



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## REVUE DE LA LITTÉRATURE

**Traitements médicaux de l'homme infertile***Medical treatments for male infertility***C. Methorst<sup>a</sup>, A. Faix<sup>b</sup>, E. Huyghe<sup>c,\*d,e</sup>**<sup>a</sup> Service de médecine de la reproduction, hôpital des 4-villes, Saint-Cloud, France<sup>b</sup> Clinique Saint-Roch, 560 avenue du Colonel-Pavelet-dit-Villars 34000 Montpellier, France<sup>c</sup> Département d'urologie, hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, Toulouse, France<sup>d</sup> Service de médecine de la reproduction, hôpital Paule-de-Viguier, CHU de Toulouse, Toulouse, France<sup>e</sup> UMR DEFE, Inserm 1203, université de Toulouse, université de Montpellier, Montpellier, France

Reçu le 22 août 2023 ; accepté le 15 septembre 2023

**MOTS CLÉS**

Stimulation  
hormonale ;  
Citrate de  
clomifène ;  
Tamoxifène ;  
Inhibiteurs  
d'aromatase ;  
Anti-oxydants ;  
Gonadotrophines ;  
Infertilité masculine

**Résumé**

**Contexte.** — Les traitements de stimulation de la spermatogenèse et les compléments alimentaires à visée anti-oxydante sont souvent proposés aux patients infertiles soit avant une chirurgie d'extraction de spermatozoïdes pour en améliorer les résultats soit dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation ou en fertilité spontanée pour augmenter la probabilité d'une naissance vivante.

**Méthodes.** — Une recherche bibliographique limitée à la littérature en anglais chez l'homme publiée avant 5/2023 a été réalisée incluant les essais cliniques, les revues de la littérature et les méta-analyse sur les molécules stimulant la spermatogenèse et les traitements anti-oxydants.

**Résultats.** — Plusieurs traitements médicaux semblent capables d'améliorer la fertilité masculine : ils agissent principalement en stimulant la spermatogenèse de manière hormonale, ou en réduisant les effets du stress oxydant. Concernant les oligoasthénopermies, la littérature montre un intérêt de certains traitements hormonaux stimulant la spermatogenèse. Concernant les azoospermies non obstructives, l'intérêt du traitement se discute en fonction des niveaux de FSH et de testostérone des patients. La supplémentation en AOX semble améliorer certains paramètres du spermogramme et avoir un impact sur les taux de grossesses et de naissances vivantes.

**Conclusion.** — Cette revue devrait aider l'urologue à mieux appréhender les différents traitements médicaux et lui permettre de définir une stratégie thérapeutique appropriée, adaptée au patient et au couple, afin d'obtenir les meilleurs résultats.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

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

**KEYWORDS**

Hormonal stimulation; Clomiphene citrate; Tamoxifen; Aromatase inhibitors; Antioxidants; Gonadotropins; Male infertility

**Summary**

**Background.** — Treatments to stimulate spermatogenesis and antioxidant food supplements are often offered to infertile patients either before sperm extraction surgery to improve results, or as part of medically assisted reproduction or spontaneous fertility to increase the likelihood of a live birth.

**Methods.** — A bibliographic search limited to English-language literature on men published before 5/2023 was carried out, including clinical trials, literature reviews and meta-analyses on spermatogenesis-stimulating molecules and antioxidant treatments.

**Results.** — Several medical treatments seem capable of improving male fertility: they act mainly by stimulating spermatogenesis through hormones, or by reducing the effects of oxidative stress. With regard to oligoasthenozoospermia, the literature shows that certain hormonal treatments stimulating spermatogenesis are useful. In the case of non-obstructive azoospermia, the value of treatment depends on the patient's FSH and testosterone levels. AOX supplementation appears to improve certain spermogram parameters and have an impact on pregnancy and live birth rates.

**Conclusion.** — This review should help urologists gain a better understanding of the various medical treatments and enable them to define an appropriate therapeutic strategy, tailored to the patient and the couple, in order to obtain the best results.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'assistance médicale à la procréation (AMP) a permis de révolutionner le pronostic des couples infertiles mais certains ne peuvent ou ne veulent pas en bénéficier. D'autre part, une amélioration des paramètres usuels du spermogramme tels que la concentration, la vitalité, la mobilité et les formes typiques ainsi que les paramètres évaluant de manière directe ou indirecte les effets du stress oxydant permet, selon la littérature récente, une amélioration du pronostic de la fécondation in vitro (FIV), voire une désescalade des traitements (passage d'une FIV en insémination voire en fertilité naturelle).

Enfin, dans les certains cas d'azoospermie non obstructive (ANO), le pronostic de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes semble pouvoir être amélioré par la mise en place de traitements visant à stimuler la spermatogenèse.

Cette revue fait le point sur les traitements visant à stimuler la spermatogenèse et les traitements anti-oxydants.

## Méthode

### Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la littérature jusqu'en 5/2023.

Au total, 369 références sur les gonadotrophines, 91 sur le clomifène et le tamoxifène, 10 sur les inhibiteurs d'aromatase et 91 sur les anti-oxydants ont été analysées et triées par niveau de pertinence. Après élimination des doublons, 410 articles ont été retenus (dont 3 recommandations, 20 méta-analyses, et 387 articles originaux).

## Résultats

### Les traitements d'induction de la spermatogenèse chez les patients présentant une oligo-asthénो-tératospermie (OATS) ou une azoospermie non obstructive (ANO)

L'oligo-asthénō-tératospermie (OATS) est la situation la plus fréquente chez les hommes de couples infertiles, une azoospermie étant généralement retrouvée dans les autres cas [1].

Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU) concernant la mise en place des traitements hormonaux ont été modifiées en 2018 [2].

Les traitements hormonaux vont avoir pour but d'augmenter la testostérone intra-testiculaire afin d'induire et/ou de stimuler la spermatogenèse.

Chez l'homme hypogonadique souhaitant préserver une spermatogenèse, ces mêmes molécules peuvent également être utilisées à la place du traitement classique par testostérone exogène [3]. En effet, la mise en place d'un traitement androgénique exogène est totalement contre-indiquée chez l'homme souhaitant procréer puisqu'en freinant l'axe gonado-hypophysaire, le traitement androgénique diminue la sécrétion endogène de testostérone et par la même inhibe la spermatogenèse.

### Les différentes molécules utilisées

Le Tableau 1 récapitule des différentes molécules utilisées pour stimuler la spermatogenèse.

**Tableau 1** Différentes molécules de stimulation de la spermatogenèse.

Molécule	Noms commerciaux	Dosage	Bilan préthérapeutique	Surveillance	Effets secondaires
FSH	Ovaleap	75 à 225 UI	FSH, LH, testostérone	FSH, LH, testostérone	Nausées
	Gonal-f®	2 à 3 fois par semaine			Douleurs abdominales
	Puregon®				
	Bemfola®				
	Fostipur®				
	Rekovelle®				
	Elonva®				
	Rekovelle®				
hCG	Ovitrelle®	500 à 2500 UI 2 à 3 fois par semaine	FSH, LH, testostérone PSA	FSH, LH, testostérone NFS	Gynécomastie
Association FSH et hCG hMG (1 pour 1, FSH = HCCG)	Fertistart	75 à 225 UI	FSH, LH, testostérone	FSH, LH, testostérone	Gynécomastie
	Menopur	2 à 3 fois par semaine	PSA	NFS	
SERM	Pergoveris				
	Clomid®	25 à 50 mg par jour	FSH, LH, testostérone	FSH, LH, testostérone	Gynécomastie
IA	Tamoxifène	10 à 20 mg par jour	NFS PSA	NFS	Crampes Troubles libido
	Anastrazole	1 à 2 mg par jour	Thrombose ? FSH, LH, testostérone	FSH, LH, testostérone	Crampes
	Létrozole		NFS	NFS	Troubles libido
	Arimidex®		PSA	Bilan hépatique	

## Gonadotrophines

### Mécanisme d'action

#### Hormone chorionique gonadotrophique (hCG)

La gonadotrophine chorionique humaine recombinante ou urinaire (hCG) fonctionne comme un analogue de la LH stimulant la production de testostérone par les cellules de Leydig.

L'hCG a la même activité biologique que la LH et peut augmenter les concentrations intra-testiculaires de testostérone jusqu'à 100 fois celle du sang périphérique. Son utilisation clinique la plus courante en andrologie est d'aider à la récupération de la spermatogenèse chez les patients sous testostérone pour un hypogonadisme.

La gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) est extraite de l'urine humaine et contient à la fois de la FSH et de la LH [4].

### FSH

La FSH agit dans le testicule à de nombreux niveaux : dans les mécanismes précoces de la spermatogenèse : détermination du nombre de cellules de Sertoli ; prolifération spermatogoniale ; stimulation de la progression méiotique jusqu'au stade spermatide ; métabolisme et transport des substances nutritives vers les cellules germinales.

La FSH est disponible soit sous forme de dérivé urinaire (FSH hautement purifiée [hFSH]), soit sous forme synthétique recombinante (rhFSH), ou en tant que corifollitropine alfa, un analogue de la FSH à longue durée d'action [5].

Les avantages des formes recombinantes de FSH par rapport aux dérivés urinaires comprennent la disponibilité, l'absence de composés urinaires potentiellement contaminés, la plus grande stabilité de concentration et la plus grande efficacité dans la restauration de la fertilité chez les hommes atteints d'hypogonadisme. La rhFSH a une demi-vie courte, ce qui implique qu'elle doit être injectée 3 fois par semaine. La corifollitropine alfa est un analogue de la FSH avec un profil pharmacodynamique similaire à la rhFSH, mais avec une demi-vie plus longue. Par conséquent, la fréquence des injections de corifollitropine alfa peut être réduite à une fois par semaine [6].

### Modalités de prescription

Les doses d'hCG varient de 1000 à 2000 UI 2 ou 3 fois par semaine (IM ou SC). Les doses de préparations de FSH varient généralement entre 75 et 150 UI 2 ou 3 fois par semaine (IM ou SC).

### Effets indésirables et surveillance du traitement

Les effets indésirables sont limités. Le traitement par l'hCG peut provoquer une gynécomastie en stimulant la sécrétion d'oestrogènes et, moins fréquemment, l'augmentation de l'hématocrite.

En cas de traitement séquentiel ou combiné avec la FSH, la mesure des niveaux de FSH est également à surveiller (cible 4–6 UI/L).

Logiquement, la numération formule sanguine et le PSA doivent être surveillés comme pour tout traitement androgénique.

### **Modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM) : citrate de clomifène et tamoxifène**

#### **Mécanisme d'action**

Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM) modulent sélectivement le récepteur des œstrogènes au niveau du système nerveux central. Ils fonctionnent comme des antagonistes du récepteur aux œstrogènes, inhibant ainsi la rétroaction négative des œstrogènes sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

Il en résulte une augmentation du taux des gonadotrophines endogènes qui stimule la production de testostérone intra-testiculaire.

#### **Modalités de prescription**

Le citrate de clomifène (CC) est généralement administré sous forme de comprimé à 25 ou 50 mg par jour, ou tous les deux jours.

Le tamoxifène peut être administré sous forme de comprimé à 20 ou 30 mg par jour.

Le dosage est adapté à l'effet sur la testostéronémie et la FSH, la cible de testostéronémie étant la norme supérieure. En cas de diminution de la testostéronémie et ou de la FSH, le traitement doit être modifié, soit en changeant de molécule, soit en rajoutant un effet LH direct (hCG).

La prescription est hors autorisation de mise sur le marché en France.

#### **Effets indésirables**

La plupart des données sur les effets indésirables de ces SERM proviennent d'études menées chez des femmes.

Cependant, certaines petites études sont disponibles, et rapportent les effets secondaires du citrate de clomifène et du tamoxifène chez les hommes.

Cinq ECR (études contrôlées randomisées) ont étudié l'utilisation du tamoxifène chez les hommes infertiles et ont signalé des effets secondaires minimes et rares (diminution de la libido, bouffées de chaleur, perte de cheveux et prise de poids) [7].

Une analyse rétrospective de 400 hommes hypogonadiques, traités avec du citrate de clomifène pendant une durée moyenne de 25,5 mois, a rapporté des effets secondaires chez seulement 8 % des patients. Les effets indésirables les plus courants étaient les changements d'humeur, la vision floue, la sensibilité des seins et la prise de poids.

On conseille l'arrêt de ces traitements en cas de troubles visuels [8].

### **Inhibiteurs de l'aromatase (IA)**

#### **Mécanisme d'action**

Chez les hommes, l'estriadiol (E2) est principalement créé par l'aromatase périphérique de la testostérone (T) circulante dans le tissu adipeux. Plusieurs études ont décrit des

traitements qui bloquent la rétroaction négative médiée par E2 sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ce qui, à son tour, peut entraîner une augmentation de la sécrétion de la LH, de la FSH et de la T.

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) inhibent donc la conversion des androgènes en œstrogènes. Comme les SERM, les IA inhibent le mécanisme de rétroaction négative de la sécrétion de gonadotrophine, ce qui entraîne une augmentation de la production de T.

Contrairement aux SERM, les IA réduisent les niveaux d'œstrogènes. En revanche, ils entraînent également une augmentation de la sécrétion de la LH, de la FSH et de la T.

Parmi les IA, on retrouve 2 classes : les IA stéroïdiens, dont la testolactone, et les IA non stéroïdiens, dont l'anastrozole et le létrazole.

#### **Modalités de prescription**

Les IA se prescrivent de manière quotidienne per os. Les doses d'anastrozole et de létrazole sont de 1 à 2 mg en fonction des modifications des taux de testostérone et d'E2. La prescription est hors autorisation de mise sur le marché en France.

#### **Effets indésirables**

Les études concernant les IA chez les femmes atteintes d'un cancer du sein montrent une légère augmentation de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux, bien que l'incidence soit légèrement inférieure à celle du citrate de clomifène et du tamoxifène [9].

Concernant le risque thromboembolique, Lycette et al. rappellent que les SERM et les IA sont utilisés chez des millions de femmes atteintes d'un cancer du sein depuis le début des années 2000. Les essais à long terme des SERM et des IA révèlent une légère augmentation du risque de thrombose veineuse profonde par rapport au placebo.

Le risque de thrombose veineuse profonde est de 0,12 % par an dans la population générale, de 0,34 % par an avec les SERMS et de 0,09 % avec les IA [10].

Chez les hommes, sur 436 patients inclus dans les essais sous traitement par IA, 14 (3,2 %) ont arrêté le traitement en raison de la présence d'effets secondaires :

- la perturbation du bilan hépatique (5,5 %) ;
- la diminution/perte de la libido (5,5 %) ;
- l'intolérance au médicament (2,3 %) [11].

#### **Résultats des traitements de stimulation de la spermatogenèse chez les hommes présentant une OAT**

#### **Avec les IA**

Sur les 9 études retrouvées dans la littérature, on dénombre :

- deux études prospectives, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo [12,13] ;
- deux études cas-témoins prospectives non randomisées [14,15] ;
- deux essais prospectifs non randomisés à un seul bras [16,17] ;
- deux études rétrospectives [18,19] ;

- une étude prospective, randomisée en double aveugle, comparant un IA (anastrozole) à un SERM (citrate de clomifène) [9].

Concernant les concentrations en T, une méta-analyse récente a inclus 6 articles, et a conclu que le traitement par IA augmentait considérablement les niveaux de T (différence moyenne normalisée : 4,443, IC à 95 % : 1,34–7,83 ;  $p=0,002$ ,  $I^2=97,85\%$ ) et le rapport T/E2 (différence moyenne normalisée : 8,006 ; IC à 95 % : 5,813–10,200 ;  $p<0,001$   $I^2=95,8\%$ ) par rapport aux valeurs préthérapeutiques [20].

Concernant les paramètres du spermogramme, la concentration a été étudiée dans 3 articles et la mobilité dans 5. La même méta-analyse a conclu que le traitement par IA augmentait considérablement les concentrations de spermatozoïdes (différence moyenne normalisée : 2,595 ; IC à 95 % : 1,817,3133 ;  $p<0,001$ ,  $I^2=65,1\%$ ) et la mobilité des spermatozoïdes (différence moyenne normalisée : 2,291 ; IC à 95 % : 1,0073–3,110 ;  $p<0,001$ ,  $I^2=93,3\%$ ) [20].

Au total, le traitement par IA a considérablement augmenté les taux de T ainsi que le rapport T/E2, les concentrations et la mobilité des spermatozoïdes.

La méta-analyse de Del Giudice et al. suggérait la capacité des IA à améliorer les profils d'hormones et du spermogramme d'une manière sûre et bien tolérée [20].

## Avec les SERM

Sur les 15 études retrouvées dans la littérature, on dénombre :

- deux études rétrospectives [21,22] ;
- deux études randomisées, contrôlées, contre placebo [23,24] ;
- huit études en double aveugle [25–32] ;
- trois études cas-témoins [33–35].

Dans la méta-analyse la plus récente [36], 903 patients ont été inclus. Le traitement par les SERM a montré une augmentation significative de la concentration en spermatozoïdes (5,24 millions/mL ; IC à 95 %, 2,12 à 8,37 ;  $p=0,001$ ) et de la mobilité des spermatozoïdes (4,55 ; IC à 95 % 0,73 à 8,73 ;  $p=0,03$ ).

Un effet significatif a été retrouvé lors de l'analyse en sous-groupes avec une dose quotidienne de 50 mg de citrate de clomifène et 20 à 30 mg de tamoxifène.

Au total, selon cette MA, l'analyse des sous-groupes sur la dose quotidienne de 50 mg de citrate de clomifène et la dose quotidienne de 20 à 30 mg de tamoxifène a montré un effet bénéfique significatif sur les paramètres du spermogramme [36].

Les essais plus récents référencés dans la méta-analyse semblent tous en faveurs de la mise en place de CC d'autant plus que le patient présente des taux de testostérone sérique bas préthérapeutiques.

Une revue systématique de la littérature plus récente par Wheeler et al. sur les hommes hypogonadiques présentant une OAT trouvait une amélioration des taux de testostérone, une réduction des symptômes en lien avec l'hypogonadisme et une amélioration des paramètres du spermogramme avec la prise de citrate de clomifène [37].

## Avec les gonadotrophines

### *FSH*

Il y a actuellement 12 études réalisées chez l'homme hypofertile (Tableau 2), dont :

- dix essais randomisés contrôlés ;
- deux études observationnelles.

La SIAMS (Italian Society of Andrology and Sexual Medicine) a émis des recommandations sur l'intérêt du traitement par gonadotrophines dans l'infertilité masculine idiopathique et suggère l'utilisation de la FSH (purifiée ou recombinante) pour augmenter la concentration et la mobilité des spermatozoïdes chez les hommes normogonadotropes infertiles atteints d'oligospermie idiopathique [50]. L'utilisation de la FSH (purifiée ou recombinante) est recommandée chez les partenaires masculins normogonadotropes des couples atteints d'infertilité masculine idiopathique pour améliorer le taux de grossesse spontanée et lors des techniques d'assistance médicale à la procréation.

L'European Academy of Andrology (EAA) a émis des recommandations concernant ces traitements et suggère l'utilisation de FSH chez des hommes sélectionnés issus de couples infertiles (hommes normogonadotropes atteints d'oligospermie idiopathique ou d'OAT) dans le but d'améliorer les paramètres quantitatifs et qualitatifs des spermatozoïdes et le taux de grossesse [51].

Enfin, une méta-analyse Cochrane par Attia et al., incluant 6 ECR avec 456 patients sur des périodes de traitement et de suivi variables, trouvait que le taux de naissance vivante par couple était considérablement augmenté dans les groupes traitements (27 % contre 0 % ; *odds ratio* 9,31) [52].

La FSH semble donc une option pertinente chez les patients présentant une OAT. Cependant la littérature montre une réponse variable entre les individus, la principale hypothèse étant un polymorphisme génétique du récepteur de la FSH (FSHR) sur les cellules de Sertoli, qui module la réponse aux traitements.

Le FSHR porte un polymorphisme à nucléotide unique (SNP), tombant à la position 680 de la chaîne aminée du récepteur (p.N680S ; rs6166), influençant le volume testiculaire chez les hommes et la signalisation intracellulaire induite par la FSH *in vitro* [53].

### *hCG*

Peu d'essais ont été réalisés avec de l'hCG seule : notons celui de Knuth et al. qui inclut 19 hommes dans le groupe traitement ayant reçu des injections IM de 2500 UI d'hCG deux fois par semaine en association avec 150 UI d'hMG trois fois par semaine pendant 13 semaines et 20 hommes dans le groupe placebo. Les résultats des spermogrammes ne montraient pas de différence significative après 3 mois de traitement [54].

Margaliot et al. ont inclus 47 patients oligoasthénospermiques qui ont été traités par hCG à la dose de 5000 UI deux fois par semaine pendant 12 à 15 semaines. La concentration de spermatozoïdes après traitement a diminué chez 26 patients, et augmentée dans seulement 8 cas [55].

**Tableau 2** Résultats des différentes études sur le traitement par FSH chez les hommes ayant une OATS.

Étude	Design	Nombre patients (groupe traite- ment/groupe témoin)	Molécule	Schéma de traitement	Résultats
Ashkenazi et al. [38]	ERC	39/39	FSH urinaire	75 UI par jour 50 jours	Amélioration taux de fécondation et de grossesse plus élevés dans le groupe traitement 68 % et 35,9 %, versus 59 % et 17,9 %,
Baccetti et al. [39]	ERC	24/20	FSH urinaire	150 UI par jour	Amélioration significative du spermogramme Amélioration du taux de grossesse 33 % vs 20 %
Bartoov et al. [40]	Observationnel	31/101	FSH urinaire	75 UI par jour	Amélioration téatospermie (Acrosome, Têtes) Pas de changement numération
Ben-Rafael et al. [41]	ERC	20/20	FSH urinaire	75–150 UI par jour	Amélioration taux de fécondation 19,7 % et 20,5 %, vs 5,8 %
Caroppo et al. [42]	Observationnel	23/10	FSH recombinante	150 UI tous les deux jours	Amélioration taux de fécondation 62,3 vs. 47,2 7 grossesses 1 fausse couche Augmentation concentration spermatozoïdes : $3,8 \pm 6,5 (0,1-22)$ vs $1,3 \pm 2,2 (0,05-10)$
Colacurci et al. [43]	ERC	65/63	FSH recombinante	150 UI tous les deux jours	Diminution de l'index de fragmentation de l'ADN
Ding et al. [44]	ERC	272/82	FSH urinaire	50 UI, 100 UI 200 UI 300 UI	Augmentation du nombre de spermatozoïdes avec FSH > 200UI Augmentation du taux de grossesse en AMP et spontanée avec FSH > 300UI
Foresta et al. [45]	ERC	62/50	FSH recombinante	100 UI tous les deux jours	Augmentation de la concentration de spermatozoïdes $19,8 \pm 3,9$ vs $6,4 \pm 3,6$ Augmentation taux de grossesse spontanée 16,7 % vs 3,1 %
Foresta et al. [46]	ERC	15/15/15	FSH recombinante	50 UI 100 UI les deux jours	Aucun effet avec FSH 50 UI Augmentation de la concentration de spermatozoïdes avec rhFSH 100 UI
Matorras et al. [47]	ERC	58/78	FSH urinaire	150 UI tous les deux jours	Augmentation taux de grossesse en insémination intra utérine 59,20 % vs 42,91 % Augmentation taux de grossesse spontanée 14,70 % (10/68) vs 2,5 % (2/80)
Paradisi et al. [48]	ERC	15/15	FSH recombinante	300 UI tous les deux jours	Augmentation marquée du nombre de spermatozoïdes

**Tableau 2** (Continued)

Étude	Design	Nombre patients (groupe traite- ment/groupe témoin)	Molécule	Schéma de traitement	Résultats
Selice et al. [49]	ERC	35 témoins 28 AS/AS homozygote 28 TN/AS hétérozygote 14 dans le groupe TN/TN	FSH recombinante	150 UI tous les deux jours	Augmentation significative du nombre total de spermatozoïdes ( $p < 0,0001$ ), de la concentration de spermatozoïdes ( $p < 0,005$ ), du pourcentage de formes morphologie normales ( $p < 0,05$ ), de la mobilité Mais moins marquée chez les sujets TN/TN

## Résultats des traitements d'induction de la spermatogenèse chez les hommes présentant une azoospermie non obstructive (ANO)

Il existe plusieurs tableaux d'ANO en fonction du niveau des gonadotrophines et de la testostérone qui feront choisir tel ou tel traitement :

- l'hypogonadisme hypogonadotrope où les taux de gonadotrophines ainsi que la testostérone sont bas ;
- l'hypo- ou normogonadisme hypergonadotrope quand la FSH est élevée avec une testostérone normale ou basse ;
- l'hypo- ou normogonadisme normogonadotrope quand les niveaux de FSH sont normaux avec une testostérone normale ou subnormale ;
- l'hypergonadisme hypogonadotrope quand la testostérone est élevée et les gonadotrophines sont basses.

### Hypogonadisme hypogonadotrope

C'est le modèle de développement des thérapies hormonales chez les hommes présentant une ANO.

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être primaire, associé à des syndromes congénitaux, tels que le syndrome de Kallmann, le syndrome de Prader-Willi et le syndrome de Laurence-Moon, ou secondaire et résulter d'atteintes de l'hypophyse comme après un traumatisme, une radiothérapie...

L'hypogonadisme hypogonadotrope représente une circonstance peut fréquente, mais non rare (4 %) des infertilités masculines. Il doit être diagnostiqué puisque son pronostic sous traitement stimulant la spermatogenèse est excellent : la stimulation a été bénéfique dans 75 % des patients obtenant une concentration moyenne de spermatozoïdes de 5,92 millions/mL, suffisant pour obtenir une grossesse [4].

Dans l'étude de Peters de 2009 sur 75 patients présentant une hypogonadisme hypogonadotrope primaire ou secondaire, 90 % auront des spermatozoïdes dans l'éjaculat, 50 % une concentration de spermatozoïdes > 20 millions/mL et 62 une naissance vivante à 2 ans du début du traitement [56].

Le médicament de choix pour les hommes souhaitant maintenir une production normale de testostérone intra-

testiculaire et rétablir la spermatogenèse est l'hCG. L'hCG stimule directement les récepteurs à la LH sur les cellules de Leydig. La FSH ou hMG recombinante peut être ajoutée pour améliorer la spermatogenèse. L'association hCG/hMG a montré une supériorité sur le traitement seul par hCG concernant la spermatogenèse, respectivement 60 % vs 40 % de restauration de celle-ci [57].

Selon les directives de l'EAU, afin d'atteindre un taux normal de testostérone dans le sang, une dose d'hCG de 1500 à 5000 UI est administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée deux fois par semaine, tandis qu'un traitement par FSH de 150 UI est administré trois fois par semaine par voie intramusculaire ou sous-cutanée [58].

Si ce traitement est poursuivi pendant 6 mois, le taux de réussite (défini comme le sperme dans l'éjaculat) est d'environ 80 %. Cependant, pour maximiser les chances d'obtenir une spermatogenèse, le traitement doit être prolongé jusqu'à 2 ans.

Les meilleurs prédicteurs de la réponse au traitement par gonadotrophines sont le volume testiculaire et le moment d'apparition du déficit en gonadotrophines (prépubère vs postpubère). Un volume testiculaire de 8 mL au moment de l'initiation du traitement et de l'apparition postpubertaire d'un déficit en gonadotrophines est plus susceptible de répondre au traitement par gonadotrophines qu'un début prépubère de la maladie et un volume testiculaire de 4 mL [59].

### Hypergonadisme hypogonadotrope

Il est le plus souvent lié à la prise d'anabolisants, et parfois à une tumeur sécrétante.

Ces hommes ont un tableau typique associant un faible taux de LH et de FSH et des taux de testostérone normaux à élevés sur leur profil hormonal. L'arrêt des hormones anabolisantes exogènes permettra parfois aux testicules de retrouver leurs fonctions spontanément en un an. D'autre part, lorsque la source est endogène, comme dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, un niveau élevé d'hormone corticotrope (ACTH) augmente la production d'hormones sexuelles surrénauliennes (androstenedione), entraînant une rétroaction négative sur l'hypophyse et l'hypothalamus, supprimant ainsi la produc-

tion d'androgènes testiculaires. Dans les deux cas, du fait de l'absence de testostérone intra-testiculaire il n'y a pas de spermatogenèse.

Le traitement sera d'abord étiologique. Après un délai de 3 mois à 1 an, la spermatogenèse peut se relancer. Dans certains cas, la récupération ne se produit pas dans les délais habituels et/ou le patient supporte mal le déficit en testostérone. Dans ce cas, un traitement (à base de gonadotrophine), pourra être prescrit.

### Hypogonadisme normo- ou légèrement hypergonadotrope

Ces hommes ont un tableau associant une testostérone subnormale et une FSH < 2 × la norme haute (assez variable entre les études). Le Tableau 3 résume les études de traitement stimulant la spermatogenèse dans cette population. Cette condition peut être progressive (vieillissement testiculaire précoce) [60] mais potentiellement améliorable si elle est détectée tôt. À l'examen physique, les testicules plus petits et plus mous indiquent une spermatogenèse anormale et une insuffisance testiculaire.

En cas d'hypogonadisme hypergonadotrope malgré les taux élevés de LH et de FSH, la testostérone est généralement diminuée du fait de sa conversion périphérique en œstrogène, réduisant ainsi le taux de testostérone intra-testiculaire, condition préalable à la production de spermatozoïdes [68].

Les moyens courants d'augmenter les niveaux de testostérone intra-testiculaire chez les hommes atteints d'ANO sont l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase, de SERM et/ou de gonadotrophines. On dénombre 12 études [13, 14, 16, 18, 61–66, 69].

Parmi ces études on dénombre :

- cinq séries de cas ;
- six cas-contrôles ;
- une étude contrôlée randomisée.

Il y a eu quatre études utilisant uniquement des inhibiteurs de l'aromatase [13, 14, 16, 18], deux études portant sur le traitement par gonadotrophine [61, 62] et trois études comparant plusieurs bras de traitements stimulant la spermatogenèse (dont des associations) [64, 65]. Deux études ont examiné l'utilisation de gonadotrophines avec un agent anti-gonadotrope (sous forme de goseréline ou de testostérone exogène) [63, 66].

Seulement 8 études sur 11 ont donné les résultats de la chirurgie d'extraction de spermatogenèse :

- trois études concernaient des premières TESE, 4 des deuxièmes TESE et une donnaient les résultats de l'examen histopathologique, mais pas celui de l'extraction de spermatozoïdes. Enfin trois études portaient uniquement sur l'effet de l'hormonothérapie chez des hommes ayant une ANO en termes de présence de spermatozoïdes dans l'éjaculat.

Les résultats d'extraction de spermatozoïdes lors de la biopsie ou de l'apparition de spermatozoïdes dans l'éjaculat après traitement étaient variables (Tableau 3).

Au total, l'hétérogénéité des études ne permet pas de conclure sur l'intérêt d'une stimulation hormonale de la spermatogenèse, ni sur le type de traitement à privilégier, même si un traitement semble avoir un effet positif chez

certains patients ( $T/E2 < 10$  et patients présentant un syndrome de Klinefelter).

Par ailleurs, les IA semblent particulièrement intéressants dans cette population.

### Normogonadisme normogonadotrope

On dénombre huit études [70–78] :

- une étude avec inhibiteurs de l'aromatase [73] ;
- cinq études portant sur le traitement par gonadotrophines [70–72, 75, 77] ;
- une étude portant sur plusieurs agents hormonaux (SERM, gonadotrophines) [74] ;
- une étude portant sur l'utilisation de SERM avec de la testostérone exogène.

Le Tableau 4 résume les résultats des études réalisées sur cette population.

Les résultats sont là encore difficiles d'interprétation car de nombreux protocoles (et molécules) ont été utilisés.

Parmi les études cas-témoins utilisant des gonadotrophines, les résultats étaient discordants : deux études n'ont montré aucune différence statistiquement significative en termes de RSS (extraction positive de spermatozoïdes) entre ceux qui avaient reçu une hormonothérapie et ceux avaient directement bénéficié d'une TESE [70, 77].

Cependant, Coccia et al. (2018) ont observé que l'utilisation de gonadotrophines augmentait à la fois le taux de SSR ( $p < 0,05$ ) et la présence de spermatozoïdes dans l'éjaculat ( $p < 0,05$ ) par rapport à l'absence d'hormonothérapie [75].

Hussein et al. ont étudié plusieurs hormonothérapies (SERM, gonadotrophines et une combinaison de SERM et de gonadotrophines) et ont rapporté que l'hormonothérapie augmentait à la fois le taux de SSR ( $p < 0,05$ ) et la production de spermatozoïdes dans l'éjaculat ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe témoin [74].

Cette étude est certainement la plus pertinente puisque le schéma de traitement était adapté en fonction de la réponse hormonale : l'étude a inclus 612 patients dont 116 ne bénéficiant pas de traitement hormonal premier. L'originalité de l'étude a consisté dans la modification des schémas de traitement en fonction de la réponse biologique au citrate de clomifène (CC) :

- groupe 1 : patients présentant une augmentation de la FSH et de la testostérone totale ( $n = 372$ ) traités par CC seul ;
- groupe 2 : patients présentant une augmentation de la FSH avec aucune ou une faible augmentation de la LH et de la testostérone totale ( $n = 62$ ) traité par CC + hCG ;
- groupe 3 : patients sans augmentation des niveaux des 3 hormones ( $n = 46$ ) traités par l'hCG et la gonadotrophine ménopausée humaine (hMG) ;
- groupe 4 : patients dont les niveaux de testostérone sérique diminuaient continuellement en réponse à la dose croissante de CC ( $n = 16$ ) traités par de l'hCG et la gonadotrophine ménopausée humaine (hMG) [75].

Les spermatozoïdes ont été retrouvés dans l'analyse du sperme après traitement chez 54 patients (10,9 %) à une concentration moyenne de 2,3 millions/mL sans différence significative entre les groupes traitement (persistance de l'ANO chez tous les hommes du bras contrôle).

**Tableau 3** Résultats des différentes études sur les traitements hormonaux chez les patients ayant une Testostérone subnormale et FSH < 2 X norme haute (hypogonadisme normo- ou légèrement hypergonadotrope).

Étude	Design	Population	Causes génétiques	FSH pré-traitement	Traitement	Chirurgie	Modification hormonale	Spz+	Grossesse	Effets indésirables	Forces	Faiblesses
Shiraishi et al., 2012 [61]	Cas etal., 2012 contrôle	ANO (n=48)	Exclues	28±13,8	5000 UI hCG 3 fois par semaine pendant 4 à 5 mois Ou 5000 UI hCG 3 fois par semaine pendant 5 mois et 150 UI FSH 3 fois par semaine pendant 2 mois (n=15)	cohorte hCG testostérone (p<0,01) Diminution de la LH FSH inchangée cohorte hCG Augmen- et FSH : Augm. taux de testostérone (p<0,0001)	SSR via seule : MicroTESE : Augmentation du taux de testostérone (p<0,05) Groupe d'intervention : 6/28 (21,4 %) Groupe témoin : 0/20 (0 %)	NR	Acné : 3/28 Contrôle (10,7 %) Gynécomastie 2/28 (7,1 %)	Contrôle (7,1 %)	Rétrospective Risque de biais de sélection Tous les patients avaient une TESE négative	
Shiraishi et al., 2016 [62]	Série	ANO (n=21)	Exclues	?	5000 UI de hCG 3 fois par semaine pendant 4 mois Et 150 UI FSH 3 fois par semaine pendant 3 mois Durée totale : 4 mois	MicroTESE secondaire taux de T et de l'E2 (p<0,01)	Augmentation du taux de T et de l'E2 (p<0,01)	SSR via MicroTESE : 2/21 (9,5 %) Augmentation de la LH (p<0,01)	Grossesse 1/21 (4,8 %) Naissance vivante : 1/21 RSS associée à l'hypospermie matogenèse et à l'arrêt de maturation tardive (p<0,01)	Acné : 3/21 (14,3 %) (4,8 %) (4,8 %)	Taux de grossesse /natalité	Rétrospective Pas de contrôle

Tableau 3 (Continued)

Étude	Design	Population	Causes génétiques	FSH pré-traitement	Traitement	Chirurgie	Modification hormonale	Spz+	Grossesse	Effets indésirables	Forces sirables	Faiblesses
Hu et al. 2018 [63]	Cas contrôle	ANO (n=35)	Exclues	20,8 ± 5,6	3,6 mg de Gosereline une fois toutes les 4 semaines pendant 6 mois Et 2000 UI hCG une fois par semaine pendant 5 mois Et 150 UI hMG deux fois par semaine pendant 4 mois	MicroTESE secondaire	Augmentation du taux T ( $p < 0,05$ ) Diminution de la FSH et de la LH ( $p < 0,001$ )	Spermatozoïdes retrouvés Groupe d'intervention : 1/25 (4 %) Groupe témoin : 0/10 (0 %) Concentration sperme : 1,42 × 10 <sup>6</sup> /mL SSR via MicroTESE : Groupe d'intervention : 1/25 (4 %) Groupe témoin : 0/25 (0 %)	NR	Symptômes de la privation d'androgènes (dysfonction érectile) sur Goseline : 10/25 (40 %) Résolu avec hCG Intolérance au traitement : 10/25 (40 %)	Contrôle de la privation d'androgènes (dysfonction érectile) sur Goseline : 10/25 (40 %) Résolu avec hCG Intolérance au traitement : 10/25 (40 %)	Rétrospectif
Pavlovich et al. 2001 [14]	Série	ANO (n=43) et Oligospermie (n=20)	Incluses	21,2 ± 1,8	Testolactone 50 mg deux fois par jour pour une durée moyenne de 5 mois Si l'estradiol est toujours élevé après 1 mois, alors la testolactone 100 mg deux fois par jour Durée moyenne du traitement : 5 mois	Spermogramme	Augmentation moyenne de la tT ( $p < 0,01$ ) et T/E2 ( $p < 0,01$ ) par rapport à la ligne de base Diminution moyenne E2 ( $p < 0,01$ )	Pas de changement NOA	NR	Modification bilan hépatique asymptomatique	Aucun bilan hépatique asymptomatique	Rétro Série de cas

Tableau 3 (Continued)

Étude	Design	Population	Causes génétiques	FSH pré-traitement	Traitement	Chirurgie	Modification hormonale	Spz+	Grossesse	Effets indésirables	Forces sirables	Faiblesses
Saylam et al., 2011 [16]	Série	ANO (n=17) et Oligo-spermie (n=10)	?	?	Létrazole 2,5 mg une fois par jour pendant ≥ 6 mois Durée moyenne du traitement : 6,59 ± 0,88 mois	Spermogramme	Augmentation du tT et du T :E (p=0,001) Diminution de l'E2 (p=0,001)	Taux de spermatozoïdes dans l'éjaculat : 4/17 (23,5 %)	NR	Légers maux de tête : 2/27 (7,4 %)	0	Rétrospective Pas de contrôle
Cavallini et al., 2013 [13]	ECR	Bras TRT : ANO (n=6) Et Crypto-spermie (n=16)	Exclus	16	Létrazole 2,5 mg une fois par jour pendant 6 mois Groupe témoin : placebo	Spermogramme	Augmentation du taux de T, du FSH et du LH à 3 et 6 mois d'intervention : (p<0,01)	Taux de sperme dans l'éjaculation : 6/6 (100 %) Groupe témoin : 0/5 (0 %)	Aucune	Perte de libido, perte de cheveux, + éruption cutanée : 4/22 (18,2 %)	Prospectif Patients randomisés Double aveugle Contrôle inclus	Aucune distinction entre oligo-spermie et NOA Petite cohorte
Shoshany et al. 2017 [18]	Série	ANO (n=28) Et hommes ayant des paramètres de sperme normaux et anormaux (n=58)	Exclus	12,4±2	Anastrazole 1 mg une fois par jour pendant 4 mois	MicroTESE Ou spermogramme	Augmentation de la LH, de la FSH, du taux de T et de la T/E à 3 semaines (p<0,0001)	Oligo (18/21° C) 4,7±1,2 × 106/mL 13,1±2,9 × 106/mL (P=.001)	NR	Douleur articulaire, gonflement des membres inférieurs, faible libido, prurit/douleur oculaire, dépression	Rétrospective Taux de grossesse/natalité en direct NR Pas de contrôle Aucune distinction entre oligo-spermie et NOA	

Tableau 3 (Continued)

Étude	Design	Population	Causes génétiques	FSH pré-traitement	Traitement	Chirurgie	Modification hormonale	Spz+	Grossesse	Effets indésirables	Forces sirables	Faiblesses
Reifsnyder et al., 2012 [64]	Cas contrôle	ANO (n = 348)	Exclus microdel Inclus XXY	?	Anastrozole (n = 180) Anastrozole + hCG (n = 29) CC (n = 66) Testolactone (n = 14) Testolactone + hCG (n = 12) hCG (n = 9) Autres combinaisons/inconnu (n = 38) Durée minimale du traitement : 2 à 3 mois Groupe de contrôle : microTESE uniquement	MicroTESE	Diminution de la FSH post-traitement dans le groupe d'intervention :	SSR via MicroTESE Groupe d'intervention : 157/307 (51,1 %) Groupe témoin : 25/41 (61,0 %)	0 NS	0	Contrôle inclus Grande taille de cohorte	Rétrospective Risque de biais de sélection Différents traitements
Majzoub et al., 2016 [65]	Cas contrôle	ANO (n = 20)	Exclus microdelé-tions Y	?	Groupé A1 : Anastrozole 1 mg une fois par jour, 6 mois Groupé A2 : CC 25 mg une fois par jour et hCG 5000 UI une fois par semaine (aucune durée de traitement spécifiée)	MicroTESE	Augmentation statistiquement significative de la testostérone	SSR via MicroTESE Groupe d'intervention : 3/16 (18,8 %) Groupe témoin : 6/16 (37,5 %)	Grossesse : NR 3/16 (18,8 %) Naissance : 3/16 (18,8 %)	Contrôle inclus Taux de grossesse/taux de naissance en direct mesurés Exclusion des mutations AZF Y Histologie contrôlée	Rétrospective Risque de biais de sélection Combinaison de différentes classes de médicaments au sein des groupes	

Tableau 3 (Continued)

Étude	Design	Population	Causes génétiques	FSH pré-traitement	Traitement	Chirurgie	Modification hormonale	Spz+	Grossesse	Effets indésirables	Forces sirables	Faiblesses
Amer et al., 2020 [66]	Cas contrôle	ANO (n=40)	?	?	250 mg d'énanthate de testostérone une fois par semaine pendant 1 mois Puis 5000 UI hCG une fois par semaine, 150 UI rh FSH trois fois par semaine pendant 3 mois	MicroTESE 2 <sup>e</sup>	NR	SSR via MicroTESE : Groupe d'intervention : 2/20 (10 %) Groupe témoin : 0/20 (0 %) (p=0,072)	NR	NR	Contrôle inclus	Rétrospective - Grossesse/ naissances vivantes : NR Changements hormonaux NR
Sujenthinar Cas et al., 2019 [67]	Cas contrôle	ANO (n=23)	Tous XXY	35,4 IU/L	Groupe d'intervention : CC ou hCG et FSH. Durée du traitement : 6 mois Groupe témoin : pas de traitement	NR	NR	SSR via MicroTESE : Groupe d'intervention : 6/15 (40 %) Groupe témoin : 1/8	Grossesse : NR 4/15 (26,7 %) Naissances vivantes : 3/15 (20 %)	Taux de grossesse/ natalité en vie mesurés	Rétrospective Changements hormonaux NR	

**Tableau 4** Résultats des différentes études sur les traitements hormonaux chez les patients ayant une FSH et une testostérone normales (normogonadisme normogonadotrope).

Étude	Design	Population	Génétique	Traitemen	Chirurgie	Changements hormonaux	Résultats	Taux de Grossesse	Effets indésirables	Forces	Limites
Aydos et al., 2003 [70]	Cas contrôle	NOA (n=174) Intervention (n=63) Contrôle (n=45)	Inclus Non trouvé	75 UI FSH I.M. 3 fois par semaine pendant 3 mois  Groupe témoin : pas de traitement	TESE	Augmentation de la FSH (p < 0,001)	Groupe d'intervention : 40/63 (36,5 %) Groupe témoin : 15/45 (33,3 %) Aucune différence significative	NR	Aucun effet indésirable observé	Contrôle inclus Histologique	Rétrospectif Grossesse/taux de natalité vivante NR cTESE utilisé
Selmanet, 2006 [71]	Série de cas NOA (n=49) Arrêt de maturation	Anomalies chromosomiques exclues	75 UI rFSH tous les 2 jours pendant 2 mois puis 150 UI rFSH  Tous les 2 jours pendant 4 mois À partir du 4e mois, hCG 2000 UI deux fois par semaine pendant 2 mois	2 <sup>e</sup> TESE	NR	Taux de sperme dans l'éjaculation : 0/49 (0 %) SSR via cTESE : 11/49 (22,4 %)	Grossesse : NR dans l'éjaculation : 3/49 (6,1 %) Naissances vivantes : 3/49 (6,1 %)	Taux de grossesse Et Naissances vivantes	Rétrospective Changements hormonaux NR Pas de contrôle		

Tableau 4 (Continued)

Étude	Design	Population	Génétique	Traitement	Chirurgie	Changements hormonaux	Résultats	Taux de Grossesse	Effets indésirables	Forces sirables	Limites
Efesoye, 2009 [72]	Série de cas	NOA : 61 1) hypogonadisme hypogonadotrope (n=21), 2) carence isolée en FSH (n=13), 3) OAT idiopathique (n=16) 4) arrêt de maturation sur biopsie testiculaire ou cytologie (n=11).	NR	100–150 UI FSH 2 à 3 fois par semaine Durée moyenne du traitement (7,45 ± 4,5 mois)	TESE	Augmentation de la FSH (p = 0,004)	Hypogonadisme hypogonadotrope : TMSC est passé de 0 à 4,77 ± 1,3 million (p = 0,002). TMSC moyen de 6,67 ± 1,57 million	NR	Aucun	Prospectif	Pas de contrôle Petite cohorte Durée variable du traitement
Gul 2016, [77]	Contrôle	NOA exclus (n=83) Intervention (n=34) Contrôle (n=49)		hCG 2500 UI deux fois par semaine	TESE MicroTESE pendant 10 à si échec 14 semaines TESE Groupe témoin : pas de traitement	NR	SSR via cTESE et MicroTESE : Groupe d'intervention : 17/34 (50 %) Groupe témoin : 28/49 (57,1 %) (p = 0,338)	Aucune différence significative entre grossesses et naissances vivantes	Aucun	Contrôle inclus Taux de gros- sesse/taux de naissance en direct mesurés	Rétrospective Risque de biais de sélection Changements hormonaux NR Les patients ont tous échoué à la TESE précédente Durée variable du traitement Technique TESE variable

Tableau 4 (Continued)

Étude	Design	Population	Génétique	Traitement	Chirurgie	Changements hormonaux	Résultats	Taux de Grossesse	Effets indésirables	Forces	Limites
Cocci 2018, contrôle [75]		NOA (n = 50) Intervention (n = 25) Contrôle (n = 25)	NR	150 UI FSH, S.C. 3 fois par semaine pendant 3 mois Groupe témoin (cohorte rétrospective) : pas de traitement	TESE	NR	Spermatozoïdes dans l'éjaculat : Groupe d'intervention : 5/25 (20 %) Groupe témoin : 0/25 (0 %) (p < 0,05)	Taux de fécondation + élevé 30 vs 20 %.	NR	Contrôle inclus Taux de grossesse/taux de naissance en direct mesurés	Rétrospective Changements hormonaux NR
Cavallini, 2011, [73]	Série	NOA (N = 4) exclus		Létrazole 2,5 mg, par voie orale, une fois par jour pendant 3 mois	Non applicable	Augmentations de taux T, FSH et LH (p < 0,05 pour tous).	Taux de spermatozoïdes dans l'éjaculat : 4/4 (100 %) De 40 000 à 90 000 mL Diminution des œstrogènes (p < 0,01)	NR	Perte de libido, éruption cutanée et anxiété	Rétrospective Taux de grossesse/natalité en direct NR Pas de contrôle Petite cohorte	

Tableau 4 (Continued)

Étude	Design	Population	Génétique	Traitement	Chirurgie	Changements hormonaux	Résultats	Taux de Grossesse	Effets indésirables	Forces	Limites
Hussein, 2013, [74]	Contrôle	NOA (n=612)	NR	Clomid puis #1 : CC (6,4 ± 2 mois) #2 : CC et hCG (4,1 ± 2,4 mois) #3 : hMG + hCG (2,2 ± 1,1 mois) #4 hMG + hCG (2,2 ± 1,1 mois)	Micro TESE	Tous les groupes ont atteint le niveau taux T cible (600–800 ng/dl) FSH a augmenté dans tous les groupes	Taux de spermatozoïdes dans l'éjaculat : Groupe d'intervention 1 : 41/372 (11,0 %) (p < 0,001) Groupe d'intervention 2 : 7/62 (11,3 %) (p < 0,001) Groupe d'intervention 3 : 4/46 (8,7 %) Groupe d'intervention 4 : 2/16 (1,5 %) (p < 0,05) Groupe de contrôle : 0/116 (0 %)	NR	Diminution paradoxale du taux de tT sérique sur CC : 16/496 (3,2 %)	Contrôle inclus Grande taille de cohorte	Rétrospective
		#1 FSH et T élevées (n=372)		Groupe témoin : pas de traitement							Taux de grossesse/natalité en direct NR
		#2 FSH élevée T normale (n=62)									Tous les patients ont reçu un prétraitement CC avant le changement Combinaison de différentes classes de médicaments
		#3 pas de change- ment (n=46)				SSR via MicroTESE :					
		#4 diminu- tion T (n=16)				Groupe d'intervention 1 : 191/331 (57,7 %) (p < 0,001)					
		Contrôle (n=116)				Groupe d'intervention 2 : 31/55 (56,3 %) (p < 0,001)					
						Groupe d'intervention 3 : 22/42 (52,4 %)					
						Groupe d'intervention 4 : 8/14 (57,1 %) (p < 0,05)					
						Groupe témoin : 39/116 (33,6 %)					

Tableau 4 (Continued)

Étude	Design	Population	Génétique	Traitement	Chirurgie	Changements hormonaux	Résultats	Taux de Grossesse	Effets indésirables	Forces	Limites
Song et Qian, 2012, [78]	Série	NOA (n = 4) Et oligospermie (n = 8)	Exclus	Undécanoate de testostérone de 80 mg/j et citrate de tamoxifène de 20 mg/j.	NR	Augmentation de FSH et LH ( $p < 0,01$ )	Taux de sperme dans l'éjaculat : patients atteints de NOA : 4/4 (100 %) Durée maximale du retour du sperme dans l'éjaculation : 2 mois	NR	NR	NR	Rétrospective Grossesse/taux de natalité vivante NR Pas de contrôle Aucune distinction entre oligospermie et NOA Utilisation de la testostérone
Sen, 2020 [76]	Contrôle	NOA (n = 24) Intervention (n = 12) Contrôle (n = 12)	NR	r-hCG 250mcg, une fois par semaine, pendant 6 mois	TESE	70 % des patients ont eu une augmentation de leurs taux sériques de T	taux de sperme dans l'éjaculation : Groupe d'intervention : 3/12 (25 %) Groupe témoin : 0/12 (0 %)	NR	NR	Contrôle	Rétrospective Taux de grossesse/natalité en direct NR

Pour les 442 patients qui sont restés azoospermiques après le traitement, l'extraction de spermatozoïdes a été significativement plus élevée (57 %) par rapport au groupe témoin (33,6 %).

Une autre étude semble se démarquer en stratifiant les patients en fonction de la FSH et de l'histologie lors de la première TESE. En effet, Efesoy et al. ont inclus 61 hommes infertiles recevant de la rhFSH. Le traitement comprenait 100 à 150 UI de rhFSH 2 à 3 fois par semaine [72].

Les patients ont été divisés en 4 groupes : hypogonadisme hypogonadotrope ( $n=21$ ), carence isolée en FSH ( $n=13$ ), oligoasthénospermie idiopathique ( $n=16$ ) et arrêt de maturation sur biopsie testiculaire ( $n=11$ ).

#### **Groupe « hypogonadisme hypogonadotrope »**

Dans le groupe ayant un hypogonadisme hypogonadotrope, le nombre total de spermatozoïdes mobiles (TMSC) est passé de 0 à  $4,77 \pm 1,3$  millions, révélant une différence significative ( $p=0,002$ ). Chez 15 des 21 patients (71,4 %), des spermatozoïdes étaient présents dans l'éjaculat, avec un TMSC moyen de  $6,67 \pm 1,57$  million. Parmi les 6 patients demeurant azoospermiques, 2 TESE ont été positives.

#### **Groupe « FSH diminuée »**

Dans le groupe ayant une FSH diminuée de manière isolée, Le TMSC a augmenté de manière significative de  $6,64 \pm 3,27$  à  $322,4 \pm 9,09$  millions après le traitement, révélant une différence significative ( $p=0,003$ ).

#### **Groupe « OATS avec FSH normale »**

Dans le groupe ayant une OATS avec FSH normale, le TMSC prétraitemennt était de  $2,18 \pm 0,74$  million, et le TMSC post-traitemennt était de  $2,51 \pm 0,85$  million, ne révélant aucune différence significative ( $p=0,05$ ).

#### **Groupe « 1<sup>re</sup> biopsie avec un arrêt de la maturation de la spermatogenèse »**

Dans le groupe ayant à la 1<sup>re</sup> biopsie un arrêt de la maturation de la spermatogenèse, des spermatozoïdes étaient présents dans l'éjaculat chez 18 % des patients (2/11) avec un TMSC post-traitement de  $0,02 \pm 0,02$  million, et parmi les 9 patients restants, la TESE était positive chez 2 d'entre eux (22 %).

### **Hypogonadisme hypergonadotrope**

Le Tableau 5 résume les résultats des études réalisées sur cette population.

Deux études ont inclus des hommes atteints d'ANO avec un profil d'hypogonadisme hypergonadotrope, défini comme ayant une FSH élevée ( $> 2$  norme haute) et une testostérone normale ou basse :

- Kumar et al., 1990 ont inclus 50 patients présentant une ANO et 29 une oligospermie ( $n=29$ ). Le traitement comprenait 2000 UI d'hCG, deux fois par semaine pendant 6 mois ou du CC (50 mg une fois par jour, 25 jours par mois pendant 6 mois). Aucun spermatozoïde n'a été retrouvé dans l'éjaculat des 50 ANO [79] ;
- Kobori et al., 2015 ont inclus 26 patients présentant une ANO avec une première TESE négative montrant un arrêt de la maturation de la spermatogenèse et traités par gonadotrophines (75 à 150 UI deux fois par semaine de rhFSH seul pendant 12 mois). Après le traitement par

rhFSH, des spermatozoïdes matures ont été trouvés dans l'éjaculat chez cinq des 26 patients (19,2 %) [80].

Il est donc difficile de conclure quant à l'efficacité ou non des hormonothérapies dans cette population compte tenu des résultats discordants des 2 seules études réalisées sur cette population. De plus, les données étaient rétrospectives et il n'y avait pas de groupe témoin.

### **En définitive**

La méta-analyse de Tharakan et al. en 2022 a conclu que dans l'ensemble, les hormonothérapies amélioraient significativement la SSR (OR 1,96,  $p=0,03$ ).

Compte tenu de la rareté des études contrôlées, les auteurs n'ont pas été en mesure d'effectuer une analyse de sous-groupe sur les différentes classes d'hormonothérapie. De plus, peu d'études ont inclus des données sur les taux de grossesse et de naissances vivantes, ce qui est nécessaire pour comprendre comment l'hormonothérapie peut finalement influencer la qualité des spermatozoïdes et les résultats de l'AMP.

L'effet de l'hormonothérapie sur la SSR semble plus net chez les hommes ayant des taux de gonadotrophines normaux ou peu augmentés.

L'étude de Hussein a l'avantage de mesurer les taux de testostérone et de FSH en réponse à la stimulation pour adapter le traitement et d'introduire l'intérêt des modifications de traitement en fonction des paramètres biologiques hormonaux [74].

Il y a une justification théorique à l'utilisation d'une hormonothérapie avant une TESE, car la testostérone intra-testiculaire (ITT) est nécessaire pour la spermiogenèse et des études sur l'homme ont observé que l'hormonothérapie peut augmenter l'ITT comme montré dans l'étude de Shinjo et al. [81].

Celle-ci incluait 20 patients qui ont eu une première MicroTESE négative et qui ont eu un traitement hormonal (hCG 5000 UI 3 fois par semaine pendant 3 mois et de rhFSH 150 UI 3 fois par semaine en cas de baisse de la FSH < 2 UI) avant une deuxième microTESE. Les taux d'ITT des patients ont été déterminés à partir du liquide testiculaire obtenu pendant les microTESE. Des augmentations significatives des taux d'ITT ont été observées après le traitement hormonal ( $27,6 \pm 134,4$  vs.  $134,8 \pm 50,4$  ng/mL,  $p<0,0001$ ) [81,82].

De plus, des études de plus en plus nombreuses montrent qu'il existe un polymorphisme des récepteurs à la FSH qui va moduler la réponse aux différents traitements hormonaux [49,83].

Autant les données de la littérature semblent claires en ce qui concerne les traitements de stimulation de la spermatogenèse en cas d'OATS avec des recommandations de sociétés savantes et une tendance nette à l'intérêt de stimuler la spermatogenèse avec une FSH, autant le choix du traitement d'induction/stimulation de la spermatogenèse dans le cadre d'une ANO reste plus ambiguë. Il est par conséquent fondamental avant la mise en place de ces traitements :

- d'expliquer aux patients l'intérêt de ceux-ci avant une biopsie ;

**Tableau 5** Résultats des différentes études sur les traitements hormonaux chez les patients ayant une testostérone basse et une FSH élevée (hypogonadisme hypergonadotrope).

Étude	Design	Population	Génétique	Traitement	Chirurgie	Changements hormonaux	Résultats	Taux de grossesse	EI	Faiblesses	Forces
Kumar, 1990 [79]	Série	NOA (n = 50) et oligospermie (n = 29)	Exclus	2000 unités d'hCG, deux fois par semaine pendant 6 mois ou Clomid (50 mg une fois par jour, 25 jours par mois pendant 6 mois)	NR	NR	Taux de sper- matoïdes dans l'éjaculation : 0/50 (0 %)	NR	0	Rétrospective Taux de gros- sesse/natalité en direct NR Changements hormonaux NR Pas de contrôle Aucune tentative de SSR cohorte mixte	
Kobori, 2015 [80]	Série	26 ANO Arrêt de la maturation	46 XY Micro délétion non recherchée	75 UI FSH deux fois par semaine pendant les 3 premiers mois, puis 150 UI deux fois par semaine par la suite 12 mois de traitement	NR	NR	Taux de sper- matoïdes dans l'éjaculation : 5/26 (19,2 %) Concentration moyenne : < 1 million/mL – Durée moyenne du retour du sperme à l'éjaculation : 4,4 mois	G : 2/26 (7,7 %) NV : 1/26 (3,9 %)	0	Petite cohorte Rétrospectif Pas de 2 <sup>e</sup> TESE	

- de monitorer la réponse aux traitements et sûrement de savoir changer de molécule en fonction des variations de la testostérone et de la FSH.

Par ailleurs, rappelons que la plupart de ces molécules ne bénéficient pas d'une homologation dans ces indications en France. Il convient donc de réaliser une surveillance biologique. Nous recommandons de surveiller de manière mensuelle les taux de testostérone, de FSH et d'hémoglobine et en plus, pour les anti-aromatases le bilan lipidique et hépatique.

L'intérêt de ce type de traitement doit être discuté en fonction de nombreux éléments :

- l'accessibilité du couple à la prise en charge en AMP qu'elle soit de nature économique (de moins en moins de pays prennent en charge l'intégralité des tentatives ou limitent le nombre de tentatives) ou médicales (contre-indication de la partenaire à une stimulation ovarienne) ;
- le désir du couple de rester ou de revenir en fertilité spontanée ;
- avec l'équipe des médecins de l'AMP pour augmenter le nombre de spermatozoïdes et faciliter une FIV/ICSI qui s'annonce difficile (exemple : cryptozoospermie extrême) ou pour tenter d'augmenter la probabilité d'extraction de spermatozoïdes avant une TESE ;
- avant une deuxième TESE pour tenter d'augmenter la probabilité d'extraction.

Le [Tableau 6](#) récapitule les informations pratiques concernant les gonadotrophines (incluant le prix en 2023 et les conditions de conservation des médicaments).

Enfin, pour les prescripteurs, une réunion périodique (tous les 2 mois) a été mise en place avec le soutien institutionnel de l'AFU, qui permet aux urologues s'intéressant à la fertilité d'échanger sur leurs pratiques et raisonner de manière concertée sur les cas complexes. Les CIMES (cas complexes en infertilité masculine) sont accessibles en distanciel via un lien communiqué sur la mailing list de l'AFU et de l'AFUF. Les dossiers sont présentés et un panel d'experts pluridisciplinaires répond aux questions et propose des solutions.

## Les traitements anti-oxydants

Le [Tableau 7](#) résume les effets des anti-oxydants sur les paramètres spermatiques et le [Tableau 8](#) les différents cocktails de compléments alimentaires visant à améliorer la fertilité masculine disponibles en France.

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des catalytes du métabolisme cellulaire qui sont essentielles au fonctionnement normal des spermatozoïdes, au niveau de la capacitation, l'hyperactivation, la réaction acrosomique et la fécondation. Le stress oxydant se produit lorsque la production de ROS dépasse les défenses anti-oxydantes, entraînant des lésions cellulaires. Un niveau de ROS excessif peut endommager les spermatozoïdes à plusieurs niveaux, dont la membrane (ce qui affecte la mobilité des spermatozoïdes et la capacité de féconder un ovocyte), ainsi que l'ADN [84].

Les spermatozoïdes sont particulièrement vulnérables au stress oxydant car ils ont peu de cytoplasme et, par conséquent, une protection anti-oxydante endogène limitée. Les anti-oxydants protègent contre les ROS, ceux naturellement

présents dans le sperme comprennent les vitamines C, E, B9 (acide folique), les oligo-éléments zinc et sélénium, et les micronutriments tels que les carnitines et les caroténoïdes.

La plupart des cocktails d'anti-oxydants (AOX) contiennent de l'acide folique, du sélénium, du zinc, de la vitamine C, de la vitamine E, de la coenzyme Q10, de la L-carnitine et d'autres oligo-éléments et micronutriments. Toutefois, il existe de grandes variations de composition en termes de quantités entre les différents cocktails d'AOX disponibles sur le marché.

La méta-analyse Cochrane « Anti-oxydants pour l'infertilité masculine » a été récemment mise à jour et comprend 61 essais contrôlés randomisés sur 6264 hommes infertiles [85].

Seules sept études (totalisant 750 hommes et 124 naissances) ont évalué le taux de grossesses cliniques, et seulement 11 essais (786 hommes, 105 grossesses) ont évalué le taux de naissances vivantes.

La méta-analyse a conclu que le traitement anti-oxydant était associé à une augmentation du taux de grossesse clinique et du taux de naissances vivantes.

Une méta-analyse plus récente (2022) soutient la même hypothèse : le traitement par AOX améliore le taux global de grossesse ainsi que les paramètres conventionnels du sperrogramme (concentration, mobilité progressive, mobilité totale et morphologie normale) sans différence significative entre les traitements ni entre les durées de traitement (3 ou 6 mois) [86].

La principale problématique de la prescription de ces traitements est donc de savoir chez qui les prescrire, quel bilan réaliser auparavant et quel(s) type(s) d'AOX en fonction de l'anomalie à traiter.

Avant la prescription, il convient de rechercher la cause de l'augmentation des ROS (tabac, varicocèle, infection, obésité...) et la traiter. Il faudrait également idéalement mesurer la fragmentation de l'ADN et l'homocystéinémie et réaliser une enquête alimentaire.

## Les substances ayant une action anti-oxydante directe

### Arginine

L'arginine, ou L-arginine, est un acide aminé nécessaire à la spermatogenèse normale.

L'apport journalier recommandé (AJR) est de 2 g. On la retrouve dans le chocolat, riz brun, céréales, noix de coco [87].

### Carnitines

La carnitine est un anti-oxydant, les deux isomères les plus importants étant appelés L-carnitine (LC) et sa forme active L-acétylcarnitine (LAC). Les carnitines ont un effet sur la mobilité, un rôle essentiel dans le métabolisme des acides gras au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc dans la production d'énergie et la maturation des spermatozoïdes.

L'apport journalier conseillé est de 4000 mg et les principales sources sont la viande et les produits laitiers (une supplémentation est donc indiquée chez le patient végétalien) [88,89].

**Tableau 6** Informations pratiques de prescription des gonadotrophines issu des résumés des caractéristiques des produits.

Prix : juillet 2023	rFSH							hFSH		hMG		
	Gonal	Puregon	Elonva	Rekovelle	Bemfola	Ovaleap	Fostimon	Fertistar	Menopur	Pergoveris		
Laboratoire	Merck Serono	MSD	MSD	FERRING	Gedeon richter	Theramex	GENEVRIER	GENEVRIER	FERRING	Merck Serono		
Structure	Follitropine alfa r-hFSH	Follitropine alfa r-hFSH	Corifollitropine alfa Couplage sous-unité bêta de la follitropine bêta à une partie de la sous-unité bêta de l'HCG	Follitropine delta r-hCG	Follitropine alfa r-hFSH Biosimilaire	Follitropine alfa r-hFSH Biosimilaire	FSH humaine	Menotropine (FSH humaine + hCG placentaire)	Menotropine (FSH humaine + hCG hypophysaire)	Lutropine Alfa Follitropine Alfa (FSH + LH recombinantes)		
Produit fini	Réutilisable Stylo pré rempli Avant reconstitution : conservation au frigo Après ouverture : conservation jusqu'à 28 j à moins de 25°	Réutilisable Stylo pré rempli Avant reconstitution : conservation au frigo Après ouverture : conservation jusqu'à 28j à moins de 25°	Conservation au réfrigérateur ou Conservation à moins de 25° pendant 1 mois	1 stylo prérempli avec 3 à 9 aiguilles	Usage unique Stylo prérempli Avant reconstitution : conservation au frigo Après ouverture : conservation jusqu'à 28 j à moins de 25°	Stylo prérempli réutilisable Avant reconstitution : conservation au frigo Après ouverture : conservation jusqu'à 28 j à moins de 25°	Reconstitutions nécessaires Usage unique Avant reconstitution : conservation à moins de 25° frigo + possibilité de conserver à température ambiante à moins de 25° pendant 3 mois Après ouverture : conservation pendant 28 j max	Reconstitutions nécessaires Usage unique Avant reconstitution : conservation à moins de 25° frigo + possibilité de conserver à température ambiante à moins de 25° pendant 3 mois Après ouverture : conservation pendant 28 j max	Reconstitutions nécessaires Usage unique Avant reconstitution : conservation à moins de 25° frigo + possibilité de conserver à température ambiante à moins de 25° pendant 3 mois Après ouverture : conservation pendant 28 j max	Reconstitutions nécessaires Multidose réutilisable À conserver au réfrigérateur Après reconstitution : conservation maximale pendant 28j à une température ambiante	Réutilisable Nouveau stylo prérempli Usage unique	
Dosage (UI) et prix	75 : 19,93 € 150 : 40,30 € 300 : 79,55 € 450 : 118,79 € 900 : 236,25 €	300 : 89,07 € 600 : 177,07 € 900 : 264,70 €	100 : 406,93 € 150 : 406,93 € 165,11 € 225 : 48,12 € 328,48 €	12 µG/0,36ML : 75 : 16,59 € 55,74 € 36 µG/1,08ML : € 72 µG/2,16ML : € 300 : 63,84 €	150 : 34,07 € 100 : 1,08ML : € 144,72 € 225/5 206,80 € 450 : 95,25 €	300 : 63,84 € 450 : 95,25 € 900 : 189,36 € 900 : 189,36 € 275,53 €	75/5 150/5 144,72 € 225/5 206,80 € 300/5 300/5	75/5 75/10 166,44 € 150/5 166,44 € 150/10	75 : 102,79 € 600 : 145,05 € 145,09 € 150/5 166,44 € 150/10	300 + 150UI / 0,48 mL 145,05 € € 450 + 225UI / 0,72 mL 216,85 € 900 + 450UI / 1,44 mL 431,89 €		

**Tableau 7** Effets des AOX sur les paramètres spermatiques.

	Concentration	Morpho	Mobilité	Vitalité	Fragmentation	Dose minimale efficace
Zinc	Oui	Oui				50 mg
Sélénium	Oui		Oui			50 µg
B12	Oui					25 µg
Folates	Oui		Oui		Oui	400 µg
L-arginine	Oui		Oui			1,4 g
L-carnitine	Oui		Oui			1 g
L-citrulline	Oui		Oui	Oui		1,2 g
Acide Alpha-lipoïque	Oui	Oui	Oui			600 mg
N-acétyl cystéine		Oui	Oui		Oui	600 mg
Co-Q10	Oui	Oui	Oui			200 mg
Astaxanthine			Oui			16 mg

### Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont le β-carotène, une provitamine A, qui peut directement piéger les ROS, le lycopène, la luteine et la zéaxanthine.

Le β-carotène protège les membranes lipidiques de la peroxydation, améliore la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes. L'apport journalier recommandé est de 900 µg soit 3000 UI. On le retrouve dans de nombreux fruits et légumes (carottes), œufs, poissons gras.

Le lycopène fait partie des provitamines A et son apport entraîne une augmentation du nombre, de la morphologie et de la mobilité des spermatozoïdes.

Il n'est pas défini d'apport journalier recommandé et la principale source de lycopène est la tomate en particulier dans les préparations culinaires (soupes, sauces) [90].

### Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 (CoQ10) est un anti-oxydant liposoluble essentiel au métabolisme énergétique mitochondrial. Il inhibe l'oxydation des protéines et de l'ADN et la peroxydation des lipides. Les taux au niveau du liquide séminal de CoQ10 sont significativement corrélés au nombre de spermatozoïdes et à leur mobilité. L'AJR est de 200 à 300 mg/j et il est retrouvé dans : riz brun, noix, soja, épinards, carottes, poissons gras [91].

### Cystéine

La cystéine joue un rôle important dans la synthèse du glutathion. La N-acétylcystéine (NAC) est un précurseur de la cystéine et un capteur direct de ROS [92].

### Folates

Les folates (vitamine B9) sont un micronutriments important pour la synthèse de l'ADN, de l'ARN de transfert et des acides aminés (cystéine et méthionine). L'acide folique peut piéger les radicaux libres oxydants, et inhiber la peroxydation des lipides.

Le métabolisme des folates est modulé par une enzyme : la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) dont la fréquence des variants semble être d'environ 20 % dans la population générale. MTHFR réduit l'acide folique en 5 méthyl tetra hydrofolate (5MTHF), forme active des folates, qui permet le recyclage de l'homocystéine (donneur de méthyle pour la régénération de méthionine et de la cystéine à partir de l'homocystéine) et la synthèse du glutathion. Une mutation de ce gène entraîne une capacité

jusqu'à 75 % plus faible de générer le 5MTHF d'où l'intérêt de supplémenter les patients présentant un variant MTHFR en 5MTHFR [93].

L'apport journalier conseillé est de 400 µg. Il est retrouvé dans l'avocat, les haricots, les céréales et les œufs [94].

### Zinc

Le zinc est impliqué en tant que cofacteur dans la transcription de l'ADN et la synthèse des protéines. Il possède des propriétés anti-oxydantes et joue un rôle important dans le développement des testicules et les fonctions physiologiques des spermatozoïdes. On trouve une concentration élevée en zinc en particulier au niveau de la prostate et un déficit est associé à une oligospermie et à une diminution de la testostérone. La diminution du zinc dans le plasma séminal est associée à une diminution de la qualité des spermatozoïdes.

La dose journalière conseillée est de 11 mg avec une limite maximale de 40 mg. On le trouve le blé et les grains [95].

### Sélénium

Le sélénium est essentiel à la spermatogenèse normale et augmente l'activité de l'enzyme anti-oxydante glutathion peroxydase.

L'apport optimum se situe entre 50 et 70 µg par jour, et l'apport recommandé (AJR) est de 50 µg par jour. Les sources nutritionnelles sont : noix, céréales, œuf, abats et fruits de mer [96].

### Vitamine E

La vitamine E ou α-tocophérol a un rôle de défense contre les lésions membranaires induites par les ROS.

Même si la vitamine E semble augmenter la concentration et la mobilité des spermatozoïdes, sa supplémentation n'est pas anodine, avec une augmentation du risque cardiovasculaire au-delà de 400 UI/j et un risque de saignement accru au-delà de 800 UI/j. La dose journalière recommandée est de 15 mg/j soit environ 23 UI. Elle est retrouvée dans : fruits, légumes, œufs, huiles végétales, volailles, abats [97,98].

### Vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique) diminue les dommages de l'ADN en piégeant les radicaux libres et en diminuant la formation d'hydroperoxydes lipidiques. Les concentrations d'acide ascorbique sont 10 fois plus élevées dans le plasma séminal que dans le plasma sanguin. Les faibles niveaux

**Tableau 8** Différents compléments alimentaires dans l'infertilité masculine disponibles en France.

d'acide ascorbique séminaux sont directement liés à la diminution du nombre de spermatozoïdes ayant une morphologie normale et à une augmentation des dommages de l'ADN des spermatozoïdes. L'apport recommandé journalier est de 90 mg. On la retrouve dans les fruits (citron, orange, cerises, kiwi.) et dans les légumes (choux, brocoli, persil.) [95,98].

## Autres substances ayant des propriétés anti-oxydantes

### Myo-inositol

L'inositol est une « pseudovitamine » (vitamine B8), qui joue un rôle important dans la formation de la membrane cellulaire et la synthèse des lipides. La concentration la plus élevée dans le tractus génital se trouve dans les tubules séminifères. Le myo-inositol est produit par les cellules de Sertoli en réponse à la FSH. Le myo-inositol est directement impliqué dans la régulation de la mobilité, de la capacité et de la réaction acrosomique des spermatozoïdes [99].

### Acides gras poly-insaturés (PUFA)

Les acides gras poly-insaturés (PUFA) sont subdivisés en oméga-3 (acide docosahexaénoïque [DHA]), oméga-6 et oméga-9. Les oméga-9 sont synthétisés, mais les omégas 3 et 6 nécessitent un apport exogène [100].

### Resvératrol

Le resvératrol est une phytoalexine naturelle. Plusieurs études *in vitro* avec du sperme cryoconservé humain et des études *in vivo* sur des modèles animaux suggèrent que le resvératrol améliore la mobilité du sperme et améliore les défenses anti-oxydantes [101].

### Vitamines B (autres que B9 et 8)

Les vitamines B sont des vitamines hydrosolubles. Elles se composent de plusieurs précurseurs et coenzymes tels que la thiamine (B1), la riboflavine (B2) et la cobalamine (B12). Les vitamines B jouent un rôle important dans le métabolisme de l'homocystéine.

### Vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, dont la forme active est la 1,25-dihydroxyvitamine D, également appelée vitamine D3.

Des taux sériques de vitamine D sont positivement associés à la qualité du sperme et la vitamine D3 a une activité anti-oxydante, principalement en induisant l'enzyme anti-oxydante superoxyde dismutase [102].

Au total la supplémentation en AOX semble améliorer certains paramètres du spermogramme et avoir un impact sur les taux de grossesses et de naissances vivantes. Cependant, la grande hétérogénéité des études dans les essais inclus dans la mété-analyse, ainsi que la définition étendue des « anti-oxydants » utilisés pour la mété-analyse, ne permettent pas d'identifier les agents individuels, les combinaisons d'agents ou les doses responsables des effets observés. De plus, les couples hypofertiles doivent être informés que, dans l'ensemble, les preuves actuelles sont peu concluantes et que l'excès d'apports en AOX peut

avoir des effets adverses et induire un stress réducteur. Le meilleur exemple est celui de la vitamine E (tocophérol), pour laquelle les carences sont extrêmement rares dans les pays développés, et qui en excès se transforme en radical pro-oxydant [103].

## Conclusion

La fertilité masculine paraît améliorable par différents traitements médicaux. En ce qui concerne les OAT, la littérature et la position des sociétés savantes (SIAMS, EAA) convergent vers un intérêt du traitement par FSH.

Concernant les ANO, les mété-analyses, revues systématiques et essais fournissent un niveau de preuve relativement faible d'efficacité des hormonothérapies. Cependant la stimulation de la spermatogenèse dans le cas particulier des ANO avec un hypogonadisme hypogonadotrope est une indication clairement établie. Une autre indication prometteuse est le groupe de patients ayant une testostérone normale ou légèrement basse avec une FSH normale ou légèrement basse, mais des essais contrôlés randomisés seront nécessaires pour éclaircir le type de molécule à utiliser ainsi que les durées de traitement.

Enfin les traitements par compléments alimentaires, très en vogue, semblent améliorer certains paramètres du spermogramme et les taux de grossesses en AMP. Leur prescription ne devrait pas précéder la correction de facteurs d'infertilité modifiables, comme la varicocèle, le tabagisme, etc. Enfin, des essais contrôlés randomisés à larges échelles sont nécessaires pour les prescrire au mieux.

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## Références

- [1] 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.
- [2] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cile-siz NC, et al. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health : 2021 update on male infertility. *Eur Urol* 2021;80(5):603–20.
- [3] Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of men with central hypogonadism: alternatives for testosterone replacement therapy. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):21.
- [4] Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014;2(6):794–808.
- [5] Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2016;13(12):1787–804.
- [6] Nieschlag E, Bouloux PMG, Stegmann BJ, Shankar RR, Guan Y, Tzontcheva A, et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):17.

- [7] Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology* 2016;4(5):776–88.
- [8] Krzastek SC, Sharma D, Abdullah N, Sultan M, Machen GL, Wenzel JL, et al. Long-term safety and efficacy of clomiphene citrate for the treatment of hypogonadism. *J Urol* 2019;202(5):1029–35.
- [9] Helo S, Ellen J, Mechlin C, Feustel P, Grossman M, Ditkoff E, et al. A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. *J Sex Med* 2015;12(8):1761–9.
- [10] Lycette JL, Luoh SW, Beer TM, Deloughery TG. Acute bilateral pulmonary emboli occurring while on adjuvant aromatase inhibitor therapy with anastrozole: case report and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99(3):249–55.
- [11] Del Giudice F, Belladelli F, Chen T, Glover F, Mulloy EA, Kasman AM, et al. The association of impaired semen quality and pregnancy rates in assisted reproduction technology cycles: systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2022;54(6):e14409.
- [12] Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, tes-tolactone results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 1989;10(3):240–7.
- [13] Cavallini G, Biagiotti G, Bolzon E. Multivariate analysis to predict letrozole efficacy in improving sperm count of non-obstructive azoospermic and cryptozoospermic patients: a pilot study. *Asian J Androl* 2013;15(6):806–11.
- [14] Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165(3):837–41.
- [15] Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002;167(2 Part 1):624–9.
- [16] Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril* 2011;95(2):809–11.
- [17] Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. *Fertil Steril* 2012;98(1):48–51.
- [18] Shoshany O, Abhyankar N, Mufarreh N, Daniel G, Niederberger C. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril* 2017;107(3):589–94.
- [19] Yang Y, Chen S, Chen H, Guo Y, Teng X. The efficacy of anastrozole in subfertile men with and without abnormal testosterone to estradiol ratios. *Transl Androl Urol* 2022;11(9):1262–70.
- [20] 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.
- [21] Sharma D, Zillioux J, Khourdaji I, Reines K, Wheeler K, Costabile R, et al. Improvements in semen parameters in men treated with clomiphene citrate — a retrospective analysis. *Andrologia* 2019;51(5):e13257.
- [22] Surbone A, Vaucher L, Primi MP, Leyvraz C, Pitteloud N, Ballabeni P, et al. Clomiphene citrate effect on testosterone level and semen parameters in 18 infertile men with low testosterone level and normal/low gonadotropins level. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;238:104–9.
- [23] AinMelk Y, Belisle S, Carmel M, Jean-Pierre T. Tamoxifen citrate therapy in male infertility. *Fertil Steril* 1987;48(1):113–7.
- [24] ElSheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, Elghamrawi H, Fayad A, Abdelrahman S. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: a prospective, randomized trial. *Andrology* 2015;3(5):864–7.
- [25] Rönnberg L. The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: a controlled double-blind cross-over study. *Int J Androl* 1980;3(1–6):479–86.
- [26] Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983;40(3):358–65.
- [27] Török L. Treatment of oligozoospermia with tamoxifen (open and controlled studies). *Andrologia* 2009;17(5):497–501.
- [28] Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, Petersen G, Swerdloff RS. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1988;49(5):865–70.
- [29] Krause W, Holland-Moritz H, Schramm P. Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen — a randomized controlled study. *Int J Androl* 1992;15(1):14–8.
- [30] Kotoulas IG, Cardamakis E, Michopoulos J, Mitopoulos D, Douinis A. Tamoxifen treatment in male infertility. I. Effect on spermatozoa. *Fertil Steril* 1994;61(5):911–4.
- [31] Delu A, Kiltz RJ, Kuznetsov VA, Trussell JC. Clomiphene citrate improved testosterone and sperm concentration in hypogonadal males. *Syst Biol Reprod Med* 2020;66(6):364–9.
- [32] Çakan M, Aldemir M, Topcuoglu M, Altuğ U. Role of testosterone/estradiol ratio in predicting the efficacy of tamoxifen citrate treatment in idiopathic oligoasthenoteratozoospermic men. *Urol Int* 2009;83(4):446–51.
- [33] Patel DP, Brant WO, Myers JB, Presson AP, Johnstone EB, Dorais JA, et al. The safety and efficacy of clomiphene citrate in hypoandrogenic and subfertile men. *Int J Impot Res* 2015;27(6):221–4.
- [34] WHO. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility: World Health Organization: Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction; Task Force on the Prevention and Management of Infertility. *Int J Androl* 1992;15(4):299–307.
- [35] Mićić S, Dotlić R. Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol* 1985;133(2):221–2.
- [36] Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013;1(5):749–57.
- [37] Wheeler KM, Sharma D, Kavoussi PK, Smith RP, Costabile R. Clomiphene citrate for the treatment of hypogonadism. *Sex Med Rev* 2019;7(2):272–6.
- [38] Ashkenazi J, Bar-Hava I, Farhi J, Levy T, Feldberg D, Orvieto R, et al. The role of purified follicle stimulating hormone therapy in the male partner before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999;72(4):670–3.
- [39] Baccetti B, Piomboni P, Bruni E, Capitani S, Gambera L, Moretti E, et al. Effect of follicle-stimulating hormone on sperm quality and pregnancy rate. *Asian J Androl* 2004;6(2):133–7.
- [40] Bartoo B, Eltes F, Lunenfeld E, Har-Even D, Lederman H, Lunenfeld B. Sperm quality of subfertile males before and after treatment with human follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1994;61(4):727–34.
- [41] Ben-Rafael Z, Farhi J, Feldberg D, Bartoo B, Kovo M, Eltes F, et al. Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure and fertilization potential. *Fertil Steril* 2000;73(1):24–30.
- [42] Caroppo E, Niederberger C, Vizziello GM, D'Amato G. Recombinant human follicle-stimulating hormone as a

- pretreatment for idiopathic oligoasthenoteratozoospermic patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;80(6):1398–403.
- [43] Colacurci N, Monti MG, Fornaro F, Izzo G, Izzo P, Trotta C, et al. Recombinant human FSH reduces sperm DNA fragmentation in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *J Androl* 2012;33(4):588–93.
- [44] Ding Y, Zhang X, Li J, Chen S, Zhang R, Tan W, et al. Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(6):866–71.
- [45] Foresta C, Bettella A, Garolla A, Ambrosini G, Ferlin A. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertil Steril* 2005;84(3):654–61.
- [46] Foresta C, Selice R, Garolla A, Ferlin A. Follicle-stimulating hormone treatment in oligozoospermic patients. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008;3(6):761–70.
- [47] Matorras R, Perez C, Corcostegui B, Pijoan JI, Ramon O, Delgado P, et al. Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod* 1997;12(1):24–8.
- [48] Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, Porcu E, Venturoli S. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. *Fertil Steril* 2006;86(3):728–31.
- [49] Selice R, Garolla A, Pengo M, Caretta N, Ferlin A, Foresta C. The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms: FSH treatment and FSH receptor gene polymorphisms. *Int J Androl* 2011;34(4pt1):306–12.
- [50] Barbonetti A, Calogero AE, Balercia G, Garolla A, Krausz C, La Vignera S, et al. The use of follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest* 2018;41(9):1107–22.
- [51] Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Gouliis DG, et al. European Academy of Andrology guideline management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology* 2018;6(4):513–24.
- [52] Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet] 2013 [cité 24 juill 2023] ; Disponible sur : <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005071.pub4>.
- [53] Grigorova M, Punab M, Poolamets O, Söber S, Vihljajev V, Žilaitienė B, et al. Study in 1790 Baltic men: FSHR Asn680Ser polymorphism affects total testes volume. *Andrology* 2013;1(2):293–300.
- [54] Knuth UA, Höniogl W, Bals-Pratsch M, Schleicher G, Nieschlag E. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(6):1081–7.
- [55] Margalioth EJ, Laufer N, Persitz E, Gaulayev B, Shemesh A, Schenker JG. Treatment of oligoasthenospermia with human chorionic gonadotropin: hormonal profiles and results. *Fertil Steril* 1983;39(6):841–4.
- [56] Liu PY, Baker HWG, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):801–8.
- [57] Yang L, Zhang SX, Dong Q, Xiong ZB, Li X. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol* 2012;44(2):393–9.
- [58] Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU guidelines panel on male hypogonadism. *EAU Annual Congress Paris*; 2012.
- [59] George B, Bantwal G. Endocrine management of male subfertility. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(7):32.
- [60] Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018;15(6):369–84.
- [61] Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2012;27(2):331–9.
- [62] Shiraishi K, Ishikawa T, Watanabe N, Iwamoto T, Matsuyama H. Salvage hormonal therapy after failed microdissection testicular sperm extraction: a multi-institutional prospective study. *Int J Urol* 2016;23(6):496–500.
- [63] Hu X, Ding Z, Hong Z, Zou Z, Feng Y, Zhu R, et al. Spermatogenesis improved by suppressing the high level of endogenous gonadotropins in idiopathic non-obstructive azoospermia: a case control pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):91.
- [64] Reifsnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2012;188(2):532–7.
- [65] Majzoub A, Arafa M, Al Said S, Agarwal A, Seif A, Al Naimi A, et al. Outcome of testicular sperm extraction in nonmosaic Klinefelter syndrome patients: what is the best approach? *Andrologia* 2016;48(2):171–6.
- [66] Amer MK, Ahmed HEH, GamalEl Din SF, Fawzy Megawer A, Ahmed AR. Evaluation of neoadjuvant gonadotropin administration with downregulation by testosterone prior to second time microsurgical testicular sperm extraction: a prospective case-control study. *Urol J* 2020;87(4):185–90.
- [67] Sujenthiran A, Tracey J, Broussil P, Homa S, Dajani Y, Kopeika Y, et al. MP46-05 hormone stimulation prior to micro-tese improves success rates in klinefelter syndrome patients. *J Urol* [Internet] 2019 [cité 29 juill 2023];201(Supplement 4). Disponible sur : <http://www.auajournals.org/doi/10.1097/01.JU.0000556297.34238.f0>.
- [68] Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley WF. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4128–36.
- [69] Peng T, Liao C, Ye X, Chen Z, Lan Y, Fu X, et al. Gonadotropins treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: a single-center cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2022;20(1):61.
- [70] Aydos K, Ünlü C, Demirel LC, Evrigen O, Tolunay Ö. The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108(1):54–8.
- [71] Selman H, De Santo M, Sterzik K, Cipollone G, Aragona C, El-Danasouri I. Rescue of spermatogenesis arrest in azoospermic men after long-term gonadotropin treatment. *Fertil Steril* 2006;86(2):466–8.
- [72] Efesoy O, Cayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital. *J Androl* 2009;30(6):679–84.
- [73] Cavallini G, Beretta G, Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. *Asian J Androl* 2011;13(6):895–7.
- [74] Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm

- retrieval: a multicentre study: optimizing spermatogenesis-regulating hormone levels in azoospermia treatment. *BJU Int* 2013;111(3b):E110–4.
- [75] Coccia A, Cito G, Russo GI, Falcone M, Capece M, Timpano M, et al. Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia before testicular sperm extraction. *Urol J* 2018;85(1):19–21.
- [76] Sen S, Chaw TE, Ling YS, Xuemei Z, Rajesh H. Effect of recombinant hcg pretreatment on surgical sperm retrieval rates in patients with non-obstructive azoospermia—an audit of our practice. *Fertil Steril* 2020;113(4):e21–2.
- [77] Gul U. The effect of human chorionic gonadotropin treatment before testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *J Clin Anal Med* 2016;7(1):55–9.
- [78] Song B, Qian WP. Effectiveness of combined testosterone undecanoate with tamoxifen citrate treatment in men with idiopathic azoospermia or serious oligozoospermia. *J Reprod Contracept* 2012;254–8.
- [79] Kumar A, Jayakumar B, Khurana ML, Prakash V, Yaraghavan MV, Shukla NK, et al. Testicular histology and gonadotropin levels in infertile men with non-obstructive oligo-/azoospermia. *Natl Med J India* 1990;3(5):212–6.
- [80] Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Shin T, Sato R, Nishio K, et al. Induction of spermatogenesis by rhFSH for azoospermia due to spermatogenic dysfunction with maturation arrest: five case series. *Syst Biol Reprod Med* 2015;61(3):168–70.
- [81] Shinjo E, Shiraiishi K, Matsuyama H. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intra-testicular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology* 2013;1(6):929–35.
- [82] Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. The role of hormone stimulation in men with nonobstructive azoospermia undergoing surgical sperm retrieval. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(12):e4896–906.
- [83] Lindgren KE, Nordqvist S, Kårehed K, Sundström-Poromaa I, Åkerud H. The effect of a specific histidine-rich glycoprotein polymorphism on male infertility and semen parameters. *Reprod Biomed Online* 2016;33(2):180–8.
- [84] Aitken RJ, Curry BJ. Redox regulation of human sperm function: from the physiological control of sperm capacitation to the etiology of infertility and DNA damage in the germ line. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(3):367–81.
- [85] Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet] 2019 [cité 25 juill 2023];2019(3). Disponible sur : <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007411.pub4>.
- [86] Cannarella R, Agarwal A, Saleh R, Kandil H, Salvio G, Boitrelle F, et al. Single compound antioxidants are similarly effective as multi-compound antioxidants over a 3-month period in men with idiopathic infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2022;118(4):e306.
- [87] Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. *Altern Med Rev J Clin Ther* 2002;7(6):512–22.
- [88] Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;8(4):376–84.
- [89] Khaw SC, Wong ZZ, Anderson R, Martins Da Silva S. L-carnitine and L-acetylcarnitine supplementation for idiopathic male infertility. *Reprod Fertil* 2020;1(1):67–81.
- [90] Zareba P, Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jørgensen N, Mendiola J, et al. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. *Fertil Steril* 2013;100(6):1572–9.
- [91] Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007;37(1):31–7.
- [92] Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine—a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(4):355–9.
- [93] Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):1733.
- [94] Aarabi M, San Gabriel MC, Chan D, Behan NA, Caron M, Pastinen T, et al. High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism. *Hum Mol Genet* 2015;24(22):6301–13.
- [95] Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45(2):144–9.
- [96] Yavuz Y, Mollaoglu H, Yürümez Y, Uçok K, Duran L, Tünay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl. 1):28–33.
- [97] Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 2007;43(1):4–15.
- [98] Zhou X, Shi H, Zhu S, Wang H, Sun S. Effects of vitamin E and vitamin C on male infertility: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022;54(8):1793–805.
- [99] Condorelli RA, La Vignera S, Mongiò LM, Vitale SG, Laganà AS, Cimino L, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(Suppl. 2):30–5.
- [100] Wathes DC, Abayasekara DRE, Aitken RJ. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biol Reprod* 2007;77(2):190–201.
- [101] Ourique GM, Finamor IA, Saccol EMH, Riffel APK, Pêrs TS, Gutierrez K, et al. Resveratrol improves sperm motility, prevents lipid peroxidation and enhances antioxidant defences in the testes of hyperthyroid rats. *Reprod Toxicol* 2013;37:31–9.
- [102] de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F, et al. The role of vitamin D in male fertility: a focus on the testis. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(3):285–305.
- [103] Dimitriadis F, Symeonidis EN, Tsounapi P, Kaltsas A, Hatzichristodoulou G, Sokolakis I, et al. Administration of antioxidants in infertile male: when it may have a detrimental effect? *Curr Pharm Des* 2021;27(24):2796–801.