



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Varicocèle et infertilité masculine



Varicocele and male infertility

E. Huyghe^{a,b,c,*}, C. Methorst^d, A. Faix^e

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

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

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

^d Service de médecine de la reproduction, hôpital des Quatre Villes, Saint-Cloud, France

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

Reçu le 22 août 2023 ; accepté le 4 septembre 2023

MOTS CLÉS

Varicocèle ;
Chirurgie ;
Embolisation ;
Aide médicale à la
procréation ;
Grossesse

Résumé

Contexte. — La varicocèle est la plus fréquente cause corrigible d'infertilité masculine. Elle a fait l'objet de recommandations récentes du Comité d'andrologie et de médecine sexuelle (CAMS) de l'Association française d'urologie (AFU). Depuis, la littérature a apporté des éléments supplémentaires. Cette revue réévaluera de manière exhaustive les indications actuelles du traitement des varicocèles, et reviendra sur les questions contemporaines au regard des avancées actuelles.

Méthodes. — Réactualisation de la recherche bibliographique effectuée dans le cadre des recommandations du CAMS sur la période entre 2020 et 2023.

Résultats. — La varicocélectomie microchirurgicale sub-inguinale demeure le traitement chirurgical de référence pour les hommes infertiles présentant une varicocèle clinique et des paramètres spermatiques anormaux. Elle offre des taux de récidive inférieurs à 4 %. Elle améliore significativement les taux de naissances vivantes et de grossesse à la fois naturellement et par fécondation in vitro, ainsi que la numération, la mobilité totale et progressive, la morphologie et le taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes. Au total, elle modifie la stratégie en aide médicale à la procréation (AMP) dans environ un cas sur deux. Le grade et la bilatéralité de la varicocèle sont prédictifs de l'amélioration des paramètres spermatiques et du taux de grossesse. Il n'est pas recommandé de traiter les varicocèles infracliniques. Les complications sont rares, notamment les hydrocèles (0,5 %), les atrophies testiculaires unilatérales par atteinte artérielle (1/1000), les hématomes, retards de cicatrisation, et douleurs postopératoires. L'embolisation rétrograde est une alternative à la chirurgie.

* Auteur correspondant.

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

Conclusion. — L'urologue doit chaque fois que possible présenter et discuter avec l'équipe d'AMP et le patient les possibilités de traitement d'une varicocèle dans une approche personnalisée.

© 2023 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Varicocele;
Surgery;
Embolization;
Medically assisted reproduction;
Pregnancy

Summary

Background. — Varicocele is the most common correctable cause of male infertility. It was the subject of recent Association française d'urologie (AFU) Comité d'andrologie et de médecine sexuelle (CAMS) recommendations. Since then, the literature has provided additional information. This review will comprehensively reassess current indications for the treatment of varicocele, and revisit contemporary issues in the light of current advances.

Methods. — Update of the literature search carried out as part of the CAMS recommendations for the period between 2020 and 2023.

Results. — Microsurgical sub-inguinal varicocelectomy remains the surgical treatment of choice for infertile men with clinical varicocele and abnormal sperm parameters. It offers recurrence rates of less than 4%. It significantly improves both natural and in vitro fertilization live birth and pregnancy rates, as well as sperm count, total and progressive motility, morphology and DNA fragmentation rates. All in all, it modifies the MPA strategy in around one in two cases. Varicocele grade and bilaterality are predictive of improved sperm parameters and pregnancy rate. Treatment of subclinical varicocele is not recommended. Complications are rare, notably hydroceles (0.5%), unilateral testicular atrophy due to arterial damage (1/1000), hematomas, delayed healing and postoperative pain. Retrograde embolization is an alternative to surgery.

Conclusion. — Whenever possible, the urologist should present and discuss treatment options for varicocele with the MPA team and the patient, taking a personalized approach.

© 2023 Published by Elsevier Masson SAS.

Abréviations

TUNEL	<i>terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling</i>
SCSA	<i>sperm chromatin structure assay</i>
COMET	<i>single-cell gel electrophoresis</i>
SCD	<i>sperm chromatin dispersion</i>
TMSC	nombre total de spermatozoïdes mobiles (<i>total mobile sperm count</i>)
IIU	insémination intra-utérine
FIV	fécondation in vitro
ICSI	injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

Introduction

La varicocèle définie comme une dilatation anormale et/ou tortueuse des veines du plexus pampiniforme est la plus fréquente cause d'infertilité masculine correctible. Suite à une méta-analyse de Cochrane (comportant plusieurs biais : inclusion de patients ayant une varicocèle infraclinique ou ayant des paramètres du sperme normaux) qui concluait à une absence de différence significative entre le groupe traitement de la varicocèle et le groupe contrôle, une polémique de plusieurs années a jeté le doute sur l'efficacité de la cure de la varicocèle dans la communauté urologique

[1]. Cependant, depuis plus de 10 ans, un essai randomisé et plusieurs méta-analyses ont clos la polémique en confirmant que la cure de varicocèle améliorait les taux de grossesses naturelles avec des odds-ratio (OR) à 2,87–3,04–2,23 et 2,39 respectivement et un nombre à traiter de patients entre 5,3 et 7 après exclusion des patients ayant une varicocèle infraclinique et des paramètres spermatiques normaux [2–6].

Des recommandations de pratiques cliniques sur la varicocèle ont été récemment publiées par le Comité d'andrologie de l'AFU pour clarifier la prise en charge de la varicocèle [7].

De plus, la littérature récente a apporté des éléments supplémentaires concernant l'efficacité de la cure de varicocèle pour réduire le taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes, qui est fréquent chez les hommes ayant une varicocèle clinique. Ce bénéfice se traduit cliniquement par une amélioration du taux de naissances vivantes, notamment en aide médicale à la procréation (AMP), ce qui conduit certains auteurs à s'interroger sur la stratégie la plus rentable entre le traitement de la varicocèle ou de procéder à une AMP d'emblée [8]. Cette revue réévaluera de manière exhaustive les indications actuelles du traitement des varicocèles, et reviendra sur les questions actuelles au regard des avancées actuelles de la recherche sur la fertilité masculine.

Seront successivement abordés :

- l'épidémiologie et la physiopathologie de la varicocèle ;
- les indications de traitement dans le contexte d'infertilité ;
- les résultats du traitement de la varicocèle ;
- les modalités de traitement de la varicocèle ;
- le suivi après traitement.

La problématique chez l'adolescent et la varicocèle symptomatique ne seront pas abordés dans ce chapitre.

Méthode

Recherche bibliographique

Une réactualisation de la recherche bibliographique effectuée dans le cadre du travail de recommandations du CAMS utilisant les mêmes algorithmes de recherche a été réalisée sur la période entre 2020 et 2023.

Les algorithmes de recherches étaient les suivants :

- recommandations : "Varicocele"[Mesh] AND (Guideline [ptyp] OR *practice guideline* [ptyp] OR *consensus development conference* [ptyp]) AND ('2020/01/01')[PDAT] : "2023/01/01"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (French[lang] OR English[lang]) ;
- revues systématiques et méta-analyses : "Varicocele"[Mesh] AND (*meta-analysis* [ptyp] OR *scientific integrity review* [ptyp] OR *systematic* [sb]) AND ('2020/01/01')[PDAT] : "2023/01/01"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (French[lang] OR English[lang]) ;
- *original articles* : "Varicocele"[Mesh] AND (*clinical study* [ptyp] OR *clinical trial* [ptyp] OR *comparative study* [ptyp] OR *controlled clinical trial* [ptyp] OR *randomized controlled trial* [ptyp] OR *pragmatic clinical trial* [ptyp] OR *observational study* [ptyp] OR *journal article* [ptyp]) AND ('2020/01/01')[PDAT] : "2023/01/01"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (French[lang] OR English[lang]).

Au total, 322 références ont été analysées et triées par niveau de pertinence (3 recommandations, 51 revues systématiques et méta-analyses, et 268 articles originaux).

Résultats

Épidémiologie

La varicocèle est retrouvée chez 15 % à 20 % de la population générale masculine, 35 % des hommes présentant une infertilité primaire et plus de 70 % avec une infertilité secondaire [9–14]. L'examen d'une base de données électroniques multicentrique à grande échelle a récemment révélé que la varicocèle est sous-diagnostiquée chez les hommes évalués pour infertilité en raison de l'inconstance de l'examen clinique [15].

La varicocèle est la plus fréquente cause corrigible d'infertilité masculine. Elle demeure encore méconnue des patients, qui ont fréquemment des conflits décisionnels la concernant [16]. Chez l'homme infertile, elle est unilatérale gauche dans 85 à 90 % des cas, unilatérale droite dans 0,2 % et bilatérale dans les autres cas [17]. Cela

s'expliquerait par le fait que la pression au sein de la veine rénale gauche où se jette la veine spermatique gauche est plus élevée que dans la veine cave avec également un trajet à gauche plus long [17,18]. Une association significative à une insuffisance saphénofémorale ([OR] : 2,80 ; 95 % CI : 2,03, 3,84 ; $p < 0,00001$), et à une insuffisance veineuse des membres inférieurs (OR : 2,34 ; 95 % CI : 1,58, 3,47 ; $p < 0,0001$) a récemment été soulignée dans une méta-analyse de sept études cas témoins [19], ce qui oriente vers un terrain vasculaire favorisant.

Physiopathologie

La physiopathologie de la varicocèle est complexe, plusieurs hypothèses non exclusives aboutissant à un stress oxydant ayant été évoquées [20] : l'hyperthermie testiculaire, l'hypoxie [21], le reflux de métabolites surrenaux, l'augmentation des cytokines inflammatoires [22], la production d'anticorps anti-spermatozoïdes [23,24] et l'atteinte de la barrière hématotesticulaire [22]. Le testicule réagit à la varicocèle en produisant un nombre excessif de radicaux libres [25,26], ce qui peut entraîner une fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes [27]. Compte tenu de cette physiopathologie, toute autre cause d'augmentation du stress oxydant constatée lors de l'évaluation d'un homme infertile (tabac, chaleur, obésité, alimentation riche en graisses saturées) devra être corrigée pour optimiser les résultats de la cure de varicocèle.

Diagnostic

Examen clinique

Le diagnostic est clinique, porté devant la présence d'une tuméfaction molle et serpigineuse à la partie supérieure et postérieure de l'hémiscrotum.

L'examen physique s'effectue au mieux avec un dartos détendu dans une pièce chaude chez un patient allongé puis debout, au repos, puis en manœuvre de Valsalva. En effet, la manœuvre de Valsalva permet de sensibiliser l'examen et de démasquer une varicocèle clinique non palpée au repos.

Les varicocèles doivent être gradées selon la classification de Dubin [28], en :

- grade 3 lorsque la varicocèle est visible à l'inspection du scrotum en position debout ;
- grade 2 lorsqu'elle n'est pas visible à l'inspection, mais facilement palpable en position debout sans manœuvre de Valsalva ;
- grade 1 lorsqu'elle est seulement palpable en manœuvre de Valsalva ;
- grade 0 lorsqu'elle n'est pas palpable (diagnostic infractilique).

L'examen permettra d'évaluer la consistance et la taille des testicules et des annexes.

Le volume testiculaire doit être mesuré car il est corrélaté à la fonction testiculaire chez les hommes ayant une varicocèle. Pour certains, la mesure peut être réalisée à l'aide d'un orchidomètre ou d'un pied à coulisse en plus de l'échographie. L'utilisation de la formule de Lambert ($V = L \times L \times H \times 0,71$) est recommandée.

L'examen clinique demeure le standard pour le diagnostic des varicocèles, bien qu'il soit relativement examinateur

dépendant en particulier pour le grade [29,30] et rendu quelques fois difficile par l'anatomie du patient et/ou du scrotum.

Écho-doppler

L'échographie scrotale avec Doppler complètera le bilan de la varicocèle comme chez tout homme infertile [31]. Elle est particulièrement contributive chez les hommes obèses, ayant un scrotum épais, ou en cas de doute diagnostique. Elle suffira généralement à poser le diagnostic différentiel, et pourra compléter par une imagerie par résonance magnétique (IRM) si nécessaire en cas d'association avec la découverte d'un nodule infracentrimétrique [32].

L'European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPWIG) a récemment émis des recommandations concernant l'échographie-doppler scrotale dans le cadre de l'exploration d'une varicocèle [32]. Elles préconisent de réaliser un protocole standardisé. Les paramètres retenus par ce consensus d'experts étaient :

- un diamètre veineux de 3 mm ou plus et un reflux dans les veines testiculaires de plus de 2 secondes mesurés chez un patient en position debout et pendant la manœuvre de Valsalva [32]. La mesure de la vitesse du pic de reflux est considérée comme facultative [32] ;
- un examen échographique étendu à l'abdomen à la recherche d'un processus tumoral est recommandé si la varicocèle est importante, d'apparition récente et persiste en position couchée [32].

Indications de traitement

Indications en fonction du statut de fertilité

Dans le cadre d'une infécondité de couple, la prise en charge d'une varicocèle peut être proposée lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :

- varicocèle clinique (palpable) ;
- fertilité normale de la partenaire ou cause d'infertilité féminine potentiellement traitable (cependant, compte tenu des données récentes de la littérature, la cure de varicocèle peut être proposée malgré une problématique féminine car elle améliore les taux de grossesse en AMP) ;
- anomalies du spermogramme avérées (numération – mobilité – vitalité – morphologie).

Concernant les marqueurs de l'intégrité de l'ADN gamétique tels que la fragmentation, une élévation persistante de celle-ci en l'absence d'autres causes (maladie chronique, tabac etc) peut faire discuter le traitement.

En cas d'azoospermie non obstructive (ANO) associée à une varicocèle clinique, une cure de varicocèle peut être proposée [33].

Chez l'homme adulte sans projet de paternité à court terme, un traitement de la varicocèle peut être proposé devant une varicocèle clinique symptomatique ou non et une ou des anomalies du spermogramme [34,35].

Les hommes avec une varicocèle clinique et ayant des paramètres du sperme normaux peuvent néanmoins présenter un risque de dysfonction testiculaire ultérieure. Un suivi andrologique peut leur être proposé [36], voire une auto-conservation.

D'autres indications peuvent être discutées de manière pluridisciplinaire (en cas de varicocèle clinique) telles que la contre-indication féminine aux techniques de fécondation in vitro (FIV), les anomalies du développement embryonnaire, les fausses couches à répétition, ou encore le souhait du couple de ne pas recourir aux techniques d'AMP.

Indications en fonction des caractéristiques de la varicocèle

Varicocèle clinique, quel que soit le grade

Une méta-analyse récente portant sur 2001 hommes infertiles atteints de varicocèle provenant de 20 études a montré que l'amélioration de la concentration et de la mobilité du sperme était directement corrélée au grade (G) de la varicocèle : des améliorations significatives de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes sont observées après traitement des varicocèles cliniques (de grade 1 à 3). Les améliorations sont plus importantes après traitement des varicocèles de grades 2 ou 3 [37].

Pas d'indication de traitement en cas de varicocèle infraclinique

Les résultats après traitement d'une varicocèle infraclinique sont contradictoires [31,38,39]. Une méta-analyse de 2018 compilant les données de 13 études, totalisant 1357 hommes, n'a pas montré d'amélioration des paramètres du spermogramme, ni des taux de grossesse, en cas de traitement de varicocèle infraclinique [40].

Dans une étude portant sur 60 hommes ayant des varicocèles cliniques et infracliniques, une amélioration de l'intégrité de la chromatine des spermatozoïdes après la varicocélectomie a été observée que chez les hommes présentant des varicocèles cliniques [41].

Ainsi, l'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander le traitement d'une varicocèle infraclinique [31,39].

Résultats du traitement de la varicocèle dans le cadre de l'infertilité

Sur le spermogramme

Il est aujourd'hui clair que le traitement de la varicocèle clinique (grades 1 à 3) conduit à une amélioration des paramètres spermatiques [42] qui se produit généralement dans 60 à 70 % des cas [2]. Une méta-analyse retrouve, chez des hommes infertiles traités d'une varicocèle, une amélioration de la concentration (augmentation moyenne de 12 m/mL) et de la mobilité des spermatozoïdes (augmentation moyenne de 11 %) [3].

Des améliorations de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes après traitement de la varicocèle étaient observées du grade 1 au grade 3, mais l'amplitude de l'amélioration était directement liée au grade de la varicocèle. L'amélioration moyenne de la concentration des spermatozoïdes était 5,5 millions/mL pour les grades 1 ; 8,9 millions/mL pour les grades 2 ; et 16,0 millions/mL, pour les grades 3. L'amélioration moyenne de la mobilité globale était de 9,6 % chez les hommes présentant des varicocèles de grade 1 ; 10,6 % pour les grades 2 ; et 17,7 % pour les grade 3 [37].

Un nomogramme a été récemment proposé pour prédire le résultat de la cure de varicocèle (tenant en considération le grade de la varicocèle, la concentration et la mobilité des

spermatozoïdes) [43]. Le nombre total de spermatozoïdes mobiles et la concentration de spermatozoïdes préopératoires seraient des prédicteurs significatifs de l'amélioration du sperme et de la grossesse après le traitement de la varicocèle [44].

Le délai avant d'objectiver une efficacité du traitement est compris entre 3 et 6 mois, ce qui correspond à au moins un cycle de spermatogenèse.

Sur la fragmentation de l'ADN

À côté des paramètres usuels du spermogramme, les tests étudiant l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes émergent de manière à mieux appréhender le pronostic en contexte d'infertilité masculine. L'intérêt est principalement basé sur le fait que la fécondation et les premiers stades du développement embryonnaire sont influencés par l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes [45]. À ce jour, il n'existe pas de consensus sur la méthode à utiliser, même s'il y a un consensus sur le fait que les quatre méthodes les plus robustes sont le TUNEL, SCSA, COMET et SCD, et sur la nécessité d'un protocole standardisé et de contrôles de qualité stricts [46].

Les hommes atteints de varicocèle présentent des marqueurs de ROS (radicaux libres) élevés et des indices de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes élevés [27,47,48] dans environ un cas sur deux [46]. Les taux de fragmentation de l'ADN élevés sont observés pour tous les grades de varicocèle clinique, mais principalement pour les grades 2 et 3 [46].

Plusieurs études ont montré une diminution du taux de fragmentation de l'ADN après une cure de varicocèle [47–50]. Finalement, une revue systématique de 2018 comprenant 21 études et 1270 hommes infertiles a conclu que la réparation de la varicocèle diminue le taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes [47]. Une récente méta-analyse de 19 études incluant 1153 hommes a montré que l'amélioration moyenne du taux de fragmentation de l'ADN après traitement (par rapport au niveau préopératoire) était de $-8,3\%$ (IC 95 % $-10,3\%$, $-6,4\%$; $p < 0,0001$) [51].

Les études évaluant la grossesse comme critère d'évaluation sont peu nombreuses, mais dans l'ensemble, elles soutiennent le concept selon lequel les couples qui obtiennent une grossesse après une cure de la varicocèle ont des taux de fragmentation de l'ADN postopératoires inférieurs à ceux des couples qui n'en obtiennent pas [52,53].

De ce fait, les dernières directives de l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) et de l'American Urological Association (AUA) intègrent l'évaluation de l'ADN spermatique dans certaines indications, dont la varicocèle clinique [54,55].

La réalisation d'un test de fragmentation de l'ADN paraît particulièrement pertinente en préopératoire, pour évaluer plus complètement l'impact de la varicocèle sur la fertilité et asseoir l'indication, d'autant plus qu'il y a déjà eu un échec en FIV et qu'il existe une varicocèle quel que soit son grade et des paramètres de sperme dans les limites de la normale [46].

De même, après le traitement de la varicocèle, un nouveau test de fragmentation de l'ADN peut être utile pour surveiller les résultats de l'intervention et orienter la suite de la prise en charge [46].

Sur les taux de grossesses naturelles

Plusieurs études randomisées et contrôlées ont examiné l'impact du traitement de la varicocèle sur les taux de grossesse dans le cadre d'un couple dont l'homme a une varicocèle clinique et des paramètres spermatiques altérés, et dont la femme a une fertilité considérée normale [2,56,57]. Deux de ces trois études concluaient à une amélioration du taux de grossesse après traitement de la varicocèle par rapport au groupe contrôle. Une première étude retrouvait un taux de grossesse naturelle de 60 % dans le groupe traité contre 10 % dans le groupe contrôle [56]. Les patients du groupe contrôle réalisent ensuite une cure de varicocèle et rejoignaient le taux de conception naturelle du groupe traité (66 % avec 44 % dans la 1^{re} année et 22 % dans la 2^e année). Une seconde étude retrouvait des taux de grossesse à un an non statistiquement différents (29 vs 25 %) ; cependant, les critères secondaires étaient en faveur de la cure de varicocèle, avec une amélioration significative du volume testiculaire et des paramètres du spermogramme [57]. Enfin, une troisième étude retrouve un taux de grossesse spontanée de 32,9 % dans le groupe traitement contre 13,9 % dans le groupe contrôle ($p = 0,01$).

Au total, les données récentes confirment que la cure de varicocèle améliore les taux de grossesses spontanées en dehors de l'AMP.

En AMP

Bien que l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) soit devenue une procédure d'AMP très courante, elle est lourde pour la femme et n'est pas sans complications potentielles. En outre, des questions ont été soulevées sur d'éventuels risques pour le conceptus [58], ce qui a conduit à une réflexion sur les possibilités d'améliorer la fertilité masculine, notamment en traitant une varicocèle.

La cure de varicocèle et les techniques d'AMP sont, à ce jour, deux options valides pour la gestion des couples infertiles dont le partenaire a des anomalies du spermogramme et une varicocèle. Le choix entre ces options est fait en fonction de plusieurs facteurs. Le traitement de la varicocèle est curatif contrairement aux techniques d'AMP, ce qui est intéressant pour des couples souhaitant avoir plusieurs enfants. L'âge et la réserve ovarienne de la partenaire doivent être pris en compte, car la cure de varicocèle nécessite au moins 3 mois (généralement 6 mois) avant de montrer une amélioration.

Jusqu'à récemment, on considérait que la cure de varicocèle n'était généralement pas indiquée quand la FIV ou la FIV-ICSI était nécessaire en raison de la part féminine. Cependant, seul un couple sur deux en parcours d'AMP parviendra à avoir une naissance vivante.

Par ailleurs, dans une étude de cohorte européenne portant sur 1500 enfants, Bonduelle et al. [59] ont constaté que les enfants issus de l'ICSI présentaient un taux de malformations congénitales majeures augmenté (OR 2,77, IC à 95 % : 1,41–5,46). Après ajustement pour divers facteurs sociodémographiques et environnementaux, ce risque plus élevé de malformations majeures persistait (OR 2,54, IC 95 % : 1,13–5,71) [59].

Une méta-analyse réalisée par Osman et al. [60] a montré que les couples ayant une fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes faible avaient des taux de naissances vivantes

(TNV) plus élevés (RR 1,17, IC 95 % : 1,07–1,28, $p = 0,0005$) en FIV et ICSI [60].

Une méta-analyse récente sur 12 études totalisant 845 hommes ayant une varicocèle clinique et 2377 témoins sains a montré que les hommes qui avaient une varicocèle clinique avaient un taux de fragmentation de l'ADN significativement plus élevé que les témoins sains ($p = 0,0001$) [61].

C'est probablement, pour cette raison, qu'en cas d'échec en ICSI (échec de fécondation ou fausse-couche spontanée), la cure de varicocèle permet d'améliorer le taux de naissances vivantes (46 vs 31 %, OR = 2,17, IC 1,55–3,06) [62].

Par ailleurs, la méta-analyse de Kirby, incluant 1241 patients présentant soit une ANO, soit une oligozoospermie, a montré que la cure de varicocèle améliore le taux de naissances vivantes en AMP, quelle que soit la technique d'AMP utilisée (insémination intra-utérine [IIU], FIV, ICSI) [63].

Du fait de l'amélioration des paramètres spermatiques, le traitement de la varicocèle peut permettre de modifier la prise en charge en AMP. Des couples qui auraient nécessité une prise en charge en FIV du fait d'une oligospermie sévère vont pouvoir soit être pris en charge en IIU moins invasive et moins coûteuse [64], soit même avoir une grossesse spontanée [65,66].

Chez 373 hommes infertiles ayant une varicocèle clinique, le nombre total de spermatozoïdes mobiles (TMSC) a significativement augmenté après cure de la varicocèle de $18,22 \pm 38,32$ millions à $46,72 \pm 210,92$ millions ($p = 0,007$) ; 58,8 % des hommes initialement considérés comme des candidats à la FIV (TMSC < 5 millions) devenaient candidats à l'IIU (TMSC entre 5 et 9 millions) ou à une grossesse naturelle (TMSC = 9 millions) après cure de varicocèle, et 64,9 % des hommes initialement considérés comme des candidats à l'IIU devenaient candidats à la grossesse naturelle après cure de varicocèle [67].

La réduction du taux de fragmentation de l'ADN est un facteur de bon pronostic pour la conception naturelle et médicalement assistée [51] ; la décision de différer l'assistance médicale à la procréation est licite (idéalement attendre 9 mois en postopératoire), à moduler en fonction des facteurs féminins. La persistance d'un taux de fragmentation de l'ADN augmenté en postopératoire est un facteur de mauvais pronostic pour la conception naturelle (et médicalement-assistée). Dans ces cas, les couples doivent être orientés en FIV–ICSI.

Ce délai avant amélioration doit être pris en compte si la prise en charge en AMP est urgente (âge de la partenaire, réserve ovarienne abaissée) [68].

De plus, le traitement de la varicocèle engendre un moindre coût économique comparativement à la fécondation in vitro ou l'ICSI [69,70].

Chez l'homme azoosperme

Chez les hommes avec une ANO et une varicocèle clinique, il est aujourd'hui admis de proposer (après discussion du dossier en réunion d'AMP), dans un premier temps, une cure de varicocèle à la condition de pouvoir différer le projet de chirurgie d'extraction de spermatozoïdes de 6 mois. En effet une méta-analyse réalisée sur 344 hommes infertiles atteints d'ANO ayant eu une cure de varicocèle conclut que chez ces patients atteints d'ANO et de varicocèle clinique, la cure de

la varicocèle était associée à un meilleur taux de récupération des spermatozoïdes (OR 2,65, IC 95 % : 1,69–4,14, $p < 0,05$) [71]. Surtout 44 % des hommes traités avaient en postopératoire des spermatozoïdes dans l'éjaculat leur permettant d'éviter le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes. Un résultat encore supérieur était observé par Matthews et al. [72] qui a rapporté l'apparition de spermatozoïdes vivants dans l'éjaculat chez 55 % d'hommes atteints d'ANO après la cure de varicocèle. La littérature nous apprend que ces résultats sont principalement chez des hommes ayant, à l'examen histologique testiculaire, une hypospermatogenèse sévère ou un arrêt de maturation de la spermatogenèse tardif (stade de spermatides) [73,74].

La présence de spermatozoïdes dans l'éjaculat en postopératoire doit faire envisager systématiquement la réalisation d'une congélation de sperme car l'amélioration est parfois temporaire avec récidive de l'azoospermie dans 11 % des cas [33].

Effets sur la testostérone

Il est établi que les hommes ayant une varicocèle ont une testostéronémie inférieure à une population de même âge sans varicocèle (hommes demandant une vasectomie) [75] ; la varicocèle semble donc perturber les fonctions exocrines et endocrines du testicule [76]. La cure de varicocèle a montré qu'elle améliorait, de manière significative, les niveaux de testostérone chez les hommes hypogonadiques hypofertiles et qu'elle diminue significativement le nombre d'hommes ayant une testostéronémie inférieure à 3 ng/mL ($p < 0,0001$) [77]. L'augmentation moyenne du taux de testostérone après cure de varicocèle est significative, d'environ 1,7–3,5 ng/mL [75,77]. Un argument supplémentaire en faveur du traitement des varicocèles est donc la correction d'un éventuel hypogonadisme périphérique [78,79].

Modalités de traitement de la varicocèle

Traitements médicaux

Actuellement, il n'existe pas de preuve de l'efficacité des traitements veinotoniques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur les effets de la varicocèle en contexte d'infertilité. Associées à une élévation du scrotum et une limitation de l'activité physique, l'utilisation d'AINS s'accompagnerait d'une résolution de la douleur chez 4 à 15 % des varicocèles symptomatiques [80–82]. Les traitements symptomatiques à visée antalgique peuvent être proposés dans l'attente de la prise en charge chirurgicale. Les antioxydants prescrits après chirurgie de la varicocèle semblent améliorer la qualité des paramètres du sperme et constituent un domaine potentiel pour des recherches futures [20]. En raison de l'hétérogénéité des données et du manque d'études bien menées, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation systématique d'antioxydants seuls chez les hommes infertiles ayant une varicocèle et le traitement chirurgical ou radiologique demeure la référence [83]. Les taux de grossesses et de naissances vivantes ne sont généralement pas rapportés dans la plupart des études sur les antioxydants et les varicocèles ; ainsi, le traitement médical peut être discuté avec le patient [84,85].

Aucun traitement médical n'est curatif de la varicocèle.

Tableau 1 Différents types de cures de varicocèle : taux de récidive et complications potentielles (extrait de Methorst et al., *Prog Urol*, 2021) [95].

Techniques	Taux de grossesse	Récidive ou échec	Hydrocèle	Complications (hors anesthésie)
Ligature haute rétropéronéale (Palomo)	37 %	15–29 %	5–10 %	
Cœlioscopie	30 %	4–15 %	3–12 %	Atteinte de l'artère testiculaire, atteinte intestinale, vasculaire et nerveuse, embolie pulmonaire, péritonite, douleur au niveau des épaules, infection de paroi
Inguinal haut (Ivanissevitch)	36 %	3–15 %	3–30 %	
Sub-inguinal	42 %	1–4 %	0,5 %	Hydrocèle, atteinte artérielle (1/1000), hématome, retard de cicatrisation, douleur
Embolisation	32 %	4–13 %	0	Thrombose du plexus pampiniforme, Douleur de thrombophlébite, hématomes, infections, perforation veineuse, hydrocèle, migration de coils, fibrose rétropéritonéale
Sclérothérapie antégrade	9 %		0	Sclérose de la veine rénale, ischémie colique

Traitements chirurgicaux

Le principe du traitement de la varicocèle est d'interrompre le drainage veineux spermatique pour protéger le testicule des effets nocifs du reflux veineux et restaurer ou améliorer les fonctions testiculaires.

Bien que plusieurs techniques chirurgicales aient été décrites pour la réparation des varicocèles, la varicocélectomie microchirurgicale par voie sub-inguinale apparaît comme la technique de référence. Elle est associée à des meilleurs résultats tant en termes d'efficacité (amélioration des paramètres du sperme, taux de grossesse), que de récidive et de complications [86,87]. La magnification optique (grossissement entre $\times 6$ et $\times 25$) permet une préservation artérielle et lymphatique plus facile, réduisant le risque de persistance ou de récidive de la varicocèle [42,88] et le risque d'hydrocèle postopératoire [87].

Pour certains, l'utilisation d'un doppler peropératoire et d'un agent vasodilatateur (papavérine) permet d'améliorer le repérage des structures artérielles [89,90]. L'extériorisation du testicule, afin de réaliser une ligature des veines gubernaculaires proposée afin de diminuer encore le taux de récidive après varicocélectomie sub-inguinale microchirurgicale [88], n'entraîne aucune amélioration des paramètres du sperme, du taux de grossesses, et augmente le risque d'orchépididymite (RR = 4,36, IC à 95 % = 1,12–16,99, $p = 0,034$), d'œdème scrotal (RR = 4,25, IC 95 % = 2,40–7,54, $p = 0,0001$) et le temps opératoire, dans une récente revue systématique et méta-analyse incluant 1139 patients provenant de huit études [91].

La varicocélectomie microchirurgicale par voie sub-inguinale nécessite la disponibilité du matériel de microchirurgie (des loupes ou un microscope opératoire) et exige une formation et une expertise approfondies [42,92].

Les autres techniques comprennent la ligature haute par abord rétropéritonéal ou coelioscopique. Elles entraînent des taux de récidive élevés (4–29 %) [42,88,93]. La varicocélectomie microchirurgicale est supérieure à la chirurgie de type Palomo en termes d'amélioration de la mobilité et de la concentration des spermatozoïdes et de taux de grossesse naturelle [94].

Les complications potentielles de la cure chirurgicale de varicocèle par voie sub-inguinale sont peu fréquentes et généralement bénignes (Tableau 1). Elles surviennent dans 1 à 10 % des cas. Les complications potentielles de la chirurgie ouverte sont l'infection de paroi, l'hydrocèle, la persistance ou la récidive de la varicocèle et exceptionnellement l'atrophie testiculaire [3].

La cœlioscopie expose à ses complications propres (plaies vasculaires ou digestives) et devrait être évitée.

Traitements radiologiques

Embolisation antégrade

Elle est peu effectuée et consiste à réaliser une sclérothérapie de la veine spermatique par un abord ouvert inguinale ou scrotal haut après réalisation d'une phlébographie antégrade pour étudier la distribution veineuse issue du cordon spermatique afin d'éviter des complications [96–99].

Elle est associée à un faible risque d'hydrocèle [100], mais des cas d'ischémie colique ont été exceptionnellement rapportés [101–103].

Traitements par embolisation rétrograde

L'embolisation percutanée de la varicocèle utilise des *coils* métalliques et/ou des agents sclérosants et/ou colles biologiques pour obstruer les veines spermatiques dilatées. L'embolisation percutanée nécessite un opérateur expérimenté, un plateau de radiologie interventionnelle et un contrôle scopique peropératoire (irradiant). La dose de radiation a été mesurée à 13,2 [7–43] Gy/cm² en cas d'utilisation de produit sclérosant, et à 19,8 [12–57] Gy/cm² en cas de pose de *coils* [104]. Certaines varicocèles ne sont pas accessibles à l'embolisation pour des raisons anatomiques. Les échecs sont en moyenne de 13 % dans une méta-analyse récente [65].

Les taux de récidive sont entre 2 et 13 % [105–107].

Les complications post-embolisation sont le plus souvent bénignes. Il s'agit, dans la majorité des cas, de thromboses du plexus pampiniforme. Exceptionnellement, elle expose à des complications graves, notamment des perforations vasculaires, la migration de *coils*, des thrombophlébites, des saignements et hématomes, des sepsis, des fibroses rétropéritonéales, et des sténoses urététrales [108].

Comparaison des traitements recommandés.

La microchirurgie par voie sub-inguinale réduit de manière significative le taux de complications, la durée d'hospitalisation et le taux de récidive, et augmente la concentration de spermatozoïdes par rapport aux autres chirurgies [109].

Une méta-analyse [110] sur 48 études totalisant 5384 participants concluait à un effet « incertain » du traitement chirurgical par rapport au traitement radiologique sur le taux de grossesse (RR 1,13, IC à 95 % 0,75 à 1,70) et sur la récidive de la varicocèle (RR 1,31, IC à 95 % 0,82 à 2,08). Cependant, aucune des études incluses n'utilisait la technique chirurgicale de référence (microchirurgie par voie sub-inguinale). En revanche, au sein des techniques chirurgicales, la microchirurgie par voie sub-inguinale confirme une amélioration en termes de taux de grossesse (RR 1,18, IC à 95 % 1,02 à 1,36), de réduction du risque de récidive de la varicocèle (RR 0,48, IC à 95 % 0,29, 0,79), soit 0,4 à 1,1 % de récidive après microchirurgie par voie sub-inguinale, contre 1,4 % après les autres traitements chirurgicaux. À titre de comparaison, la seule étude s'intéressant aux deux types de traitements radiologiques (sclérothérapie versus embolisation) rapportait 12 % de récidive de la varicocèle [111].

Une autre méta-analyse récente concluait que les effets secondaires étaient moins nombreux après traitement endovasculaire, mais les traitements chirurgicaux considérés n'étaient pas la microchirurgie sub-inguinale [112].

Cependant, il est difficile de conclure d'après des données indirectes et les études comparant la cure chirurgicale de varicocèle et le traitement par embolisation rétrograde sont rares. Il n'existe aucune étude de haut niveau de preuve comparant la technique chirurgicale de référence (la cure chirurgicale par voie sub-inguinale avec magnification optique) et l'embolisation percutanée.

Traitements en cas de varicocèle bilatérale

Une méta-analyse réalisée sur 1743 patients a montré que le taux spontané de grossesse est plus élevé chez les patients traités par varicocélectomie bilatérale que chez ceux traités par varicocélectomie unilatérale avec un OR de 1,89 (95 % CI 1,52–2,35 ; $I^2 = 0\%$; $p < 0,00001$) en cas de varicocèle clinique. Elle indiquait également que la VB entraînait une amélioration plus importante que la VU sur la concentration, la motilité totale et progressive et la morphologie des spermatozoïdes [113]. Une récente revue systématique étudiant les facteurs prédictifs de l'efficacité de la varicocélectomie microchirurgicale concluait que la varicocélectomie bilatérale était le facteur le plus important pour l'amélioration du sperme après l'opération [44].

Une autre méta-analyse a récemment comparé les résultats de la cure de varicocèle bilatérale (VB) et de la cure de varicocèle unilatérale (VU) gauche chez les hommes infertiles ayant une varicocèle clinique à gauche et infraclinique à droite. Au total, quatre essais contrôlés randomisés ont été inclus, totalisant 637 cas (318 cas dans le groupe VB et 319 dans le groupe VU). La VB était supérieure à la VU concernant la mobilité progressive (OR = 6,4 (CI 5,1–7,7) ; $p < 0,00001$) et les taux de grossesse spontanée (OR = 1,7 (CI 1,2–4) ; $p < 0,001$) [114].

Il est recommandé de faire une cure bilatérale devant une VB clinique, et cette indication peut également se discuter en cas de varicocèle gauche clinique et varicocèle droite infraclinique.

En cas de VB, le taux d'échec des techniques d'embolisation pourrait être plus élevé que le taux habituel de 13 %. En effet, dans une étude canadienne sur 158 patients, le taux d'échec était de 19,3 % parmi les patients nécessitant une embolisation bilatérale, principalement en lien avec l'impossibilité d'occlure la varicocèle droite. Les auteurs concluaient que les VB sont mieux traitées en première intention par une approche microchirurgicale que par embolisation, avec un taux d'échec inférieur à 5 % [115].

Suivi après traitement de la varicocèle

Chez l'homme infertile, après traitement d'une varicocèle, un spermogramme devrait être réalisé tous les 3 mois pendant la 1^{re} année, sachant que la récidive de la varicocèle survient dans la majorité des cas après 3 à 6 mois [116]. Le grade de la varicocèle et le diamètre de la veine la plus dilatée sont corrélés au risque de récidive.

Si l'évolution du spermogramme postopératoire n'est pas satisfaisante, un échodoppler sera prescrit à la recherche d'une récidive ou d'une persistance [32].

Si la varicocèle persiste ou récidive, une cure chirurgicale ou une embolisation percutanée devra être discutée, sachant que le traitement des varicocèles récidivantes a prouvé son impact bénéfique sur la fertilité [117]. En cas de récidive après chirurgie, une embolisation est conseillée et inversement.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Evers JL, Collins JA, Vandekerckhove P. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000479.
- [2] Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011;59(3):455–61.
- [3] Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60(4):796–808.
- [4] Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88(3):639–48.
- [5] Kroese ACJ, de Lange NM, Collins J, Evers JLH. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000479.
- [6] Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review - a contrary opinion. *Eur Urol* 2006;49(2):258–63.
- [7] Methorst C, Akakpo W, Graziana JP, Ferretti L, Yiou R, Morel-Journel N, et al. Recommendations of the Committee of Andrology and Sexual Medicine of the AFU concerning the management of varicocele. *Prog Urol* 2021;31(3):119–30.
- [8] Yan S, Shabbir M, Yap T, Homa S, Ramsay J, McEleny K, et al. Should the current guidelines for the treatment of varicoceles in infertile men be re-evaluated? *Hum Fertil* 2021;24(2):78–92.
- [9] Masson P, Brannigan RE. The varicocele. *Urol Clin North Am* 2014;41(1):129–44.
- [10] Canales BK, Zapzalka DM, Ercole CJ, Carey P, Haus E, Aepli D, et al. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population. *Urology* 2005;66(3):627–31.
- [11] Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? *Fertil Steril* 1987;48(3):510–1.
- [12] Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5(1):27–32.
- [13] Jarow JP, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996;47(1):73–6.
- [14] Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59(3):613–6.
- [15] Carto C, Gandhi DA, Nackeeraan S, Madhusoodanan V, Ramasamy R. Varicocele is underdiagnosed in men evaluated for infertility: examination of multi-center large-scale electronic health record data. *Andrologia* 2022;54(10):e14539.
- [16] Jayadevan R, Amighi A, Mills S, Almuzeni A, Nork J, Pollard M, et al. Decisional conflict and knowledge among patients with varicocele seeking treatment for infertility. *Urology* 2020;142:112–8.
- [17] Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* 2000;86(4):490–3.
- [18] Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Blomberg Jensen M, Matulevicius V, et al. Varicocele is associated with impaired semen quality and reproductive hormone levels: a study of 7035 healthy young men from six European countries. *Eur Urol* 2016;70(6):1019–29.
- [19] Chen D, Luo Q, Fan W, Chen C, Liu G. The association between varicocele and other vascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Phlebology* 2022;37(4):233–40.
- [20] Su JS, Farber NJ, Vij SC. Pathophysiology and treatment options of varicocele: an overview. *Andrologia* 2021;53(1):e13576.
- [21] Babaei A, Moradi S, Hoseinkhani Z, Rezazadeh D, Dokaneheidaf S, Asadpour R, et al. Expression of hypoxia-inducible factor1- α in varicocele disease: a comprehensive systematic review. *Reprod Sci* 2022;29(10):2731–43.
- [22] Fang Y, Su Y, Xu J, Hu Z, Zhao K, Liu C, et al. Varicocele-mediated male infertility: from the perspective of testicular immunity and inflammation. *Front Immunol* 2021;12:729539.
- [23] Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian J Androl* 2015;17(4):659–67.
- [24] Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, Zhang RG, Zhang WL. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25(3):307–14.
- [25] Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 2001;7(5):473–81.
- [26] Agarwal A, Esteves SC. Varicocele and male infertility: current concepts and future perspectives. *Asian J Androl* 2016;18(2):161–2.
- [27] Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol* 2012;9(12):678–90.
- [28] Dubin L, Amelar RD. Reprint of: Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2019;112(4S1):e57–60.
- [29] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;102(6):1556–60.
- [30] Carlsen E, Andersen AG, Buchreitz L, Jørgensen N, Magnus O, Matulevicius V, et al. Inter-observer variation in the results of the clinical andrological examination including estimation of testicular size. *Int J Androl* 2000;23(4):248–53.
- [31] Stahl P, Schlegel PN. Standardization and documentation of varicocele evaluation. *Curr Opin Urol* 2011;21(6):500–5.
- [32] Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, Huang DY, 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.
- [33] Weedin JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol* 2010;183(6):2309–15.
- [34] Park HJ, Lee SS, Park NC. Predictors of pain resolution after varicocelectomy for painful varicocele. *Asian J Androl* 2011;13(5):754–8.
- [35] Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril* 1992;57(1):174–7.
- [36] Schlegel PN, Goldstein M. Alternate indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril* 2011;96(6):1288–93.
- [37] Asafu-Adjei D, Judge C, Deibert CM, Li G, Stember D, Stahl PJ. Systematic review of the impact of varicocele grade on response to surgical management. *J Urol* 2020;203(1):48–56.
- [38] Thirumavalavan N, Scovell JM, Balasubramanian A, Kohn TP, Ji B, Hasan A, et al. The impact of microsurgical repair of subclinical and clinical varicoceles on total motile sperm count: is there a difference? *Urology* 2018;120:109–13.
- [39] Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *J Urol* 1993;149(4):769–71.

- [40] Kohn TP, Ohlander SJ, Jacob JS, Griffin TM, Lipshultz LI, Pastuszak AW. The effect of subclinical varicocele on pregnancy rates and semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Curr Urol Rep* 2018;19(7):53.
- [41] García-Péiró A, Ribas-Maynou J, Oliver-Bonet M, Navarro J, Checa MA, Nikolaou A, et al. Multiple determinants of sperm DNA fragmentation show that varicocelectomy is not indicated for infertile patients with subclinical varicocele. *BioMed Res Int* 2014;2014:181396.
- [42] Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2012;110(10):1536–42.
- [43] Samplaski MK, Yu C, Kattan MW, Lo KC, Grober ED, Zini A, et al. Nomograms for predicting changes in semen parameters in infertile men after varicocele repair. *Fertil Steril* 2014;102(1):68–74.
- [44] Shomarufov A, Bozhedomov V, Sorokin N, Matyukhov I, Fozilov A, Abbosov S, et al. Predictors of microsurgical varicocelectomy efficacy in male infertility treatment: critical assessment and systematization. *Asian J Androl* 2023;25(1):21.
- [45] Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9(4):331–45.
- [46] 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.
- [47] Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583–603.
- [48] Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283–7.
- [49] Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JLM, Weber RFA, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2010;183(1):270–4.
- [50] Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JLM, Weber RFA, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2013;189(Suppl. 1):S146–50.
- [51] Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583–603.
- [52] Ni K, Steger K, Yang H, Wang H, Hu K, Chen B. Sperm protamine mRNA ratio and DNA fragmentation index represent reliable clinical biomarkers for men with varicocele after microsurgical varicocele ligation. *J Urol* 2014;192(1):170–6.
- [53] Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JLM, Weber RFA, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2013;189(Suppl. 1):S146–50.
- [54] Jarow J, Sigman M, Kolettis P, Lipshultz LI, Mc Clure D. Optimal evaluation of the infertile male [Internet]; 2011 [Disponible sur : www.auanet.org/guidelines/male-infertility-optimal-evaluation].
- [55] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(2):294–301.
- [56] Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995;63(1):120–4.
- [57] Nieschlag E, Hertle L, Fischchedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998;13(8):2147–50.
- [58] Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol* 2018;15(9):535–62.
- [59] Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriet S, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;20(2):413–9.
- [60] 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.
- [61] Zhang Y, Zhang W, Wu X, Liu G, Dai Y, Jiang H, et al. Effect of varicocele on sperm DNA damage: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2022;54(1):e14275.
- [62] Esteves SC, Roque M, Agarwal A. Outcome of assisted reproductive technology in men with treated and untreated varicocele: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2016;18(2):254–8.
- [63] Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, Crowell K, Coward RM. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;106(6):1338–43.
- [64] Samplaski MK, Lo KC, Grober ED, Zini A, Jarvi KA. Varicocelectomy to « upgrade » semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2017;108(4):609–12.
- [65] Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol* 2002;167(4):1749–52.
- [66] Kohn TP, Kohn JR, Pastuszak AW. Varicocelectomy before assisted reproductive technology: are outcomes improved? *Fertil Steril* 2017;108(3):385–91.
- [67] Samplaski MK, Lo KC, Grober ED, Zini A, Jarvi KA. Varicocelectomy to « upgrade » semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2017;108(4):609–12.
- [68] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(6):e44–50.
- [69] Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997;49(1):83–90.
- [70] Dubin JM, Greer AB, Kohn TP, Masterson TA, Ji L, Rama-samy R. Men with severe oligospermia appear to benefit from varicocele repair: a cost-effectiveness analysis of assisted reproductive technology. *Urology* 2018;111:99–103.
- [71] Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with non-obstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2016;18(2):246–53.
- [72] Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998;70(1):71–5.
- [73] Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998;70(1):71–5.
- [74] Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):737–40.

- [75] Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011;108(9):1480–4.
- [76] Hayden RP, Tanrikut C. Testosterone and varicocele. *Urol Clin North Am* 2016;43(2):223–32.
- [77] Chen X, Yang D, Lin G, Bao J, Wang J, Tan W. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: a meta-analysis. *Andrologia* 2017;49(10).
- [78] Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011;108(9):1480–4.
- [79] Comhaire F, Vermeulen A. Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40(5):824–9.
- [80] Yaman O, Ozdiler E, Anafarta K, Gödüb O. Effect of micro-surgical subinguinal varicocele ligation to treat pain. *Urology* 2000;55(1):107–8.
- [81] Paick S, Choi WS. Varicocele and testicular pain: a review. *World J Mens Health* 2019;37(1):4–11.
- [82] Chen SS. Factors predicting symptomatic relief by varicocelectomy in patients with normospermia and painful varicocele non-responsive to conservative treatment. *Urology* 2012;80(3):585–9.
- [83] Garg H, Kumar R. An update on the role of medical treatment including antioxidant therapy in varicocele. *Asian J Androl* 2016;18(2):222.
- [84] Ioannidou PG, Papanikolaou DA, Bosdou JK, Goulis DG, Lambropoulos AF, Grimbizis GF, et al. Improvement in sperm quality by oral antioxidant supplementation in infertile men with varicocele who have not undergone surgical repair: systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2022;54(10):e14533.
- [85] Wang J, Wang T, Ding W, Wu J, Wu G, Wang Y, et al. Efficacy of antioxidant therapy on sperm quality measurements after varicocelectomy: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2019;51(10):e13396 [cité 23 avr 2020; Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.13396>].
- [86] Mehta A, Goldstein M. Microsurgical varicocelectomy: a review. *Asian J Androl* 2013;15(1):56–60.
- [87] Wang J, Xia SJ, Liu ZH, Tao L, Ge JF, Xu CM, et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2015;17(1):74–80.
- [88] Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148(6):1808–11.
- [89] Lv KL, Zhang YD, Zhuang JT, Gao Y, Zhao L, Wan Z, et al. Sub-inguinal microsurgical varicocelectomy with intraoperative microvascular Doppler ultrasound leads to the pain-free outcome after surgery. *J X-Ray Sci Technol* 2017;25(5):839–46.
- [90] Özkaptan O, Balaban M, Sevinc C, Çubuk A, Sahan A, Akca O. Impact of intraoperative Doppler ultrasound assistance during microsurgical varicocelectomy on operative outcome and sperm parameters. *Andrologia* 2020;52(7):e13641.
- [91] Song Y, Lu Y, Xu Y, Yang Y, Liu X. Comparison between microsurgical varicocelectomy with and without testicular delivery for treatment of varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2019;51(9):e13363 [cité 23 avr 2020; Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.13363>].
- [92] Baazeem A, Boman JM, Libman J, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes. *BJU Int* 2009;104(4):524–8.
- [93] Jungwirth A, Gögüs C, Hauser G, Gomahr A, Schmeller N, Aulitzky W, et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia* 2001;33(2):71–4.
- [94] Jin P, Yang LY, Peng YG. Effectiveness and safety of microscopic varicocelectomy versus Palomo surgery for varicocele: a systematic review. *Chin J Evid Based Med* 2009;9(6):674–80.
- [95] Methorst C, Akakpo W, Graziana JP, Ferretti L, Yiou R, Morel-Journel N, et al. Recommandations du Comité d'andrologie et de médecine sexuelle de l'AFU concernant la prise en charge de la varicocèle. *Prog Urol* 2021;31(3):119–30.
- [96] Bonnet Q, Coppens L, Delvigne A, Waltregny D. Favorable impact of left antegrade sclerotherapy of clinical left varicocele on spermogram. *Prog Urol* 2020;30(5):281–7.
- [97] Paradiso FV, Mason EJ, Nanni L. Antegrade sclerotherapy to treat all types of varicoceles in the pediatric population: experience of a single center. *Urology* 2016;98:149–53.
- [98] Crestani A, Giannarini G, Calandriello M, Rossanese M, Manzini M, Novara G, et al. Antegrade scrotal sclerotherapy of internal spermatic veins for varicocele treatment: technique, complications, and results. *Asian J Androl* 2016;18(2):292–5.
- [99] Hung JWS, Yam FSD, Chung KLY, Lau AKW, Leung YCL, Liu CCW, et al. Comparison of scrotal antegrade sclerotherapy and laparoscopic Palomo surgery in treatment of adolescent varicocele: a 15-year review. *J Pediatr Urol* 2018;14(6):534e1–5.
- [100] Wang J, Xia SJ, Liu ZH, Tao L, Ge JF, Xu CM, et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2015;17(1):74–80.
- [101] Boscolo-Berto R, Macchi V, Porzionato A, Morra A, Vezzaro R, Loukas M, et al. Ischemic colitis following left antegrade sclerotherapy for idiopathic varicocele. *Clin Anat* 2018;31(6):774–81.
- [102] Fulcoli V, Costa G, Gigli F, Laurini L. Ischemic necrosis of the sigmoid colon after antegrade sclerotherapy of idiopathic varicocele: a case report. *Urologia* 2013;80(2):162–4.
- [103] Vicini P, Di Pierro GB, Grande P, Voria G, Antonini G, De Marco F, et al. Large bowel infarct following antegrade scrotal sclerotherapy for varicocele: a case report. *Can Urol Assoc J* 2014;8(9–10):E641–3.
- [104] Boeri L, Fulgheri I, Cristina M, Biondetti P, Rossi S, Grimaldi E, et al. Varicocoele embolization with sclerosing agents leads to lower radiation exposure and procedural costs than coils: data from a real-life before and after study. *Andrology* 2022;10(4):694–701.
- [105] Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology* 1981;139(2):335–40.
- [106] Malekzadeh S, Fraga-Silva RA, Morère PH, Sorega A, Produit S, Stergiopoulos N, et al. Varicocele percutaneous embolization outcomes in a pediatric group: 7-year retrospective study. *Int Urol Nephrol* 2016;48(9):1395–9.
- [107] Nabi G, Asterlings S, Greene DR, Marsh RL. Percutaneous embolization of varicoceles: outcomes and correlation of semen improvement with pregnancy. *Urology* 2004;63(2):359–63.
- [108] Halpern J, Mittal S, Pereira K, Bhatia S, Ramasamy R. Percutaneous embolization of varicocele: technique, indications, relative contraindications, and complications. *Asian J Androl* 2016;18(2):234–8.
- [109] Wang H, Ji ZG. Microsurgery versus laparoscopic surgery for varicocele: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Invest Surg* 2018;33(1):40–8.
- [110] Persad E, O'Loughlin CA, Kaur S, Wagner G, Matyas N, Hassler-Di Fratta MR, et al. Surgical or radiological treatment for

- varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4(4):CD000479.
- [111] Beutner S, May M, Hoschke B, Helke C, Lein M, Roigas J, et al. Treatment of varicocele with reference to age: a retrospective comparison of three minimally invasive procedures. *Surg Endosc* 2007;21(1):61–5.
- [112] Liu Q, Zhang X, Zhou F, Xi X, Lian S, Lian Q. Comparing endovascular and surgical treatments for varicocele: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2022;33(7):834e2–40e2.
- [113] Ou N, Zhu J, Zhang W, Liang Z, Hu R, Song Y, et al. Bilateral is superior to unilateral varicocelectomy in infertile men with bilateral varicocele: systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2019;51(11):e13462.
- [114] Niu Y, Wang D, Chen Y, Pokhrel G, Xu H, Wang T, et al. Comparison of clinical outcome of bilateral and unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Andrologia* 2018;50(9):e13078.
- [115] Cassidy D, Jarvi K, Grober E, Lo K. Varicocele surgery or embolization: which is better? *Can Urol Assoc J* 2012;6(4):266–8.
- [116] Alkhamees M, Bin Hamri S, Alhumaid T, Alissa L, Al-Lishlisch H, Abudalo R, et al. Factors associated with varicocele recurrence after microscopic sub-inguinal varicocelectomy. *Res Rep Urol* 2020;12:651–7.
- [117] Mahdi M, Majzoub A, Khalafalla K, To J, Aviles-Sandoval M, Elbardisi H, et al. Effect of redo-varicocelectomy on semen parameters and pregnancy outcome: an original report and meta-analysis. *Andrologia* 2022;54(10):e14525.