitalité | Nécrospermie | Mobilité < 32 % |
| Formes typiques | Tératospermie Classification Kruger Classification David modifiée [7] | Spermatozoïdes vivants <58 % Monomorphe Polymorphe < 4 % de spermatozoïdes normaux < 23 % de spermatozoïdes normaux |

**Figure 2.** Algorithme décisionnel face à une azoospermie.



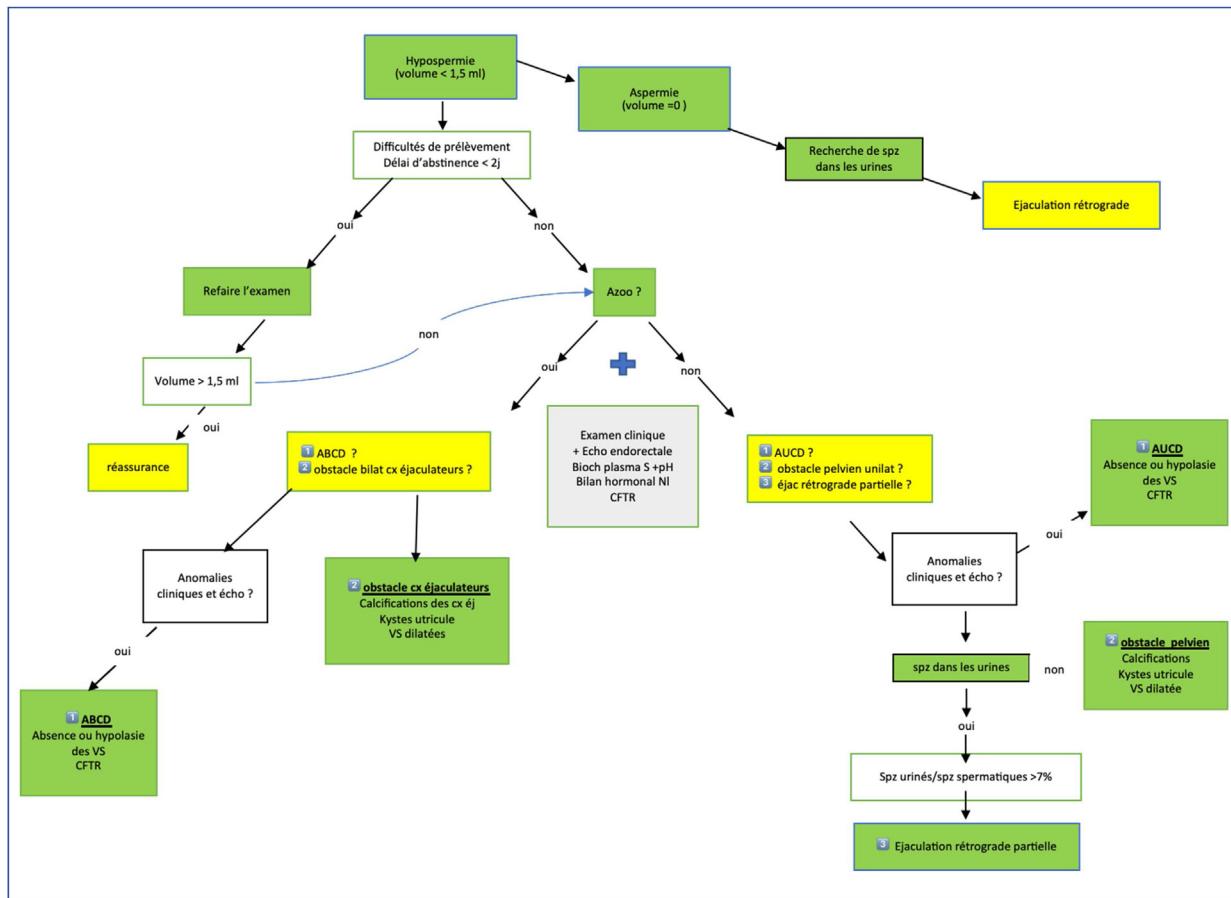


Figure 5. Algorithme décisionnel face à une hypospermie (volume de sperme < 1,5 mL).

Tableau 5a Normes OMS (Organisation mondiale de la santé) 2010 [10] et classification de David modifiée [7].

| Paramètres spermatiques | Valeurs seuils |
|---|----------------------|
| Délai d'abstinence | 3–5 jours |
| Volume éjaculé | 1,5 |
| Concentration spermatique | 15 millions/mL |
| Numération par éjaculat | 39 millions/éjaculat |
| Mobilité progressive des spermatozoïdes | 32 % |
| Mobilité totale des spermatozoïdes | 40 % |
| Vitalité | 58 % |
| Pourcentage de formes normales | 4 % |
| Critères stricts | 23 % |
| Classification de David modifiée | 1 million |
| Concentration en leucocytes | |

testiculaire. Les microlithiasies testiculaires peuvent indiquer la présence d'une néoplasie germinale intra-tubulaire [13]. L'échographie scrotale permet également de préciser le volume de chaque testicule (hypotrophie < 10 mL) et l'exploration épидidymo-déferentielle à la recherche d'une pathologie obstructive.

En effet, la tête de l'épididyme est souvent augmentée de volume dans le cas des azoospermies obstructives [14]. En revanche, les kystes de l'épididyme ne sont pas associés à une altération de la qualité du sperme.

Le doppler veineux scrotal permet de compléter le bilan d'une varicocèle clinique (taille, durée du reflux en manœuvre de Valsalva) et peut aider à confirmer la présence d'une varicocèle quand l'examen physique est équivoque. En revanche, il n'y a pas d'indication à réaliser un dépistage de la varicocèle infraclinique par doppler scrotal [15]. L'European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) a publié en 2020 des recommandations sur la méthode d'analyse d'une varicocèle en échodoppler.

Tableau 5b Nomenclature selon OMS 2021.

| | |
|-------------------|--|
| Aspermie | Absence de sperme |
| Hypospermie | Volume de sperme < 1,5 mL |
| Azoospermie | Absence de spermatozoïdes à l'examen direct et dans le culot après centrifugation |
| Cryptozoospermie | Absence de spermatozoïdes à l'examen direct mais présence de spermatozoïdes dans le culot après centrifugation |
| Oligozoospermie | < 15 millions/mL |
| Asthénozoospermie | Mobilité progressive < 32 % |
| Nécrozoospermie | Vitalité < 58 % |
| Tératozoospermie | <p>Classification des critères stricts Classification de David modifiée</p> |
| | < 4 % < 23 % > 1 million/mL |
| Leucospermie | |

Tableau 6 Examen physique.

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Caractères sexuels secondaires | Pilosité Gynécomastie | |
| Scrotum | Palpation testicules | Volume Conistance Nodule Présence varicocèle |
| | Déférents et épидidymes | Conistance Présence ou absence Douleur Nodule |
| Pénis | Taille Méat urétral Courbure | |
| Varicocèle | Recherchée en position allongée puis debout et avec manœuvre de Valsalva | Grade |
| Toucher rectal | Non systématique Réalisé en cas d'hypospermie, signes d'infections, IGAM... | Douleur Nodule Kyste |

L'échographie endorectale

L'échographie endorectale est indiquée chez les patients ayant une azoospermie chez lesquels on suspecte une cause excrétoire/obstructive. Certains experts recommandent de réaliser une échographie endorectale en contexte infectieux et chez les patients oligospermiques avec un faible volume éjaculé, pour déterminer s'il existe une obstruction des canaux éjaculateurs [15]. Cette obstruction peut être provoquée soit par un kyste intraprostatique : d'origine Wolffienne (communiquant avec un canal éjaculateur et pouvant comprimer le canal controlatéral) ou Müllerienne (non communicant, mais comprimant les deux canaux éjaculateurs), soit par une sténose des canaux éjaculateurs [15–17].

Évaluation endocrinienne

Une évaluation endocrinienne est particulièrement justifiée en cas :

- de symptômes et/ou examen clinique suggérant un hypogonadisme, des caractères sexuels anormaux, des volumes testiculaires diminués ;
- d'anomalies du spermogramme (en particulier en cas d'anomalies de la numération et/ou du volume de sperme) ;
- de troubles sexuels (notamment en cas de baisse de la libido, de dysfonction érectile, de difficultés à atteindre l'orgasme).

L'évaluation minimale de l'homme infertile comporte un dosage sérique de la FSH (exploration du testicule exocrine) et de la testostérone totale (exploration du testicule endocrine) [18].

Des niveaux élevés de FSH sont indicatifs d'un hypogonadisme primaire et un niveau de FSH > 10 UI/L a un pouvoir prédictif de 85,7 % pour détecter un nombre de spermatozoïdes < 20 millions/mL [19]. Une FSH et une LH faibles ou inadéquatement normales associées à un faible

Tableau 7 Spermoculture : Exemple des critères d'interprétation et des seuils de pathogénicité retenus dans le cadre d'une tentative d'AMP. D'après Boitrelle et al. Gynécologie Obstétrique fertilité 2012 [22].

| Contamination | Présence d'une flore polymorphe (> 3 espèces différentes) |
|--|---|
| Germes pathogènes de par leur présence | Chlamydia trachomatis |
| Germes pathogènes au seuil de $\geq 10^2$ UFC/mL | Neisseria gonorrhoeae Escherichia coli Proteus mirabilis Klebsiella pneumoniae/oxytoca Morganella morganii Citrobacter koseri Corynebacterium seminale Streptococcus sp (sauf Streptocoque B, inutile de traiter en périconceptionnel) |
| Germes pathogènes au seuil de $\geq 5.10^3$ UFC/mL | Gardnerella vaginalis (seulement si prélèvement vaginal positif au même germe) Candida albicans |
| Germes pathogènes au seuil de $\geq 10^4$ UFC/mL | Mycoplasma hominis Ureaplasma urealyticum |

Tableau 8 Critères avant d'envisager une discussion en RCP FMG.

| Critères cliniques | Facteur masculin d'infertilité confirmé |
|--|---|
| Critères phénotypiques | Azoospermie ou anomalies morphologiques des spermatozoïdes Exclusion d'un syndrome connu Biopsie testiculaire |
| Âge de procréer | Échographie testiculaire |
| Autres examens paracliniques : selon la clinique | Examens biologiques : bilan hormonal, marqueurs séminaux, etc. |
| Génétique selon le phénotype | Caryotype Micro délétion du chromosome Y, CFTR, ADGRG2, AURKC, DPY19L2, SUN5 |
| Antécédents familiaux | Recueillis lors d'une consultation de génétique |

niveau de testostérone totale sont évocateurs d'un hypogonadisme secondaire. Une FSH normale peut être indicative d'une atteinte obstructive de l'appareil génital, mais elle est également observée en cas d'arrêt de maturation de la spermatogenèse.

Les hommes dont la qualité du sperme est altérée ont un risque accru d'hypogonadisme. Compte tenu des conséquences potentiellement graves à long terme d'une carence androgénique non diagnostiquée et traitée, les hommes infertiles devraient systématiquement se voir proposer une évaluation endocrinienne.

Les dosages de la testostérone libre et de la testostérone biodisponible permettent de s'affranchir des variations de la SHBG, qui sont fréquentes.

Quel que soit le dosage utilisé, en cas de niveau de testostérone bas sur un prélèvement, il est conseillé de renouveler le dosage. En cas de testostérone confirmée diminuée, le bilan étiologique de l'hypogonadisme doit être réalisé avec dosage de la LH et de la prolactine. Les dosages

de testostérone sérique, de LH, de FSH et éventuellement de la prolactine doivent être réalisés le matin entre 8 et 11H à jeun.

L'inhibine B peut être prescrite en complément de la FSH pour l'exploration de la spermatogenèse [20]. Cependant, l'évaluation du taux d'inhibine B n'améliore pas la capacité de la FSH seule à prédire une numération spermatique abaissée [21].

L'évaluation de la fonction thyroïdienne n'est pas recommandée dans le bilan de l'homme infertile en l'absence de signes cliniques de dysthyroïdie.

Une méta-analyse récente de la littérature tendrait à montrer un intérêt du calcul du rapport Testostérone/Estradiol (T/E2) avant d'indiquer un traitement stimulant la spermatogenèse [11].

La spermoculture

Elle sera demandée en cas d'antécédents infectieux génito-urinaires ou de symptomatologie évocatrice, et devant certaines anomalies du spermogramme (leucospermie,

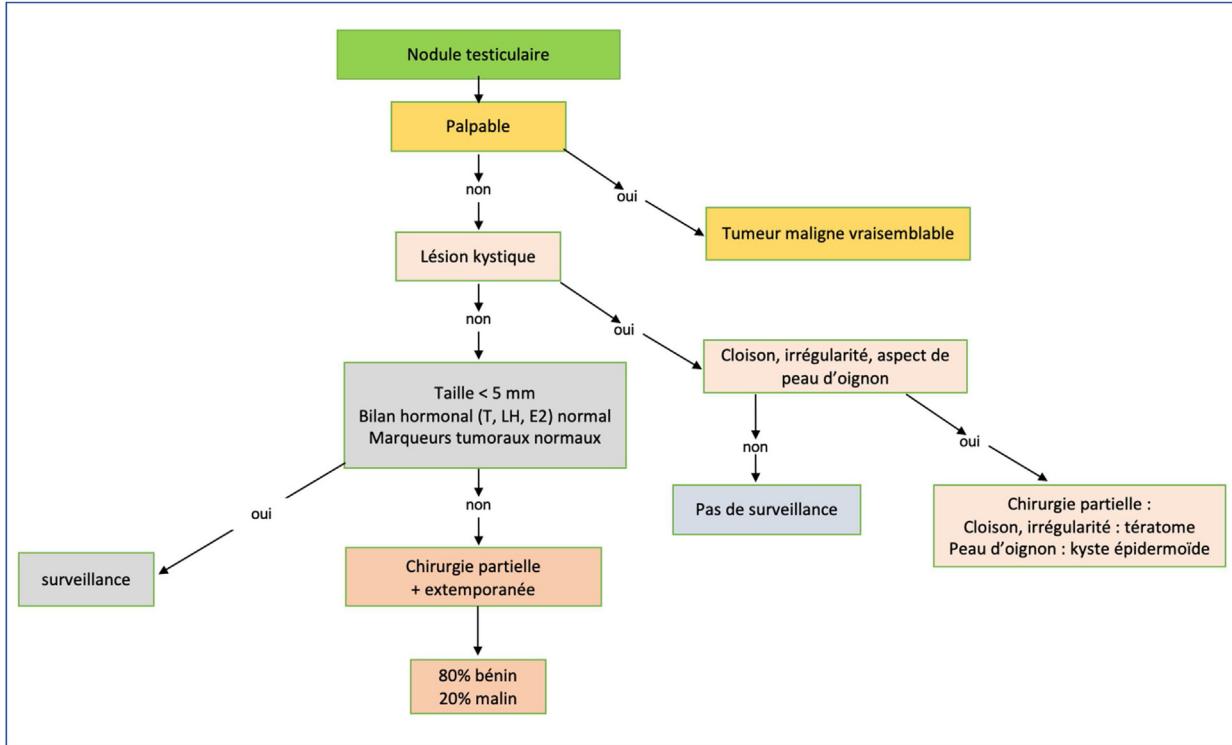


Figure 6. Algorithme décisionnel en cas de découverte d'un nodule testiculaire.

nécrospermie, asthénospermie inexplicable) ou de la biochimie du plasma séminal. Elle sera également demandée dans le bilan de base avant prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP).

L'interprétation doit tenir compte du nombre et du type des germes retrouvés (toutes les bactéries ne sont pas pathogènes) et des anomalies du spermogramme (leucospermie, asthénospermie, nécrospermie...) (Tableau 7) [22]. La prescription d'une antibiothérapie ne doit pas être systématique en cas de spermoculture positive isolée. En cas de doute, un contrôle après conseils d'hygiène intime et raccourcissement du délai d'abstinence peut être réalisé.

Examens paracliniques de 3^e ligne

L'analyse biochimique du plasma séminal

Les paramètres biochimiques du sperme sont dosés afin de donner une indication sur les fonctions sécrétaires d'une portion du tractus génital, dont ils sont spécifiques.

Les indications d'analyse biochimique du plasma séminal sont :

- la suspicion d'azoospermie excrétoire (obstructive) : le dosage des différents marqueurs permet de dresser une cartographie du tractus génital et de déterminer un éventuel niveau d'obstruction (haute, basse au niveau du carrefour uro-génital) ;
- le volume et/ou pH anormaux ;
- les troubles coagulation-liquéfaction ;
- l'oligospermie, asthénospermie, nécrospermie, leucospermie ;
- l'évaluation des conséquences d'antécédents infectieux.

La recherche des anticorps anti-spermatozoïdes (recherche directe d'Anticorps par la technique des immuno-billes, MAR-test)

Les taux de grossesse spontanée sont diminués en présence d'anticorps anti-spermatozoïdes dans le sperme. La recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes peut être envisagée lorsqu'il y a :

- un antécédent traumatique, de torsion spermatique ou de chirurgie scrotale ;
- une asthénospermie isolée ;
- une agglutination des spermatozoïdes.

Le taux et la classe d'anticorps varie dans le temps chez un même patient. Le MAR-test est un test de dépistage non spécifique des anticorps anti-spermatozoïdes ; sa positivité doit mener à la réalisation d'un test direct aux immuno-billes qui est réalisé sur spermatozoïdes sélectionnés après gradient de densité. Ce test permet de confirmer une auto-immunisation anti-spermatozoïdes, de préciser la classe d'anticorps et la partie des spermatozoïdes qui est ciblée (en pratique tête et/ou flagelle) [23].

L'analyse post-éjaculatoire des urines

Un faible volume ou une absence d'éjaculat n'est pas synonyme d'éjaculation rétrograde (totale ou partielle), et peut également correspondre à un trouble de l'émission du sperme, une obstruction des canaux éjaculateurs, une agénésie déférentielle bilatérale, un hypogonadisme, ou même simplement à une anomalie du recueil du sperme.

La recherche de spermatozoïdes dans les urines alcalinées est un examen simple qui permet d'étayer le diagnostic

d'éjaculation rétrograde. Il n'y a cependant pas de consensus sur la définition du nombre significatif de spermatozoïdes devant être présents dans les urines pour le diagnostic d'éjaculation rétrograde. Différentes méthodes sont proposées pour alcaliniser les urines permettant la mise en évidence de spermatozoïdes et leur congélation.

Le test de migration survie

Il s'agit d'un examen d'orientation fondamental dans l'algorithme décisionnel en AMP (JO du 23 MAI 2008). Ce test permet d'évaluer la quantité de spermatozoïdes mobiles fécondants d'un ejaculat en les sélectionnant par gradient de densité (ou par migration ascendante). Le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes récupérés et leur survie sont des éléments importants pour le choix de la technique d'AMP : insémination intra-utérine (IIU), FIV « classique » ou ICSI.

D'autres examens spermologiques peuvent compléter l'évaluation d'un homme infertile, mais ne sont pratiqués que par des centres spécialisés.

Tests de l'intégrité de l'ADN spermatique

La 6^e édition récemment publiée du manuel de laboratoire de l'OMS pour l'examen et le traitement du sperme humain a reconnu les limites du spermogramme [24], et dans une tentative d'identifier et de souligner l'importance des tests de la fonction des spermatozoïdes, elle a introduit l'étude de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (DFI : DNA Fragmentation Index) en tant qu'examen complémentaire et recommande son utilisation [25].

La fragmentation de l'ADN du spermatozoïde (DFI) se produit dans les cellules germinales lorsque les dommages causés à l'ADN nucléaire induits par différents facteurs (dont le stress oxydant) ne sont pas correctement réparés.

Le stress oxydant est causé par un déséquilibre de l'homéostasie entre la production de radicaux libres (ROS, Reactive Oxygen Species) et la capacité antioxydante totale dans le sperme [26].

Il peut provenir de sources exogènes telles que les substances toxiques, le tabagisme, l'alcool, l'alimentation et les radiations ou des sources endogènes telles que la varicocèle.

Cinq mécanismes différents de réparation de l'ADN des spermatozoïdes ont été décrits.

Par ailleurs, l'ovocyte qui a son propre mécanisme de réparation de l'ADN, peut compenser les dommages dans l'ADN des spermatozoïdes après la fécondation, en particulier pour les ruptures à simple brin (SSB) impliquant moins de 8 % du génome des spermatozoïdes [27]. Un point essentiel est la qualité l'ovocyte et son aptitude à réparer les cassures de l'ADN.

Si ces capacités sont débordées, il n'y aura généralement pas de grossesse, car il existe de très nombreux points de contrôles dans le cycle cellulaire qui empêche la poursuite du cycle cellulaire s'il existe des cassures. Si les dommages sont partiellement réparés, un développement anormal de l'embryon théoriquement peut se produire.

Des résultats récents ont souligné l'impact de la fragmentation de l'ADN du spermatozoïde sur les résultats reproductifs, et son association avec des facteurs de risque d'infertilité (par exemple, les médicaments, les polluants,

les habitudes de vie et les maladies), qui peuvent endommager les spermatozoïdes par différents mécanismes [28,29].

Plusieurs méta-analyses [30–35] ont étudié le lien entre atteinte de l'intégrité de l'ADN et les résultats en AMP. De leur analyse, il ressort qu'en cas de DFI anormalement élevée, on a :

- une diminution de la capacité d'un couple à concevoir naturellement ;
- après insémination intra-utérine (IIU) : une réduction des taux de grossesse et des taux de naissances ;
- après fécondation in vitro (FIV) : une réduction des taux de fécondation, des taux d'implantation, des taux de grossesse et des taux de naissances vivantes ;
- après injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) : des taux de naissances vivantes plus faibles ;
- enfin des données récentes semblent montrer une augmentation des taux de fausses-couches chez les couples infertiles en AMP en cas de DFI spermatique anormalement élevé avec un OR aux alentours de 1,5 [36–46].

Pour ces raisons, une étude de la DFI pourrait être pertinente en cas d'infertilité idiopathique, d'échecs d'AMP, de facteurs de style de vie, et/ou de varicocèle, ou encore de fausses-couches à répétition inexplicées.

Plusieurs techniques ont été développées pour l'étude de la DFI (TUNEL, SCSA, SCD, COMET).

Le TUNEL est actuellement le test le plus couramment utilisé dans le monde. La méthode utilise généralement une cytométrie en flux. Ses avantages sont : une capacité d'analyse plus élevée par rapport à d'autres méthodes (jusqu'à $2,5 \times 10^6$ spermatozoïdes), un protocole assez standardisé, une variabilité entre observateurs minimale, et la possibilité d'effectuer le test sur des échantillons frais et congelés. En revanche, il nécessite une formation approfondie sur le plan technique.

La méthode SCSA évalue l'intégrité de l'ADN après dénaturation acide suivie d'une coloration d'acridine orange. Son profil d'avantages et inconvénients est assez similaire à celui du TUNEL (examen simultané d'un grand nombre de spermatozoïdes, protocole standardisé, possibilité d'effectuer le test sur des échantillons frais et congelés, nécessité d'une formation sur le plan technique). En revanche, cette technique est plus chronophage et aucun kit commercial n'est à ce jour disponible.

La méthode SCD évalue la sensibilité de l'ADN des spermatozoïdes à la dénaturation acide, par la capacité de la chromatine des spermatozoïdes intactes à créer des halos de dispersion après exposition à l'acide et à une solution lytique. Il nécessite l'analyse de 300 à 500 spermatozoïdes manuellement au microscope, ce qui est chronophage et peut engendrer une variabilité inter-observateurs.

La méthode COMET évalue les DFI dans les spermatozoïdes individuels en fonction de la migration différentielle des brins d'ADN cassés influencés par un champ électrique en fonction de la taille et de la charge des brins. Ce test présente plusieurs limites : une mauvaise répétabilité, une grande variabilité inter-observateurs, et des protocoles et seuils non normalisés.

À ce jour, plusieurs difficultés persistent pour l'utilisation de ces tests en routine : aucune méthode ne fait référence ; les seuils des DFI pour permettre un diagnostic et une gestion

précis font défaut ; la normalisation de l'évaluation des DFI n'a pas été résolue dans la 6e édition du manuel de l'OMS.

Cependant, une méta-analyse récente de Santi et al. a suggéré une valeur seuil universelle de 20 % pour la discrimination entre les hommes fertiles et infertiles [28]. Ce seuil a récemment été proposé par Agarwal et al. comme limite pour toutes les méthodes d'évaluation en laboratoire [47].

En termes de prédition des résultats de la reproduction, Esteves et al., ont conclu que les valeurs de DFI au-delà de 20 à 30 % semblent être corrélées avec les résultats défavorables sur la grossesse par la conception naturelle ou la procréation médicalement assistée [48].

Examens génétiques

Les examens recommandés par l'AFU, la SALF, l'association des cytogénéticiens de langue française (ACLF), et les référents nationaux de la génétique de l'infertilité du PFMG2025 sont :

- en cas d'azoospermie non obstructive (ANO) : le caryotype et la recherche des microdélétions du bras long du chromosome Y ;
- en cas d'oligospermie : Un caryotype si la concentration de spermatozoïdes est constamment inférieure à 10 millions/mL, et la recherche des microdélétions du chromosome Y en dessous de 1 million/mL ;
- en cas d'absence bilatérale (ABCD) ou unilatérale (AUCD) des déférents : une analyse complète du gène CFTR.

Anomalies du caryotype

La réalisation du caryotype des hommes infertiles a permis, depuis les années 1970, d'observer de nombreux types de réarrangements chromosomiques. Aujourd'hui, la réalisation d'un caryotype constitue un prérequis à la prise en charge des patients dès lors que la concentration de spermatozoïdes est constamment inférieure à 10 millions/mL. Plus le nombre de spermatozoïdes est faible, plus la fréquence des anomalies chromosomiques est élevée ; ceci est principalement dû au syndrome de Klinefelter, qui est observé chez 15 % des hommes atteints d'azoospermie et qui représente 2/3 des anomalies chromosomiques observées chez l'homme infertile. Le chromosome X surnuméraire résulte d'une anomalie méiotique de ségrégation des chromosomes de l'un des 2 parents. À noter néanmoins une augmentation de la fréquence des SK avec l'âge de la mère. Chez les patients porteurs d'une ANO, 10 % d'entre eux ont un SK avec des caractéristiques cliniques qui peuvent être variables : petits testicules (constant), grande taille, répartition des graisses gynoïdes, et profil hormonal plasmatique montrant une FSH élevée et fréquemment une testostérone basse. À noter que l'identification d'un syndrome de Klinefelter ne constitue pas une contre-indication à la BT, la probabilité de retrouver des spermatozoïdes étant estimé à environ 40 % [49].

En cas d'ANO, d'autres anomalies peuvent être retrouvées comme tels que le caryotype 46,XX (ou 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.2), résultat d'une translocation déséquilibrée *de novo* entre les chromosomes X et Y. La présence d'un fragment du chromosome Y, contenant le gène SRY, explique le phénotype masculin normal. Dans ce dernier cas, la biopsie est contre-indiquée en rai-

son de l'absence de chance d'extraction de spermatozoïdes [50,51].

Les remaniements chromosomiques équilibrés, tels que les translocations robertsonniennes ou réciproques, les inversions péricentriques, prédominent en cas d'OATS s'ils ne concernent que les autosomes (chromosome 1 à 22). S'ils impliquent un chromosome sexuel, on observera fréquemment une azoospermie même si de rares cas de fertilité on était observé [52]. Pour ces patients, il est à noter un risque d'échecs de FIV/ICSI, de fausse couche spontanée précoce ou, plus rarement, une malformation du conceptus. Une évaluation du risque de transmission du remaniement à la descendance devra être réalisée, et la réalisation d'un diagnostic préimplantatoire proposé et/ou réalisé avec auparavant une analyse de la ségrégation chromosomique par sperm-FISH.

Microdélétions du chromosome Y

L'observation de fréquent remaniement chromosomique impliquant le chromosome Y a permis l'identification de microdélétions de taille variable localisées au niveau du bras long du chromosome Y. Selon leur taille et leur localisation, elles peuvent entraîner une oligozoospermie sévère ou une ANO, et leur fréquence varie selon les études de moins de 2 % à plus de 10 %.

Trois zones situées sur le bras long du chromosome Y ont été définies : la région proximale AZFa, la région centrale AZFb et la région distale AZFc [53]. La délétion complète de AZFa est rare (fréquence : 0,5 à 4 %), mais sévère, associée à un syndrome Sertoli cells only, et contre-indique la biopsie testiculaire (BT) [54]. La délétion complète AZF b (fréquence 1 à 5 %) est associée à un arrêt précoce de maturation des spermatozoïdes et contre-indique également la biopsie testiculaire (BT). À noter de rares cas de BT positives dans la littérature dans les délétions partielles de cette région [54]. La délétion AZFc est la plus fréquente (80 % des microdélétions) et moins délétère et est compatible avec le fait de retrouver des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Au niveau histologique il s'agit d'une hypospermatogenèse.

Si l'ensemble du bilan génétique est négatif, le recours à un séquençage complet du génome via le plan France médecine génomique 2025 (PFMG2025) peut être discuté (notamment en cas de BT négative), avec présentation du dossier à la RCP d'amont de la filière infertilités masculines rares (Fig. 1), aucun autre test ciblé n'étant aujourd'hui validé. En effet, avec l'avènement des techniques génomiques, un certain nombre d'autres gènes responsables de l'ANO ont été identifiés (principalement chez des patients consanguins), majoritairement impliqué dans les mécanismes de recombinaison homologue durant la méiose... [55,56].

Recherche des mutations du gène CFTR et ADGRG2

La résultante d'une anomalie de développement des canaux de Wolff est une absence unilatérale ou bilatérale des conduits déférents (AUCD et ABCD, respectivement) plus ou moins associée à des anomalies des épididymes et des vésicules séminales. Tout homme ayant une AUCD ou une ABCD doit être informé de la forte association entre l'absence vésiculo-déférentielle et la présence de mutation du gène CFTR impliquée de la survenue de la mucoviscidose.

Une analyse complète du gène CFTR doit être proposée en cas d'ABCD ou d'AUCD et/ou des symptômes de mucovis-

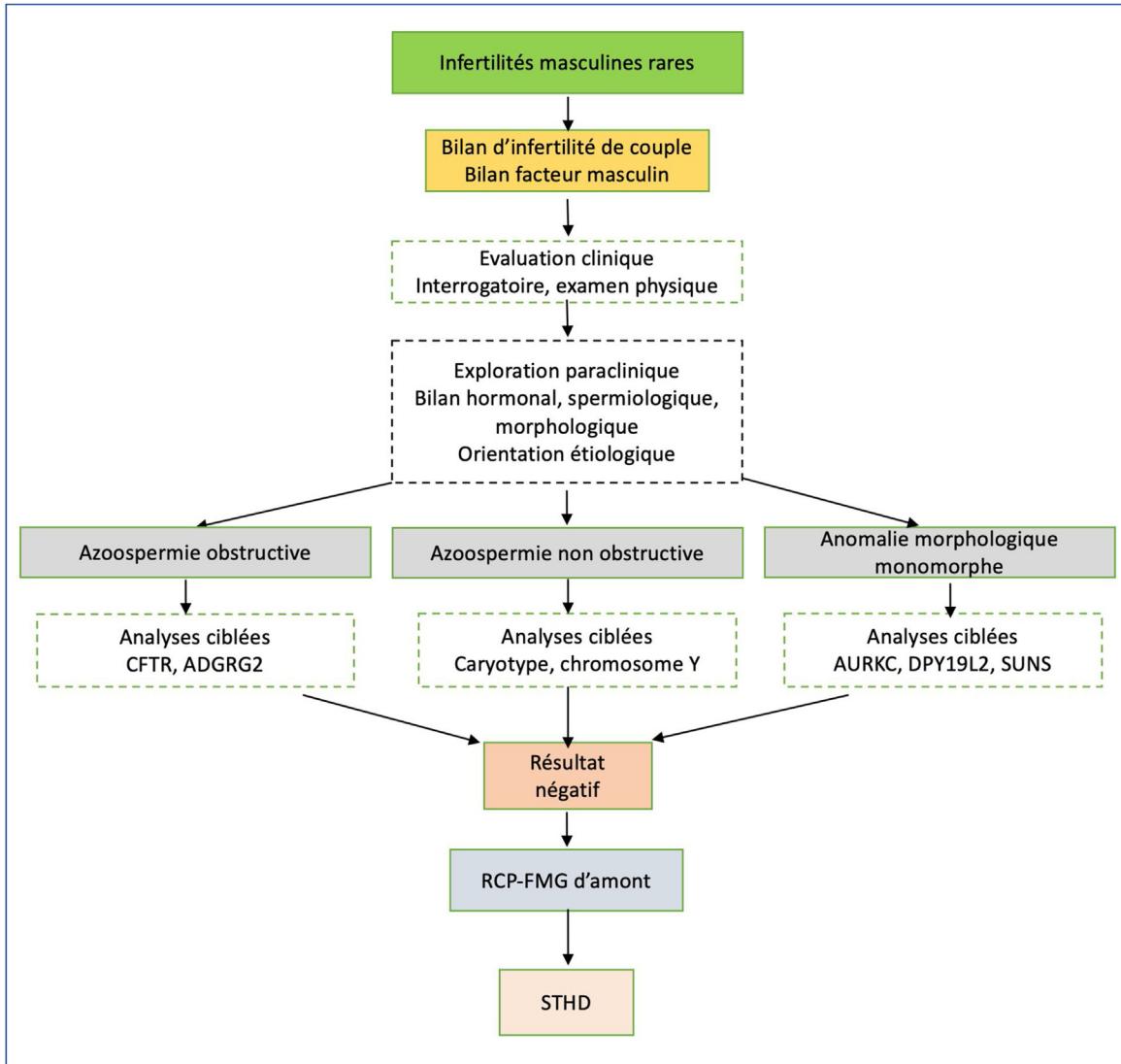


Figure 7. Algorithme de présentation en réunion pluridisciplinaire d'infertilité masculine rare.

cidose et on estime à plus de 80 % la probabilité de trouver un ou 2 variants pathogènes dans cette population [57]. En cas de diagnostic d'un variant pathogène, la même analyse doit être proposée chez la conjointe, afin d'exclure un risque de mucoviscidose dans la descendance. En effet, la probabilité d'être porteur d'un variant pathogène du gène *CFTR* dans la population générale est d'environ 1 sur 37, ce qui amènerait à modifier la prise en charge du fait du risque pour la descendance de développer la mucoviscidose et orienter le couple vers un diagnostic préimplantatoire.

Des mutations du gène *ADGRG2* (un gène lié à l'X codant pour un récepteur couplé aux protéines de classe d'adhésion G fortement exprimé dans les canaux efférents) ont été récemment rapportées chez des hommes ayant une ABCD ou une AUCD [58]. À noter que la protéine *ADGRG2* est un partenaire du canal *CFTR* au niveau des canaux déférents, son absence entraînant une inactivation de ce dernier.

Si l'ensemble du bilan génétique est négatif, le recours à un séquençage complet du génome via le plan France médecine génomique 2025 (PFMG2025) devra être discuté, et le dossier présenté à la RCP d'amont de la filière infertilités

masculines rares (Fig. 7), aucun autre test ciblé n'étant aujourd'hui validé.

Examen génétique ciblé en cas de téatospermie monomorphe

Selon le type d'anomalie, une recherche ciblée peut être réalisée sur le gène de l'Aurora Kinase C (*AURKC*) en cas de macrocéphalie spermatique et *DPY19L2* en cas de globozoospermie. Si le bilan génétique est négatif, le recours à un séquençage complet du génome via le plan France médecine génomique 2025 (PFMG2025) devra être discuté, et le dossier présenté à la RCP d'amont de la filière infertilités masculines rares (Fig. 7).

Accessibilité au PFMG2025

Fin 2022, l'infertilité masculine rare a été retenue comme une préindication du PFMG2025 (<https://pfmg2025.aviesan.fr>). À cette fin, une RCP d'amont a été mise en place afin que l'ensemble des professionnels concernés par la prise en charge des patients infertiles puisse présenter leurs patients. L'ANO, l'ABCD, l'AUCD et les téatospermies monomorphes ont été retenues comme des phénotypes pouvant

être pris en charge dès lors que le bilan initial est négatif ([Fig. 7](#)). Cette prise en charge se fera suite à la présentation d'une fiche d'évaluation ([Tableau 8](#)) et n'engendrera aucun coup pour le patient et la structure clinique.

Conclusion

Il existe des recommandations d'évaluation des hommes des couples infertiles par la majorité des sociétés savantes impliquées dans la fertilité. L'évaluation de l'homme passe nécessairement par un examen clinique attentif et une anamnèse précise.

L'examen du spermogramme est souvent la porte d'entrée dans le parcours de soin de l'homme.

Les examens paracliniques ensuite prescrits seront fonction des premières données de l'évaluation.

L'ensemble des données permettra de traiter des causes modifiables (varicocèle, IGAM...), avec quelque fois la possibilité de restaurer une fertilité spontanée au couple ou améliorer les résultats de l'AMP, de dépister des pathologies pour le conceptus et de préciser des pathologies en reliant avec la santé de l'homme (hypogonadisme, microlithiases testiculaires, mucoviscidose...).

Annexe 1. Questionnaire d'interrogatoire et d'examen clinique à l'attention des uro/andrologues

| | |
|--|--|
| Date consultation | <u> </u> / <u> </u> /20 <u> </u> |
| Age | Age : <u> </u> ans |
| Poids actuel (kg) | <u> </u> kg IMC : <u> </u> . Taille (cm) : <u> </u> cm Périmètre abdo : <u> </u> cm |
| Antécédents FERTILITE (famille) | |
| Nombre de frères et sœurs | <u> </u> |
| Infertilité dans la fratrie | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ► préciser : |
| Antécédents FECONDITE Monsieur hors coupleactuel | |
| <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | <p>► Si oui, préciser grossesse :</p> <p><input type="checkbox"/> Naturelle <input type="checkbox"/> IIU <input type="checkbox"/> FIV <input type="checkbox"/> ICSI <input type="checkbox"/> Don</p> <p>► Si oui, comment s'est-elle terminée :</p> <p>FCS <input type="checkbox"/> GEU <input type="checkbox"/> IVG <input type="checkbox"/> IMG <input type="checkbox"/> ENFANT : <input type="checkbox"/> 5</p> |

| | |
|--|--|
| FECONDITE et SEXUALITE du couple actuel | |
| Durée d'infécondité (mois) | <u> </u> mois |
| Fécondité (Couple actuel) | <p>► Si oui, préciser grossesse :</p> <p><input type="checkbox"/> Naturelle <input type="checkbox"/> IIU <input type="checkbox"/> FIV <input type="checkbox"/> ICSI <input type="checkbox"/> Don</p> <p>► Si oui, comment s'est-elle terminé :</p> |
| <input type="checkbox"/> Non | |

| | |
|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Oui | FCS <input type="checkbox"/> GEU <input type="checkbox"/> IVG <input type="checkbox"/> IMG <input type="checkbox"/> ENFANT <input type="checkbox"/> |
| Nombre de rapports par mois | <u> </u> |
| Erection | <input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Anormale |
| Ejaculation | <input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Anormale <input type="checkbox"/> Douloureuse |

| Antécédents Evocateurs INFERTILITE | | | |
|------------------------------------|---|--|--|
| ATCD cryptorchidie | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Droite <input type="checkbox"/> Gauche <input type="checkbox"/> ne sait pas | | |
| | Si ATCD de cryptorchidie droite | <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Descendu spontanément ► Si oui, à quel âge? : <u> </u> ans <input type="checkbox"/> Traitée médicalement, ► si oui, à quel âge ? : <u> </u> ans <input type="checkbox"/> Traitée chirurgie ► si oui, à quel âge ? : <u> </u> an | |
| | Si ATCD de cryptorchidie gauche | <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Descendu spontanément ► Si oui, à quel âge ? : <u> </u> ans <input type="checkbox"/> Traitée médicalement, ► si oui, à quel âge ? : <u> </u> ans <input type="checkbox"/> Traitée chirurgie ► si oui, à quel âge ? : <u> </u> an | |
| ATCD hernie inguinale | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Droite ► Si oui , âge lors de la chirurgie hernie inguinale : <u> </u> ans <input type="checkbox"/> Gauche ► Si oui , âge lors de la chirurgie hernie inguinale : <u> </u> ans | | |
| ATCD trauma. scrotal | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Droite <input type="checkbox"/> Gauche <input type="checkbox"/> Ne se rappelle plus | | |

| | |
|--------------------------------|--|
| ATCD épididymite | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| | <input type="checkbox"/> Droite ► Si oui, âge lors de l'épididymite : <u> </u> ans ► orchite associée <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| | <input type="checkbox"/> Gauche ► Si oui, âge lors de l'épididymite : <u> </u> ans ► orchite associée <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| ATCD infectieux urinaire | pyélonéphrite <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez germe : année : <u> </u> prostatite aigue <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez germe : année : <u> </u> infection ur. non fébrile <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez germe : année : <u> </u> urétrite <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez germe : année : <u> </u> |
| | <input type="checkbox"/> Non |
| | <input type="checkbox"/> Oui |
| ATCD oreillons | <input type="checkbox"/> Pdt l'enfance <input type="checkbox"/> Adulte sans orchite <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Adulte avec orchite ► <input type="checkbox"/> Droite <input type="checkbox"/> Gauche ► âge lors de l'orchite ourlienne : <u> </u> ans |
| | <input type="checkbox"/> Non |
| | <input type="checkbox"/> Oui |
| ATCD torsion testiculaire | <input type="checkbox"/> Droite ► Si oui, âge lors de la torsion : <u> </u> ans ► orchidectomie <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Gauche ► Si oui, âge lors de la torsion : <u> </u> ans ► orchidectomie <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| | <input type="checkbox"/> Non |
| | <input type="checkbox"/> Oui |
| ATCD IST | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ► Si oui, année: <u> </u> <input type="checkbox"/> Non répons |
| ATCD chir OGE | Biopsie testiculaire <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez côté(s) : année : <u> </u> Prélèvt Epididyme <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez côté(s) : année : <u> </u> Orchidectomie <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez côté(s) : année : <u> </u> |
| | <input type="checkbox"/> Non |
| | <input type="checkbox"/> Oui |

| | | |
|---|---|-------------------------|
| ► Si oui, précisez... | Vasectomie <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> | |
| | Cure de varicocèle <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez côté(s) : année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> | |
| | Type (chirurgie, embolisation) : | |
| | Cure d'hypospade <input type="checkbox"/> ► Si oui, à quel âge ? <u> </u> | Autre, préciser : |
| Antécédents MEDICAUX | | |
| ATCD médical <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui | Cancer testiculaire <input type="checkbox"/> ► Si oui, année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> | |
| | Autre cancer <input type="checkbox"/> ► Type : ► Si oui, année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> | |
| | Hémopathie <input type="checkbox"/> ► Type : ► Si oui, année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> | |
| | Chimiothérapie <input type="checkbox"/> ► Type : ► Si oui, année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> | |
| | Radiothérapie <input type="checkbox"/> ► Champ : ► Si oui, année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> | |
| | Conservation de sperme <input type="checkbox"/> ► Si oui, précisez : où, nb de paillettes : | |
| ATCD Maladie <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui ► Si oui, précisez... | Psychiatrique <input type="checkbox"/> | |
| | Insuffisance Rénale <input type="checkbox"/> ► Si oui, dialysé : <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui | |
| | Cirrhose <input type="checkbox"/> | |
| | Diabète <input type="checkbox"/> Oui ► Si oui, Type : depuis combien d'années : <u> </u> | |
| | Maladie inflam. chronique <input type="checkbox"/> ► Si oui, Type : | |
| | Neurologique <input type="checkbox"/> ► Si oui, Type : | |
| Mucoviscidose <input type="checkbox"/> | | |
| Broncho-respiratoire <input type="checkbox"/> ► Si oui, Type : | | |
| Tuberculose <input type="checkbox"/> ► Si oui, année : <u> </u> <u> </u> <u> </u> <u> </u> | | |
| Autres : | | |

| | |
|--|---|
| | Se reporter au site du CRAT : https://lecrat.fr/rubriquefr.php?id_rubrique=12 |
| Médicaments (traitements chroniques) <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui | |

| EXPOSITIONS | | |
|---|----------------------------|--|
| Chaleur | Exposition à la chaleur : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| | Fièvre < 3 mois : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| | Bains, sauna, hammam : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| ► Si oui, fréquence moyenne : __ fois/semaine | | |
| Professionnelle | Profession : | |
| | Solvants, peinture : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| | Pesticides, insecticides : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| | Radiations ionisantes : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| | Chimie : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| | Autres : | <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui |
| ► Si oui, préciser : | | |
| Consommation de toxiques | Alcool : | <input type="checkbox"/> Jamais |

| |
|--|
| <input type="checkbox"/> ₁ Occasionnelle (moins d'une fois par mois) <input type="checkbox"/> ₂ Régulière : tous les <u><u></u></u> jours Préciser le nombre d'unités: <u><u></u></u> / semaine |
| Tabac : <input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui ► Si oui, PA: <u><u></u></u> cigarettes par jour : <u><u></u></u> |
| Cannabis : <input type="checkbox"/> ₀ Jamais <input type="checkbox"/> ₁ Occasional (moins d'une fois par mois) <input type="checkbox"/> ₂ Régulier : tous les <u><u></u></u> jours |
| Autres drogues : <input type="checkbox"/> ₀ Jamais <input type="checkbox"/> ₁ Occasional (moins d'une fois par mois) <input type="checkbox"/> ₂ Régulier : tous les <u><u></u></u> jours ► Si oui, préciser : |

| | |
|----------------------------|---|
| EXAMEN CLINIQUE | |
| Caractères sexuels normaux | <input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui |

| | | | | |
|------------------------------|--|---|---|---|
| | | | | |
| Gynécomastie | <input type="checkbox"/> ₀ Non | <input type="checkbox"/> ₁ Oui | | |
| Panicule adipeux | <input type="checkbox"/> ₀ Non | <input type="checkbox"/> ₁ Oui + | <input type="checkbox"/> ₂ Oui ++ | |
| Testicules | Gauche : <input type="checkbox"/> ₁ Présent <input type="checkbox"/> ₀ Absent | | | |
| | Droit : <input type="checkbox"/> ₁ Présent <input type="checkbox"/> ₀ Absent | | | |
| Testis gauche | longueur ____ mm | largeur ____ mm | Volume ____ ml | |
| Testis droit | longueur ____ mm | largeur ____ mm | Volume ____ ml | |
| Varicocèle gauche | <input type="checkbox"/> ₀ Non | <input type="checkbox"/> ₁ Grade 1 | <input type="checkbox"/> ₂ Grade 2 | <input type="checkbox"/> ₃ Grade 3 |
| Varicocèle droite | <input type="checkbox"/> ₀ Non | <input type="checkbox"/> ₁ Grade 1 | <input type="checkbox"/> ₂ Grade 2 | <input type="checkbox"/> ₃ Grade 3 |
| Hydrocèle | <input type="checkbox"/> ₀ Non | <input type="checkbox"/> ₁ Droite | <input type="checkbox"/> ₂ Gauche | |
| Kystes du cordon | <input type="checkbox"/> ₀ Non | <input type="checkbox"/> ₁ Droite | <input type="checkbox"/> ₂ Gauche | |
| Anomalie Epididyme gauche | <input type="checkbox"/> ₁ Non | <input type="checkbox"/> ₂ Oui | | |
| | Si oui, anomalies au niveau : de la tête <input type="checkbox"/> ₁ du corps <input type="checkbox"/> ₂ | | | |

| | |
|--------------------------|---|
| | <p>Type ?</p> <p><input type="checkbox"/>1 Absent <input type="checkbox"/>2 Kystique <input type="checkbox"/>3 Nodulaire <input type="checkbox"/>4 Turgescent</p> |
| Anomalie Epididyme droit | <p><input type="checkbox"/>1 Non <input type="checkbox"/>2 Oui</p> <p>Si oui, anomalies au niveau : de la tête <input type="checkbox"/>1 du corps <input type="checkbox"/>2 de la queue <input type="checkbox"/>3</p> <p>Type ?</p> <p><input type="checkbox"/>1 Absent <input type="checkbox"/>2 Kystique <input type="checkbox"/>3 Nodulaire <input type="checkbox"/>4 Turgescent</p> |
| Défèrent gauche | <p><input type="checkbox"/>1 Normal <input type="checkbox"/>2 Nodulaire/épaisseur</p> <p><input type="checkbox"/>3 Absent <input type="checkbox"/>4 doute</p> |
| Défèrent droit | <p><input type="checkbox"/>1 Normal <input type="checkbox"/>2 Nodulaire/épaisseur</p> <p><input type="checkbox"/>3 Absent <input type="checkbox"/>4 doute</p> |
| Examen de la verge | <p><input type="checkbox"/>1 Normal <input type="checkbox"/>2 anomalie</p> <p>Si oui, précisez :</p> |

Annexe 2. Évaluation de la femme du couple infertile

EXPLORATION DE LA FEMME INFERTILE

Les objectifs de ces explorations sont :

- Déterminer la cause de l'infertilité
 - Définir la meilleure prise en charge pour le couple
 - Trouver tout facteur pouvant impacter le déroulement de la grossesse et surtout son issue

ENTRE DE LA GROSSESSE INTERROGATOIRE

Une fois passé l'interrogatoire classique, on cherchera en particulier

- des pathologies thyroïdiennes : pathologies fréquentes chez la femme pouvant altérer la fertilité et augmenter le risque de fausse couche spontanée
 - un diabète : une HbA1c élevée peut impacter la fertilité et augmente le risque de malformation
 - prise médicamenteuse potentiellement tératogène
 - tabagisme : 1 cigarette/j suffit à baisser la fertilité de 40 %
 - recherche d'une endométriose :
 - Dysménorrhées

- Dyspareunies profondes
 - Les antécédents de chirurgie pelvienne :
 - Péritonite : suggérant un pelvis adhérentiel et potentiellement une cause tubaire et/ou inflammatoire
 - Chirurgie cavaire (myomectomie/Résection de l'endomètre) : recherche de synéchie et/ou d'atrophie de l'endomètre
 - Kystectomie : risque de récidive/altération de la réserve ovarienne iatrogénique
 - La durée des cycles menstruels
 - Cycles courts orientent vers une insuffisance ovarienne
 - Cycles longs vers des réserves ovaraines importantes voire des « profils syndrome des ovaires micro polykystiques » SOPK like
 - Aménorrhée ou spioménorrhées (>2 mois) oriente vers des SOPK vrais ou des hypogonadismes hypogonadotropes.
 - La fertilité antérieure : confirmant la capacité à obtenir implantation et/ou à identifier des facteurs pouvant altérer la fertilité : aspiration/curetage/délivrance artificielle et révision utérine.

EXPLORATION COMPLEMENTAIRE EN PREMIERE INTENTION

• Réserve ovarienne

○ Echographie pelvienne entre J3 et J5 du cycle

- Dimensions de l'utérus : une hystérométrie de moins de 65 mm est une contre-indication relative à la grossesse gémellaire. Un petit utérus peut orienter vers un utérus unicorn ou un hypogonadisme
- Recherche d'anomalie utérine : adéno-myose/Fibromes/malformations/Polype
- Recherche d'anomalie annexielle : hydrosalpinx
- Examen des ovaires :
- Accessibilité à la ponction par voie transvaginale en vue d'une FIV, interposition vasculaire et/ou digestive
- Présence de kystes ovariens en particulier dermoïdes ou endométrioomes
- Compte des follicules antraux (CFA) : normal entre 10 et 15 follicules au total.
- CFA <10 = insuffisance ovarienne,
- CFA >15 réserve ovarienne importante,
- CFA > 30 profil SOPK like ou SOPK vrai.
- Dosages hormonaux au 3^e jour du cycle
- AMH : est une hormone produite par chaque petit follicule antral. Elle est donc corrélée au CFA. Elle est normale entre 2 et 4 ng/mL et est un prédicteur de la réponse ovarienne à la stimulation ovarienne mais n'est corrélé ni à la qualité ovocytaire ni à l'obtention de la grossesse
- FSH : qui ne peut s'interpréter que si l'**estradiol** est inférieur à 50 ng/mL car l'œstradiol induit un rétrocontrôle négatif sur la production de FSH.

- Progestérone : si elle est élevée en début de cycle, on pensera à rechercher un bloc en 21-hydroxylase
- LH : une LH supérieure à la FSH oriente vers un profil SOPK.
- Hysérosalpingographie : pour évaluer la perméabilité tubaire. Elle ne sera prescrite qu'en cas d'objectif de fertilité naturelle et donc d'un spermogramme normal.
- Hystéroskopie : prescrite en cas d'anomalie cavitaire en échographie, ou d'antécédent de fausse couche ou d'échec d'implantation afin de chercher des signes d'endométrite chronique.

Ce premier bilan (avec le bilan spermatique) doit permettre de répondre aux questions suivantes :

- Le couple a-t-il une fertilité naturelle possible ?
- Y-a-t-il un facteur d'infertilité réversible après traitement ?
- La prise en charge (après d'autres explorations de seconde intention si besoin) la plus probable sera : prise en charge uro-andrologique/insémination intra-utérine/fécondation in vitro ± ICSI ou don d'ovocytes ?

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril* 2021;115(1):54–61.
- [2] Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod Oxf Engl* 1991;6(6):811–6.
- [3] Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23(6):646–59.
- [4] Huyghe E, Boitrelle F, Methorst C, Mieusset R, Ray PF, Akakpo W, et al. AFU and SALF recommendations for the evaluation of male infertility. *Progres Urol* 2021;31(3):131–44.
- [5] CRAT. <https://www.lecrat.fr>. [Date d'accès 2/10/2023].
- [6] Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017;23(6):660–80.
- [7] Auger J, Jouannet P, Eustache F. Another look at human sperm morphology. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;31(1):10–23.
- [8] Alvarez C, Castilla JA, Martínez L, Ramírez JP, Vergara F, Gaforio JJ. Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;18(10):2082–8.
- [9] Francavilla F, Barbonetti A, Necozione S, Santucci R, Cordeschi G, Macerola B, et al. Within-subject variation of seminal parameters in men with infertile marriages. *Int J Androl* 2007;30(3):174–81.
- [10] Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):231–45.
- [11] Del Giudice F, Busetto G, De Berardinis E, Sperduti I, Ferro M, Maggi M, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl* 2020;22(4):360.
- [12] Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril* 2018;109(1):6–19.
- [13] Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LHJ, van Casteren N, Wildhagen MF, Dohle GR. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer. *Int J Androl* 2010;33(4):597–603.
- [14] Pezzella A, Barbonetti A, Micillo A, D'Andrea S, Necozione S, Gandini L, et al. Ultrasonographic determination of caput epididymis diameter is strongly predictive of obstruction in the genital tract in azoospermic men with normal serum FSH. *Andrology* 2013;1(1):133–8.
- [15] Jarow JP. Role of ultrasonography in the evaluation of the infertile male. *Semin Urol* 1994;12(4):274–82.
- [16] Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update* 2015;21(1):56–83.
- [17] Members of the ESUR-SPIWG WGFreeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol* 2020;30(1):11–25.
- [18] Bourcigaux N, Christin-Maitre S. Hormonal evaluation in infertile men. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(5):551–6.
- [19] Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4059–63.
- [20] Dandekar SP, Sheth AR, Mody AE, Phadke AM. Correlation between serum immunoreactive inhibin, gonadotrophins and spermatogenesis. *Andrologia* 1984;16(2):141–5.

- [21] Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007;28(3):397–406.
- [22] Boitrelle F, Robin G, Lefebvre C, Bailly M, Selva J, Courcol R, et al. Bacteriospermia in assisted reproductive techniques: effects of bacteria on spermatozoa and seminal plasma, diagnosis and treatment. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40(4):226–34.
- [23] Vujišić S, Lepej SZ, Jerković L, Emedi I, Sokolić B. Antisperm antibodies in semen, sera and follicular fluids of infertile patients: relation to reproductive outcome after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* N Y N 2005;54(1):13–20.
- [24] Björndahl L, Kirkman-Brown J, other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil Steril* 2022;117(2):246–51.
- [25] Baldi E, Gallagher MT, Krasnyak S, Kirkman-Brown J, Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Extended semen examinations in the sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: contributing to the understanding of the function of the male reproductive system. *Fertil Steril* 2022;117(2):252–7.
- [26] Takeshima T, Usui K, Mori K, Asai T, Yasuda K, Kuroda S, et al. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol* 2021;20(1):41–52.
- [27] Ahmadi A, Ng SC. Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa. *J Exp Zool* 1999;284(6):696–704.
- [28] Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management - meta-analyses. *Reprod Biomed Online* 2018;37(3):315–26.
- [29] Muratori M, Marchiani S, Tamburino L, Baldi E. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin. *Adv Exp Med Biol* 2019;1166:75–85.
- [30] Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 2017;19(1):80–90.
- [31] Chen Q, Zhao JY, Xue X, Zhu GX. The association between sperm DNA fragmentation and reproductive outcomes following intrauterine insemination, a meta analysis. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2019;86:50–5.
- [32] Chen Y, Li W, Chen X. The association of sperm DNA fragment and assisted reproductive outcomes: a meta-analysis. *Comput Math Methods Med* 2022;2022:1126616.
- [33] Cissen M, Wely M van, Scholten I, Mansell S, Bruin JP de, Mol BW, et al. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2016;11(11):e0165125.
- [34] Cui ZL, Zheng DZ, Liu YH, Chen LY, Lin DH, Feng-Hua L. Diagnostic accuracies of the TUNEL, SCD, and Comet based sperm DNA fragmentation assays for male infertility: a meta-analysis study. *Clin Lab* 2015;61(56):525–35.
- [35] Dai Y, Liu J, Yuan E, Li Y, Shi Y, Zhang L. Relationship among traditional semen parameters, sperm DNA fragmentation, and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2021;12:802632.
- [36] Deng C, Li T, Xie Y, Guo Y, Yang QY, Liang X, et al. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: a systematic review and meta-analysis combined with a retrospective cohort study. *Andrologia* 2019;51(6):e13263.
- [37] Ni K, Spiess AN, Schuppe HC, Steger K. The impact of sperm protamine deficiency and sperm DNA damage on human male fertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2016;4(5):789–99.
- [38] Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;30(2):120–7.
- [39] Ribas-Maynou J, Yeste M, Becerra-Tomás N, Aston KI, James ER, Salas-Huetos A. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2021;96(4):1284–300.
- [40] Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27(10):2908–17.
- [41] Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102(4):998–1005.e8.
- [42] Yifu P, Lei Y, Shaoming L, Yujin G, Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(10):101740.
- [43] Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, François Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril* 2007;87(1):93–100.
- [44] Jiang H, He RB, Wang CL, Zhu J. The relationship of sperm DNA fragmentation index with the outcomes of *in-vitro* fertilisation-embryo transfer and intracytoplasmic sperm injection. *J Obstet Gynaecol* 2011;31(7):636–9.
- [45] Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reprod Biomed Online* 2006;12(4):466–72.
- [46] McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019;112(1):54–60000.
- [47] Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Cho CL, Henkel R, et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *World J Mens Health* 2020;38(4):412–71.
- [48] Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia* 2021;53(2):e13874.
- [49] Barros P, Cunha M, Barros A, Sousa M, Dória S. Clinical outcomes of 77 TESE treatment cycles in non-mosaic Klinefelter syndrome patients. *JBRA Assist Reprod [Internet]* 2021 [cité 12 juill 2023]; Disponible sur : https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_3513&fileName=7%20-%20201821%20-%20Clinical.pdf&id_trabalho=1216.
- [50] Terribile M, Stizzo M, Manfredi C, Quattrone C, Bottone F, Giordano DR, et al. 46,XX Testicular disorder of sex development (DSD): a case report and systematic review. *Medicina (Mex)* 2019;55(7):371.
- [51] Capron C, Januel L, Vieville G, Jaillard S, Kuentz P, Salaun G, et al. Evidence for high breakpoint variability in 46, XX, SRY-positive testicular disorder and frequent ARSE deletion that may be associated with short stature. *Andrology* 2022;10(8):1625–31.
- [52] Vialard F, Molina-Gomes D, Roume J, Podbiol A, Hirel C, Bailly M, et al. Case report: Meiotic segregation in spermatozoa of a 46,X,t(Y;10)(q11.2;p15.2) fertile translocation carrier. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):549–54.
- [53] De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod Oxf Engl* 1991;6(2):245–50.
- [54] Patrat C, Bienvenu T, Janny L, Faure AK, Fauque P, Aknin-Seifer I, et al. Clinical data and parenthood of 63 infertile and Y-microdeleted men. *Fertil Steril* 2010;93(3):822–32.

- [55] Ghieh F, Mitchell V, Mandon-Pepin B, Vialard F. Genetic defects in human azoospermia. *Basic Clin Androl* 2019;29:4.
- [56] Xie C, Wang W, Tu C, Meng L, Lu G, Lin G, et al. Meiotic recombination: insights into its mechanisms and its role in human reproduction with a special focus on non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 2022;28(6):763–97.
- [57] Bieth E, Hamdi SM, Mieusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet* 2021;140(1):59–76.
- [58] Pagin A, Bergounoux A, Girodon E, Reboul MP, Willoquaux C, Kesteloot M, et al. Novel ADGRG2 truncating variants in patients with X-linked congenital absence of vas deferens. *Andrology* 2020;8(3):618–24.