

L'origine du spermatozoïde influence-t-elle les résultats de l'ICSI et le déroulement de la grossesse ? Analyse comparative de 150 cycles avec recours de spermatozoïdes testiculaires d'hommes atteints d'azoospermie non-obstructive ou de spermatozoïdes éjaculés d'hommes atteints d'oligo-asthéno-tératospermie externe

Raphaël Cusumano

▶ **To cite this version:**

Raphaël Cusumano. L'origine du spermatozoïde influence-t-elle les résultats de l'ICSI et le déroulement de la grossesse ? Analyse comparative de 150 cycles avec recours de spermatozoïdes testiculaires d'hommes atteints d'azoospermie non-obstructive ou de spermatozoïdes éjaculés d'hommes atteints d'oligo-asthéno-tératospermie externe. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01246463

HAL Id: dumas-01246463

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01246463

Submitted on 18 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

2015 TSF 483

ECOLE DE SAGES-FEMMES ROUEN

DIPLOME DE FORMATION APPROFONDIE EN SCIENCES MAIEUTIQUES

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Sage-femme

Promotion 2015

N° 483

L'ORIGINE DU SPERMATOZOÏDE INFLUENCE-T-ELLE LES RÉSULTATS DE L'ICSI ET LE DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE ?

Analyse comparative de 150 cycles avec recours de spermatozoïdes testiculaires d'hommes atteints d'azoospermie non-obstructive ou de spermatozoïdes éjaculés d'hommes atteint d'oligo-asthéno-tératospermie extreme

Mémoire présenté par

Monsieur Raphaël CUSUMANO

Né le 16 avril 1989

Etudiant en Sciences Maïeutiques 5ème année

Sous la direction de

Madame le Professeur Nathalie RIVES

Médecin biologiste de la reproduction, responsable du centre d'assistance médicale à la procréation au CHU de Rouen

Une grand merci à Madame RIVES Nathalie,

pour avoir eu la gentillesse de consacrer votre temps à la direction de ce mémoire.

J'étais ravi de travailler avec vous pour appréhender le domaine de l'assistance médicale à la procréation.

Recevez ici le témoignage de mon respect et de ma grande considération.

Merci à Madame Hébert Agnès,

pour vos conseils et votre soutien.

Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

A Julien

A ma famille,

A mes amis,

Une page est bien trop courte pour vous témoigner mon amour et mon amitié, alors je n'écrirai qu'un mot :

MERCI

SOMMAIRE

Introduction **1**

Matériel et méthode **2**

1. Cycles et patients 2
2. Procédure de l'ICSI 2
3. Altération spermatiques retenues pour l'étude 4
4. Recueil de données 5
5. Analyses statistiques 8

Résultats **9**

1. Caractéristiques des patientes 9
2. Caractéristiques des patients 11
3. Caractéristiques des cycles 15
4. Caractéristiques des grossesses 21
5. Caractéristiques des nouveau-nés 25

Discussion **29**

Conclusion **39**

Bibliographie

Annexes

INTRODUCTION

L'avènement de l'ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) (parlermo et al. 1992) et son application rapide aux spermatozoïdes recueillis par voie chirurgicale (Craft et al. 1993 ; Silber et al. 1994) ont considérablement modifié la prise en charge des couples dont le conjoint présente une altération spermatique sévère comme l'azoospermie, leur offrant ainsi la possibilité d'une assistance médicale à la procréation autologue, avec leurs propres gamètes et avec des résultats satisfaisants. Dès le début du développement des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), des interrogations se sont posées concernant l'innocuité des techniques et la santé des enfants ainsi conçus. Ces interrogations sont encore plus vives lorsque l'ICSI est pratiquée avec des spermatozoïdes « immatures » d'origine testiculaires.

De même, la prise en charge des patients pour lesquels une quantité très faible de spermatozoïdes retrouvés dans l'éjaculât reste complexe et peut constituer un vrai défi pour les biologistes de la reproduction et l'équipe soignante.

Ainsi, plusieurs équipes comme celles de *Ben Ami et al.* [1], de *Bendikson et al.* [2] et de *Hauser et al.* [3] ont suggéré le recours à l'ICSI chirurgicale aux patients dont la numération spermatique était très faible.

De plus, comme le rapporte les publications de *Katalinic et al.* [4], de *De Nebourg et al.* [5], de *Bonduelle et al.* [6], de *Gerrij et al.* [7] et de *Hansen et al.* [8], l'ICSI serait associée à des risques accrus de complications obstétricales et de morbidité périnatale.

L'objectif de l'étude est donc d'évaluer, dans des situations d'altérations spermatiques extrêmes, l'impact de l'origine du spermatozoïde utilisé en ICSI, en comparant l'issue clinico-biologique des tentatives d'ICSI, les résultats obstétricaux et périnataux des grossesses, entre une utilisation de spermatozoïdes testiculaires, extraits chirurgicalement, d'hommes atteints d'azoospermie non-obstructive (ANO) et une utilisation de spermatozoïdes éjaculés d'hommes atteints d'oligo-asthéno-tératospermie extrême (OATS).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Cycles et Patients

Nous avons mené cette étude comparative, retrospective, observationnelle et monocentrique sur des cycles d'ICSI réalisés entre janvier 2005 et décembre 2013 au centre de procréation médicale assistée du centre hospitalo-universitaire de Rouen.

Un premier groupe de cinquante cycles d'ICSI composé de patients atteints d'azoospermie non obstructive et nécessitant l'utilisation de spermatozoïdes obtenus par biopsie testiculaire a été comparé à un deuxième groupe de cent cycles d'ICSI composé de patient atteints d'oligo-asthéno-tératospermie extrême et nécessitant l'utilisation de spermatozoïdes éjaculés.

Chaque couple a été inclus qu'une seule fois et seul le premier cycle d'ICSI réalisé au sein du couple a été retenu.

De plus, les couples dont la femme était âgée de 40 ans ou plus au moment de l'ICSI ont été exclus (du fait d'un risque accru de pathologies obstétricales et d'anomalies chromosomiques liées à l'âge). Il en était de même lorsque l'un ou les deux membres d'un couple étaient porteurs du virus de l'immunodéficience humaine, du virus de l'hépatite B ou du virus de l'hépatite C (du fait d'une procédure particulière liée au risque viral).

2. Procédure de l'ICSI [9-13]

Les patientes ont toutes bénéficié d'un protocole long consistant à un freinage initiale de l'axe hypotalamo-hypophysaire (afin d'éviter le risque d'ovulations spontanées) par l'utilisation d'un agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) pendant une dizaine de jours, puis à l'introduction d'une hormone folliculo-stimulante (FSH) urinaire ou recombinante afin de débuter la stimulation ovarienne.

Les échographies vaginales (mesurant l'épaisseur de l'endomètre et le nombre de follicules) et les bilans biologiques (taux d'œstradiol E2) permettaient d'adapter les doses du traitement en fonction de la réponse ovarienne et de déclencher l'ovulation par l'injection de gonadotrophine (HCG) au moment le plus propice.

Les ponctions d'ovocytes ont été effectuées trente-six heures après l'ovulation au bloc opératoire et sous contrôle échographique. Après recueil, les ovocytes sont séparés de leur cumulus par hyaluronidase puis décoronisés pour faciliter l'injection du spermatozoïde.

L'insémination avait lieu quelques heures après le recueil ovocytaire afin que les ovocytes immatures puissent achever leur maturation nucléaire jusqu'au stade de métaphase de la seconde division méiotique (métaphase II).

Le sperme recueilli par masturbation a été centrifugé sur gradient discontinu de densité (PureSperm®) permettant la séparation et la purification des spermatozoïdes normaux. Les spermatozoïdes isolés étaient gardés ensuite en incubation jusqu'au moment de l'ICSI ou cryoconservés.

Réalisée au bloc, l'extraction de spermatozoïdes testiculaires pour les patients azoospermiques consistait à une biopsie en carotte de la pulpe testiculaire (TESE-Testicular sperm extraction). Une recherche par microscope, dans les pièces de biopsie, de spermatozoïdes à injecter était alors effectuée.

La sélection du spermatozoïde à injecter était basée sur des critères morphologiques et de mobilité (spermatozoïdes mobiles et si possible de morphologie normale).

La fécondation était confirmée par l'expulsion du deuxième globule polaire dans l'espace péri-vitellin puis par la présence, dix-huit heures après l'injection, de deux pronucléi dans l'ovocyte. La culture des embryons était surveillée au moins pendant quarante-huit heures avant la sélection des zygotes de meilleure qualité et de meilleur pronostic.

Les transferts embryonnaires ont été effectués trois jours après la fécondation in vitro. Un dosage de bêta-HCG a été proposé à deux semaines du transfert pour confirmer un début de grossesse. De plus, afin de favoriser la nidation de l'œuf, un traitement par progestérone pour supplémenter la phase lutéale a été démarré le jour du transfert et prolongé pour une durée de deux semaines.

La grossesse clinique a été définie comme la présence d'une grossesse intra-utérine visible sur échographie quatre semaines après la ponction ovocytaire. [9-13]

3. Altérations spermatiques retenues pour l'étude

3.1. Azoospermie non obstructive [11][14]

Cette altération de la spermatogenèse testiculaire se définit par une absence de spermatozoïde dans le plasma séminal de l'éjaculât et représente 2% des causes de infertilité. Les formes congénitales impliquent le syndrome de Klinefelter caractérisé par un chromosome X féminin supplémentaire (47, XXY) ou la micro-délétion du chromosome Y avec une délétion plus ou moins importante du gène SRY (responsable entre autres de la spermatogenèse). Les formes acquises peuvent succéder quant à elles à une infection virale, une cryptorchidie, une irradiation pelvienne ou une varicocèle. Néanmoins, plus de la moitié des azoospermies non-obstructives sont dites idiopathiques.

L'azoospermie non-obstructive a longtemps été considérée comme une cause d'infertilité définitive nécessitant le recours au don de sperme ou à l'adoption. Mais le développement des techniques de procréation médicalement assistée a donné une opportunité au patient souffrant de cette pathologie de concevoir des enfants. La réalisation de biopsies testiculaires a pu être proposée pour retrouver suffisamment de spermatozoïdes afin de les utiliser en ICSI. Cependant, les risques que l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires non matures fait courir à l'enfant ne sont pas bien connus.

3.2. Oligo-asthéno-tératospermie [11][15]

Dans de nombreuses situations d'infertilité masculine, les spermatozoïdes sont présents dans l'éjaculât mais en nombre insuffisant (oligospermie), ou présentent une mobilité altérée ne permettant pas une fécondation spontanée (asthénospermie), ou présentent des anomalies morphologiques (tératospermie). Bien que chacune de ces

anomalies puisse être rencontrée de façon isolée, elles sont le plus couramment combinées pour former l'oligo-asthéno-térato-spermie (OATS).

Ces anomalies du spermogramme découlent d'étiologies très diverses (varicocèle, exposition à la chaleur, à des toxiques ou une infection ou par insuffisance testiculaire sécrétoire avec FSH augmenté). Cependant, la plupart d'entre elles sont dites idiopathiques.

La gravité plus ou moins marquée de l'OATS diminue les chances d'obtenir un nombre satisfaisant d'ovocytes fécondés si la fécondation est réalisée par la FIV conventionnelle. Les formes extrêmes sont alors une indication à l'ICSI.

Il n'existe pas un seuil définissant l'OATS extrême. Dans la littérature, ces seuils sont très variés pouvant aller de 100 000 spermatozoïdes par mL à 5 millions de spermatozoïdes par mL. Pour notre part, nous avons défini ce seuil à 1 million de spermatozoïdes par mL.

4. Recueil de données

Une première sélection de l'ensemble des cas répondant aux critères d'inclusions et d'exclusions a été faite à l'aide du registre exhaustif des ICSI réalisées au centre d'AMP du CHU de Rouen.

Une première lecture des dossiers s'est effectuée de façon informatique à l'aide du logiciel INFOFIV® qui est un programme spécifique de transmission, de gestion et de traitement de données destiné aux centres d'Assistance Médicale à la Procréation.

Les données ont été ensuite complétées par consultation des dossier papiers du centre d'AMP.

Les variables concernant le déroulement de la grossesse et les nouveau-nés n'ont pas nécessité la consultation des dossiers obstétricaux puisque celles-ci étaient déjà disponibles dans le logiciel INFOFIV® (ajoutées par les sages-femmes d'AMP).

Les différentes variables relevées à partir des dossiers médicaux sont groupées en cinq parties. Les variables incomplètes dans plusieurs dossiers et donc inexploitables sont marquées par un astérisque *.

- Critères concernant la patiente :
  - Age
  - Taille, poids et l'indice de masse corporel (IMC)
  - Addiction toxicologique : tabac, cannabis et alcool*
  - Exposition chimique, thermique et physique*
  - Type d'infertilité : primaire ou secondaire
  - Gestité
  - Parité
  - Antécédents médicaux : hypertension artérielle, dysthyroïdie, diabète …
  - Antécédents gynécologiques : endométriose, salpingite, endométrite, syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne précoce, dysovulation …

- Critères concernant le patient :
  - Age
  - Taille, poids et l'indice de masse corporel (IMC)*
  - Addiction toxicologique : tabac, cannabis et alcool
  - Exposition chimique, thermique et physique*
  - Type d'infertilité : primaire ou secondaire
  - Antécédents infectieux : oreillons, infection urinaire, urétrite, prostatite, épididymite, orchites …
  - Antécédents médicaux : diabète, troubles neurologiques …
  - Antécédents andrologiques : cryptorchidie unilatérale ou bilatérale, traumatisme unilatéral ou bilatéral, torsion testiculaire, hernie inguinale unilatérale ou bilatérale, varicocèle …
  - Examen testiculaire : normal ou anormal
  - Caryotype : normal ou anormal (type d'altération)

- Critères concernant la technique :
  - Protocole de stimulation : long agoniste, long antagoniste, court agoniste et court antagoniste

- Type d'hormone folliculo-stimulante (FSH) utilisée : recombinante ou urinaire
- Dose totale de FSH injectée
- Taux d' œstradiol (E2) à l'ovulation
- Épaisseur endométriale (mesurée le jour du déclenchement) en mm
- Nombre de jours de traitement
- Nombre d'ovocytes ponctionnés
- Nombre d'ovocytes injectés
- Origine des spermatozoïdes : frais ou congelés et éjaculés ou testiculaires
- Volume de l'éjaculât (mL)*
- Forme typique et atypique des spermatozoïdes (%)*
- Type de mobilité (A/B/C/D) des spermatozoïdes après préparation (%)*
- Nombre d'embryons obtenus
- Nombre d'embryons transférés
- Nombre d'embryons congelés
- Qualité de l'embryon transféré : homogénéité et taux de fragmentation
- Issue de la technique : échec, grossesse clinique, grossesse évolutive et naissance.

- Critères concernant la grossesse
  - Nombres de fœtus : singleton / gémellaire (chronicité et amnionicité)
  - Fausse couche spontanée avant 12 SA
  - Grossesse extra-utérine
  - Fausse couche spontanée tardive (12 - 22 SA)
  - Interruption médicale de grossesse quel que soit l'âge gestationnel
  - Mort fœtale in-utero
  - Complications obstétricales : diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique ou complication (pré-éclampsie, HELLP syndrome, éclampsie, hématome rétro-placentaire), cholestaste gravidique, vomissement incoercible, menace d'accouchement prématuré, infections (urinaire, chorioamniotite), anomalies du bilan biologique (anémie, thrombopénie), métrorragie, placenta praevia ou accreta, troubles thrombo-emboliques…

- Modalité du travail : spontanée, déclenché et césarienne d'emblée
- Modalité d'accouchement : voie basse spontanée, voie basse instrumentale ou césarienne
- Âge gestationnel de la grossesse lors de l'accouchement
- Suites de couches : hémorragie de la délivrance, délivrance artificielle et révision utérine…

- Critères concernant le nouveau-né à la naissance :
  - Sexe de l'enfant : fille ou garçon
  - Poids de naissance : percentile par rapport à l'âge gestationnel
  - Retard de croissance intra-utérin (RCIU)
  - Score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes de vie
  - Malformations congénitales majeures : anomalies morphologiques avec ou sans un retentissement fonctionnel nécessitant une intervention chirurgicale ou causant le décès (cardiaques, uro-génitales, musculo-squelettiques, gastro-intestinales…)
  - Malformations congénitales mineures

5. Analyses statistiques

Les donnés ont été analysées par le logiciel Epi Info 7®.

Les variables quantitatives étaient comparées entre elles par un test de t student (si distribution normale) ou un test non paramétrique de Mann Whitney (si distribution non normale). Le test de normalité utilisé était le Shapiro-Wilk.

La comparaison des variables qualitative était réalisée par le test du Chi-2 ou par un test de Fisher si les conditions pour le test du Chi-2 n'étaient pas réunies.

Une valeur de p inférieur à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Sur la période d'analyse, 100 couples dont le conjoint ayant comme indication une OATS extrême et bénéficiant d'un premier cycle d'ICSI ont été sélectionnés.

Concernant les cas d'ICSI utilisant des spermatozoïdes d'origine testiculaires ayant pour indication une azoospermie non obstructive, le nombre de patients, de couples et de cycles retenus étaient de 50.

Au total, 47 grossesses dont 35 évolutives ont été initiées par ces 150 cycles et 40 enfants ainsi conçus sont nés.

1. Caractéristiques des patientes

Les caractéristiques cliniques des patientes sont représentées en annexes [*Tableau I*].

Concernant les caractéristiques cliniques des patientes, nous ne remarquons pas de différences significatives entre les deux échantillons. En effet, celles-ci sont comparables sur l'âge, l'IMC, la gestité, la parité et sur la fréquence des affections gynécologiques.

- L'âge :

La différence d'âge entre les patientes des deux populations est non significative.

Age (années)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	21	39	30,34	3,99
OATS	18	39	29,81	4,62

Tableau 1 : répartition de l'âge des patientes en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,49)

- L'IMC :

De même, la différence significative dans l'IMC des conjointes des deux groupes est non observée.

IMC (kg/m2)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	16,42	32,08	23,66	3,42
OATS	16,53	36,08	24,06	4,01

Tableau 2 : répartition de l'indice de masse corporelle des patientes en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,71)

- La gestité :

En ce qui concerne la gestité, aucune différence significative entre les deux groupes n'est retrouvée.

Gestité	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	0	3	0,32	0,74
OATS	0	5	0,42	0,94

Tableau 3 : répartition de la gestité des patientes en fonction de l'origine des spermatozoïdes (p value = 0,58)

- La parité :

Il n'y a pas non plus de différence significative concernant la parité des patientes issues des deux groupes.

Parité	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	0	2	0,22	0,51
OATS	0	2	0,21	0,48

Tableau 4 : répartition de la parité des patientes en fonction de l'origine des spermatozoïdes (p value = 0,98)

- Le type d'infertilité :

Concernant le type d'infertilité (primaire ou secondaire), aucune différence significative entre les deux échantillons n'est établie.

Nombre de patientes (%)	Infertilité primaire	Infertilité secondaire
ANO	40 (80 %)	10 (20 %)
OATS	76 (76 %)	24 (24 %)

Tableau 5 : répartition des patientes en fonction du type infertilité et de l'origine du sperme (p value = 0,58)

- Antécédents gynécologiques :

La fréquence des affections gynécologiques sont comparables entre les deux groupes.

Nombre de patientes (%)	Endométriose	Infections gynécologies	Insuffisance ovarienne précoce	Syndrome des ovaires polykystiques
ANO	3 (6 %)	1 (2 %)	7 (14 %)	20 (40 %)
OATS	5 (5 %)	3 (3 %)	10 (10 %)	45 (45 %)

Tableau 6 : répartition des patientes en fonction de leurs antécédents gynécologiques

2. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques des patients sont représentées en annexes [*Tableau II*].

Nous constatons une différence significative concernant les antécédents de varicocèle, de torsion testiculaire bilatérale et de klinefelter entre les deux populations.

Par ailleurs, l'addiction au cannabis et l'antécédent de cryptorchidie bilatérale tendent à être plus fréquemment rencontrés chez les patients atteint d'azoospermie non obstructive.

- L'âge :

La répartition de l'âge des patients entre les deux populations est comparable.

Age (années)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	23	47	34,18	5,18
OATS	21	56	33,25	5,92

Tableau 7 : répartition de l'âge des patients en fonction de leur altération spermatique (p value = 0,35)

- Addiction au tabac :

Il n'existe pas de différence significative entre les deux populations.

Nombre de patients (%)	Absence d'addiction	Addiction de tabac
ANO	26 (52 %)	24 (48 %)
OATS	50 (50 %)	50 (50 %)

Tableau 8 : répartition des patients en fonction de leur addiction tabagique et de leur altération spermatique (p value = 0,82)

- Addiction au cannabis :

Dans notre étude, l'addiction de cannabis tend à être plus fréquente chez les hommes atteints d'azoospermie non obstructive.

Nombre de patients (%)	Absence d'addiction	Addiction de cannabis
ANO	41 (82 %)	9 (18 %)
OATS	92 (92 %)	8 (8 %)

Tableau 9 : répartition des patients en fonction de leur addiction de cannabis et de leur altération spermatique (p value = 0,07)

- Antécédents d'infections génito-urinaires :

Prise dans leur ensemble, leur fréquence est comparable entre les deux populations. De même, comparées individuellement (urétrites, prostatites, orchites), aucune différence significative n'est constatée entre les deux populations.

Nombre de patients (%)	Absence d'antécédents d'infections	Antécédents d'infections
ANO	41(82 %)	9 (18 %)
OATS	89 (89 %)	11 (11 %)

Tableau 10 : répartition des patients en fonction des antécédents d'infections génito-urinaires et de leur altération spermatique (p value = 0,23)

- Antécédents de cryptorchidie :

On ne remarque pas de différence significative concernant les antécédents de cryptorchidie entre les deux populations. Cependant, l'atteinte bilatérale tend à être plus fréquente chez les patients azoospermiques (p value = 0,08)

Nombre de patients (%)	Absence de cryptorchidie	Cryptorchidie unilatérale	Cryptorchidie bilatérale
ANO	27 (54 %)	7 (14 %)	16 (32 %)
OATS	61 (61 %)	20 (20 %)	19 (19%)

Tableau 11 : répartition des patients en fonction des antécédents de cryptorchidie et de leur altération spermatique (p value = 0,19)

- Antécédents de torsion testiculaire :

On retrouve une différence significative pour ce paramètre. En effet, les formes bilatérales sont plus fréquentes chez les patients azoospermiques. De plus, une tendance est observée dans les atteintes unilatérales (p value = 0,12).

Nombre de patients (%)	Absence de tension testiculaire	Tortion testiculaire unilatérale	Torsion testiculaire bilatérale
ANO	40 (80 %)	5 (10 %)	5 (10 %)
OATS	95 (95 %)	3 (3 %)	2 (2 %)

Tableau 12 : répartition des patients en fonction des antécédents de tension testiculaire et de leur altération spermatique (p value = 0,02)

- Antécédents d'hernie inguinale :

La répartition est semblable entre les deux populations.

Nombre de patients (%)	Absence d'hernie inguinale	Hernie inguinale unilatérale	Hernie inguinale bilatérale
ANO	44 (88 %)	5 (10 %)	1 (2 %)
OATS	88 (88 %)	10 (10 %)	2 (2 %)

Tableau 13 : répartition des patients en fonction des antécédents d'hernie inguinale et de leur altération spermatique (p value = 1)

- Antécédents de varicocèle :

Le taux de varicocèle clinique est significativement plus élevé dans le groupe des patients atteints d'OATS.

Nombre de patients (%)	Absence de varicocèle	Varicocèle
ANO	47 (94 %)	3 (6 %)
OATS	77 (77 %)	23 (23 %)

Tableau 14 : répartition des patients en fonction des antécédents de varicocèle et de leur altération spermatique (p value = 0,01)

- Testicules hypotrophiques :

En ce qui concerne le taux des testicules hypotrophiques, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux populations :

Nombre de patients (%)	Testicules normales	Testicules hypotrophiques
ANO	16 (32 %)	34 (68 %)
OATS	46 (46 %)	54 (54 %)

Tableau 15 : répartition des patients en fonction de la présence ou non de testicules hypotrophiques et de leur altération spermatique (p value = 0,10)

- Caryotype et anomalies génétiques :

En prenant compte de l'ensemble des altérations génétiques, on ne constate pas de différence significative entre les deux groupes de patients.

Les anomalies génétiques dans chaque groupe étaient les suivantes :

- Dans le groupe des patients atteints d'OATS (n = 5):
  - Une microdéletion du bras long du chromosome Y de type AZFc
  - Une translocation Robertsonienne (5-14)
  - Une translocation Robertsonienne (14-21)
  - Une translocation Robertsonienne (13-14)
  - Une mutation du gène PTCH1, de transmission autosomique dominante (syndrome de Gorlin)
- Dans le groupe des patients atteints d'azoospermie non obstructive (n = 6)
  - Cinq syndromes de Klinefelter (47, XXY)
  - Un syndrome de Kallmann

Nombre de patients (%)	Caryotype normal	Caryotype anormal
ANO	44 (88 %)	6 (12 %)
OATS	95 (95 %)	5 (5 %)

Tableau 16 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'anomalies génétique et de leur altération spermatique (p value = 0,12)

3. Caractéristiques des cycles

Les caractéristiques des cycles sont représentées en annexes [*Tableau III*].

On constate que l'origine du sperme ne semble pas modifier de façon significative le taux de grossesse clinique, de grossesse évolutive et de naissance.

On observe simplement un léger avantage dans le groupe de patients atteints d'OATS.

Par ailleurs, des différences significatives sont à noter entre les deux groupes concernant le taux de fécondation et le nombre d'embryons obtenu lors de ces cycles avec un désavantage pour le groupe des patients azoospermiques.

- Le protocole de stimulation utilisé :

Les cycles sélectionnés pour cette étude ont tous eu recours au protocole long. Concernant le type de protocole utilisé (agoniste et antagoniste), on ne trouve pas de différence significative entre les deux groupes.

Nombre de cycles (%)	Protocole long agoniste	Protocole long antagoniste
ANO	47(94 %)	3 (6 %)
OATS	92 (92 %)	8 (8 %)

Tableau 17 : répartition des cycles en fonction du protocole de stimulation utilisée et de l'altération spermatique du conjoint(p value = 0,75)

- Jours de traitement :

Il n'y a pas de différence significative entre les deux populations.

Jours de traitement	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	10	14	11,76	1,25
OATS	9	15	11,43	1,31

Tableau 18 : répartition du nombre de jours de traitement des cycles en fonction de l'altération spermatique du conjoint (p value = 0,10)

- Type de FSH utilisé :

La FSH recombinante est la plus utilisée pour la stimulation de nos cycles. Néanmoins, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Nombre de cycles (%)	FSH recombinante	FSH urinaire
ANO	42 (84 %)	8 (16 %)
OATS	81 (81 %)	19 (19 %)

Tableau 19 : répartition des cycles en fonction du type de traitement reçu par la patiente et de l'altération spermatique du conjoint (p value = 0,65)

- Dose totale de FSH injectée :

De même, la dose totale de FSH injectée lors de la stimulation ovarienne ne diffère pas significativement entre les deux populations.

FSH (UI)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	950	7500	2437,68	1008,13
OATS	750	5100	2205,94	1061,79

Tableau 20 : répartitions de la dose totale de FSH (en UI) injectée chez les patientes en fonction de l'altération spermatique du conjoint (p value = 0,12)

- Taux d'E2 à l'ovulation :

Concernant le taux d'E2 mesuré lors du déclenchement, celui-ci ne diffère pas non plus de manière significative entre les deux cohortes.

E2 (pg/mL)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	622	4031	2094,75	858,84
OATS	446	5199	2261,10	1061,79

Tableau 21 : répartition du taux d'E2 mesurer lors du déclenchement en fonction de l'altération spermatique du conjoint (p value = 0,44)

- Épaisseur endométriale (mesurée le jour du déclenchement) :

Il n'y a pas non plus de différence significative en ce qui concerne l'épaisseur de l'endomètre entre les deux populations.

Épaisseur (mm)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	7	17	11,54	2,25
OATS	2	18	11,15	2,36

Tableau 22 : répartition de l'épaisseur de l'endomètre des patientes en fonction de l'altération spermatique du conjoint (p value = 0,36)

- Nombre d'ovocytes ponctionnés et injectés :

En ce qui concerne les caractéristiques embryonnaires, on observe l'absence de différence significative dans le nombre d'ovocytes ponctionnés entre les patientes des deux groupes. Il en est de même concernant le nombre d'ovocyte injectés par cycles.

Nombre d'ovocytes ponctionnés	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
ANO	3	22	11,62	5,17
OATS	1	47	11,44	6,57

Tableau 23 : Répartition du nombre d'ovocytes ponctionnée en fonction de l'altération spermatique du conjoint (p value = 0,48)

Nombre d'ovocytes injectés	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	1	17	7,62	4,35
Sperme éjaculé	1	23	7,56	4,44

Tableau 24 : Répartition du nombre d'ovocytes injectés en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,76)

- Qualité des embryons injectés (taux fragmentation cellulaire) :

Les embryons sont examinés au deuxième jour au niveau de la fragmentation blastomérique afin de déterminer au mieux leur qualité. Dans notre étude, la qualité des embryons injectés différent de façon significative entre les deux populations. En effet, les embryons issue de l'utilisation de sperme éjaculé présenteraient une meilleure qualité.

Embryon (%)	< 10 %	10 % - 50 %
Biopsie testiculaire	22 (35,9 %)	41 (65,1 %)
Sperme éjaculé	80 (51,9 %)	74 (48,1 %)

Tableau 25 : répartition du nombre d'embryons injectés en fonction du taux de fragmentation et de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,02)

- Nombre d'embryons obtenus et taux de fécondation :

De manière significative, le nombre d'embryons obtenus est plus important lorsque l'injection s'est faite avec du sperme éjaculé. Il en est de même avec le taux de fécondation (nombre du zygotes / nombre d'ovocytes injecté).

Nombre d'embryons obtenus	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	0	12	2,92	2,97
Sperme éjaculé	0	14	3,72	2,95

Tableau 26 : répartition du nombre d'embryons obtenus en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,04)

Taux de fécondation	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	39 %	24,5
Sperme éjaculé	49,7 %	24,6

Tableau 27 : répartition du taux de fécondation en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,01)

- Nombre d'embryons transférés :

Enfin, malgré absence de différence significative, on remarque que le nombre d'embryons transférés semble être plus important avec l'utilisation de spermatozoïdes éjaculés.

Nombre d'embryons transférés	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	0	3	1,26	0,90
Sperme éjaculé	0	3	1,54	0,72

Tableau 28 : répartition du nombre d'embryons transférés en fonction de l'origine du spermatozoïde (p = 0,055)

- Nombre d'embryons congelés :

Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux populations.

Nombre d'embryons transférés	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	0	5	0,36	1,06
Sperme éjaculé	0	7	0,56	1,23

Tableau 29 : répartition du nombre d'embryons congelés en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,14)

- Taux d'implantation :

Les taux d'implantation (nombre de sacs échographiques / nombre d'ovocytes transférés) sont comparables quel que soit l'origine du spermatozoïde.

Taux d'implantation	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	25,7 %	38,4
Sperme éjaculé	24,5 %	34,6

Tableau 30 : répartition du taux d'implantation en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,95)

- Taux de grossesses cliniques, grossesse évolutives et naissance :

Dans notre étude, l'origine du spermatozoïde injecté n'influe pas les taux de grossesses clinique et évolutive. Cependant, concernant le taux de naissances, il existe une tendance en faveur des cycles réalisés à partir de sperme éjaculé.

Nombre de cycles (%)	Absence de grossesse clinique	Grossesse clinique
Biopsie testiculaire	37 (74 %)	13 (26 %)
Sperme éjaculé	66 (66 %)	34 (34 %)

Tableau 31 : répartition des cycles en fonction de la présence ou non de grossesse clinique et de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,32)

Nombre de cycles (%)	Absence de grossesse évolutive	Grossesse évolutive
Biopsie testiculaire	41(82 %)	9 (18 %)
Sperme éjaculé	73 (73 %)	27 (27 %)

Tableau 32 : répartition des cycles en fonction de la présence ou non de grossesse évolutive et de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,22)

Nombre de cycles (%)	Absence de naissance	Naissance
Biopsie testiculaire	42 (84 %)	8 (16 %)
Sperme éjaculé	73 (73 %)	27 (27 %)

Tableau 34 : répartition des cycles en fonction de la présence ou non de naissance et de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,13)

4. Caractéristiques des grossesses

Les caractéristiques des grossesses sont représentées en annexes [*Tableau IV*].

Au final, 47 grossesses dont 35 évolutives ont été initiées par ces 150 cycles. Cela représente 9 grossesses évolutives dont 8 naissances pour le groupe des biopsies testiculaires et 27 grossesses évolutives et naissances pour le groupe avec utilisation de spermatozoïdes éjaculés.

Dans l'ensemble, les résultats des paramètres concernant la grossesse sont comparables entre les deux groupes. En effet, le taux de fausses-couches, de grossesses

singletons, de grossesses gémellaires, de complications obstétricales et de prématurités sont comparables quel que soit l'origine du spermatozoïde.

Concernant les modalités de travail et d'accouchements, l'origine du sperme n'influe pas le taux d'accouchement voie basse spontanée, d'extraction instrumentale et de césarienne.

- Fausse-couche :

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Nombre de grossesses (%)	Absence de fausse couche	Fausse couche
Biopsie testiculaire	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)
Sperme éjaculé	27 (79,4 %)	7 (20,6 %)

Tableau 35 : répartition des grossesses en fonction de l'issue d'une fausse couche ou non et de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,47)

- Grossesse singleton et grossesse gémellaire :

De même, l'origine du spermatozoïde l'influence pas le taux de grossesses gémellaires entre les deux populations.

Nombre de grossesses (%)	Grossesse singleton	Grossesse gémellaire
Biopsie testiculaire	11 (84,6 %)	2 (15,4 %)
Sperme éjaculé	30 (88,2 %)	4 (11,8 %)

Tableau 36 : répartition des grossesses singletons et gémellaires en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 1)

- Taux d'interruption médicale de grossesse (IMG) :

Un seul cas d'IMG avec comme indication une anencéphalie a été recensé dans le groupe des patients atteints d'ANO. La différence du taux d'IMG n'est pas significative entre les deux populations (p value = 0,28).

- Terme d'accouchement (en semaine d'aménorrhée):

On en retrouve pas de différence significative entre les deux groupes.

Terme d'accouchement (SA)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	32,9	41,1	37,74	2,95
Sperme éjaculé	29,3	41,9	39,23	2,54

Tableau 37 : répartition du terme accouchement (en semaines d'aménorrhées) en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,21)

- Taux prématurité (< 37 SA) :

Que ce soit pour les grossesses singletons ou pour les grossesses gémellaires, l'origine du spermatozoïde n'influence pas le taux de prématurité.

Nombre de grossesses singletons (%)	Absence de prématurité	Prématurité
Biopsie testiculaire	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)
Sperme éjaculé	21 (91,3 %)	2 (8,7 %)

Tableau 38 : répartition du nombre de grossesses singletons présentant ou non une prématurité en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,225)

Nombre de grossesses gémellaires (%)	Absence de prématurité	Prématurité
Biopsie testiculaire	0 (0 %)	1 (100 %)
Sperme éjaculé	3 (75 %)	1 (25 %)

Tableau 39: répartition du nombre de grossesses gémellaires présentant ou non une prématurité en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,40)

- Les complications obstétricales :

En prenant compte de l'ensemble des complications obstétricales, on ne constate pas de différence significative entre les deux groupes de patients.

Les complications dans chaque groupe étaient les suivantes :

- Quatre menaces d'accouchement prématuré dans le groupe d'ICSI avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires ;
- Trois menaces d'accouchement prématuré, un diabète gestationnel et une hypertension artérielle gravidique dans le groupe d'ICSI avec utilisation de spermatozoïdes éjaculés.

Nombre de patientes (%)	Absence de complications	Complications
Biopsie testiculaire	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)
Sperme éjaculé	22 (81,5 %)	5 (18,5 %)

Tableau 40 : répartition des complications obstétricales en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,18)

- Travail et accouchement :

Les modalités de travail et d'accouchement ne sont pas influencées par l'origine du spermatozoïde utilisé lors de l'ICSI. En effet, on ne constate pas de différence significative entre les deux groupes.

Nombre de patientes (%)	Travail spontané	Travail déclenché	Césarienne d'emblée
Biopsie testiculaire	6 (75 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)
Sperme éjaculé	21 (77,8 %)	2 (7,4 %)	4 (14,8 %)

Tableau 41 : répartition des modalités de travail en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 1)

Nombre de patientes (%)	Accouchement voie basse spontanée	Extraction instrumentale	Césarienne
Biopsie testiculaire	4 (50 %)	2 (25 %)	2 (25 %)
Sperme éjaculé	15 (55,6 %)	3 (11,1 %)	9 (33,3 %)

Tableau 42 : répartition des modalités d'accouchement en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,73)

5. Caractéristiques des nouveau-nés

Les caractéristiques des nouveau-nés sont représentées en annexes [*Tableau V*].

Au final, 40 enfants son nés parmi les 47 grossesses initiées par l'ICSI. 9 enfants dont 4 prématurés pour le groupe d'ICSI avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires et 31 enfants dont 4 prématurés pour le groupe des patients OATS.

Dans l'ensemble, les résultats des différents paramètres concernant le nouveau-né sont comparables entre les deux groupes. En effet, le sexe, le poids, le percentile, le taux de RCIU et de malformations fœtales sont comparables quel que soit l'origine du spermatozoïde.

Cependant, une différence significative entre les deux populations est à noter concernant le score d'Apgar, notamment à 5 et 10 minutes de vie.

- Le sexe :

Il n'y a pas de différence significative entre deux groupes concernant le sexe de l'enfant.

Nombre de nouveau-nés (%)	Garçon	Fille
Biopsie testiculaire	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)
Sperme éjaculé	19 (61,3 %)	12 (38,7 %)

Tableau 43 : répartition des nouveau-nés selon leur sexe en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,46)

- Poids et percentile :

Concernant le poids des nouveau-nés et leur percentile, on ne constate pas différence significative en fonction de l'utilisation ou non de spermatozoïdes d'origines testiculaires.

Poids (g)	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	1740	3800	2793,33	715,70
Sperme éjaculé	1180	4500	3161,65	667,47

Tableau 44 : répartition des poids des nouveau-nés en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,16)

Percentile	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	18	84	47,44	21,93
Sperme éjaculé	1	99	44,13	29,60

Tableau 45 : répartition des percentiles des nouveau-nés en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,76)

- Le retard de croissance intra-uterin (RCIU) :

Aucun retard de croissance in utero n'a été retrouvé dans le groupe des patients azoospermiques, on en dénombre quatre dans l'autre groupe. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les deux populations (p value = 0,55).

- Score d'Apgar :

L'origine du spermatozoïde semble avoir une incidence sur l'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés. En effet, les enfants issus d'ICSI avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires présentent un score d'Apgar à 5 et 10 minutes de vie significativement inférieur par rapport à leurs congénères issus du groupe utilisant des spermatozoïdes éjaculés.

Score d'Apgar à 1 minute	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	5	10	7,89	1,90
Sperme éjaculé	1	10	8,61	1,96

Tableau 46 : répartition des scores d'Apgar à 1 minute de vie en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,166)

Score d'Apgar à 5 minutes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	6	10	8,67	1,50
Sperme éjaculé	8	10	9,81	0,54

Tableau 47 : répartition des scores d'Apgar à 5 minutes de vie en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,005)

Score d'Apgar à 10 minutes	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart-type
Biopsie testiculaire	8	10	9,22	0,97
Sperme éjaculé	9	10	9,97	0,18

Tableau 48 : répartition des scores d'Apgar à 10 minutes de vie en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,001)

- Malformations fœtales :

Qu'elles soient mineures ou majeures, l'origine du spermatozoïde ne semble pas influencer la fréquence des malformations congénitales.

Les malformations dans chaque groupe étaient les suivantes :

- Dans le groupe avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires
  - Deux malformations mineures : un hémangiome à la nuque et une pyelectasie unilatérale gauche ;
  - Une malformation majeure : un syndrome de Walker-Warburg (anencéphalie, fente labié-palatine et rachichisis) (IMG).
- Dans le groupe avec utilisation de spermatozoïdes éjaculés
  - Deux malformations mineures : une hyperphenylalanine modérée et une pyelectasie bilatérale associées à une artère ombilicale unique ;
  - Une malformation majeure : une polykystose rénale déjà présentée chez la mère.

Nombre de fœtus (%)	Absence de malformations	Malformation mineure	Malformation majeure
Biopsie testiculaire	7 (70 %)	2 (20 %)	1 (10 %)
Sperme éjaculé	28 (90,2 %)	2 (6,5 %)	1 (3,3 %)

Tableau 49 : répartition des malformations congénitales en fonction de l'origine du spermatozoïde (p value = 0,164)

DISCUSSION

La problématique de cette étude est de savoir si l'origine du spermatozoïde utilisé dans le cadre d'ICSI ayant pour indication des altérations spermatiques extrêmes à une influence sur les résultats de celles-ci, sur le déroulement des grossesses qui en sont issues et le développement des enfants.

L'objectif est donc de comparer l'issue clinico-biologique des tentatives d'ICSI, les résultats obstétricaux et périnataux des grossesses entre une utilisation de spermatozoïdes testiculaires extraits chirurgicalement d'hommes atteints d'azoospermie non-obstructive et une utilisation de spermatozoïdes éjaculés d'hommes atteints d'oligo-asthéno-tératospermie extrême.

Tout d'abord, on n'observe pas de différence significative concernant l'âge des patients entre les deux groupes (34,18 versus 33,25, p = 0,346). Selon une étude de *Aboulghar et al.* [16], comparant des patients de plus de 50 ans avec des plus jeunes, les tentatives d'ICSI ne montrent pas de différence significative dans le taux de grossesses. Cependant, leur étude montre, chez les plus jeunes, un taux de fécondation plus élevé et une meilleure mobilité spermatique. Notre étude, quant à elle, inclut trois cycles de patients OATS de plus de 50 ans et dont aucune ne donne de grossesse.

Ensuite, la combinaison tabac/cannabis a des effets néfastes sur la reproduction. Plusieurs études, dont celle de *Whan et al.* [17], ont montré des effets délétères sur le nombre et la fonction des spermatozoïdes. Notre étude retrouve une tendance en faveur d'une fréquence plus élevée de consommateurs de cannabis dans le groupe des patients atteints d'azoospermie non obstructive (18 % versus 8 %, p = 0,069). Toutefois, l'addiction au tabac est comparable entre les deux groupes de patients (48 % versus 50 %, p = 0,817).

De plus, l'étude a mis en évidence des différences phénotypiques entre nos deux populations de patients. En effet, on retrouve plus de varicocèles dans le groupe de patients présentant une OATS (23 % versus 6 %, p = 0,011). L'incidence d'une varicocèle clinique est estimée à 40 % chez les hommes infertiles. Néanmoins, les mécanismes par lesquels elle affecte les paramètres spermatique ne sont pas

complètement élucidés et l'efficacité de leur traitement fait toujours l'objet de débats dans la littérature [18].

Par ailleurs, on constate davantage d'antécédents de torsion testiculaires bilatérales chez patients atteints d'azoospermie non obstructives (10 % versus 2 %, p = 0,041) et une tendance à l'augmentation de la fréquence de cryptorchidies bilatérales au sein de ce groupe de patient (32 % versus 19 %, p = 0,076). La cryptorchidie est l'une des causes principales des azoospermies non obstructives avec une fréquence de 20%. Elle occasionne une dysgénesie testiculaire altérant la différenciation des cellules germinales et la fonction des cellules de Sertoli et de Leydig [19].

A propos des caryotypes anormaux, l'étude ne montre pas de différence significative entre les patients atteints d'azoospermie non obstructive et les patients atteints d'OATS (12 % versus 5 %). Cela coïncide avec les données de la littérature (15 % versus 6 %) [20].

Enfin, on recense cinq cas de syndrome de Klinefelter (47, XXY) dont le seul signe constant est l'azoospermie liée à la sclérose des tubes séminifères.

Au sujet des patientes, on n'observe pas de différence significative sur leur âge entre les deux groupes (30,34 versus 29,81, p = 0,49). L'âge de la femme est un facteur pronostique essentiel dans la prise en charge de l'AMP [21][22] avec une baisse importante après 40 ans du taux de fécondation, du nombre d'ovocytes recueillis et de taux de grossesse [23][24]. C'est la raison pour laquelle nous avons exclus pour cette étude les patientes dépassant cet âge.

Concernant l'IMC des patientes, on ne retrouve pas non plus de différence significative entres les deux groupes (23,66 versus 24,06, p = 0,708). Une publication de *Maheshwari et al.* [25] constate une augmentation des doses de gonadotrophines utilisées, une diminution du taux de grossesses et une augmentation du taux de fausses-couches chez les femmes présentant un IMC supérieur à 25 kg/m2 avec néanmoins aucune différence significative en terme de naissance vivante, de nombre d'ovocytes recueillis et d'hyperstimulation. Toutefois, une étude de *Lenoble et al.* [26] observe une diminution des naissances vivantes ainsi que du taux de fécondation chez les patientes en surpoids et obèses.

De même, on ne retrouve pas de différence significative au sujet de la parité, de la gestité et des antécédents gynécologiques (infections, endométriose, insuffisante ovarienne précoce et syndrome des ovaires polykystiques) entres nos deux populations de patientes.

De plus, les patientes de nos deux échantillons ne présentent pas de différence significative dans la durée de leur traitement de stimulation (11,76 versus 11,43, p = 0,105). Une majorité d'entres elles a été incluse dans un protocole long agoniste (84 % et 81 %). La dose et le type de gonadotrophines injectée (en majorité de la FSH recombinante) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (2437,68 versus 2205,95 en UI, p = 0,118). D'autre part, le taux d'E2 sérique et l'épaisseur de l'endomètre le jour de déclenchement sont proches entres les deux populations (respectivement 2094,75 versus 2261,10 en pg/mL, p = 0,437 et 11,54 versus 11,15 en mm, p = 0,360).

Enfin, les nombres moyens d'ovocytes ponctionnés et d'ovocytes injectés ne diffèrent pas entre les deux groupes de patientes (respectivement 11,62 versus 11,44, p = 0, 476 et 7,62 versus 7,56, p = 0,764)

En somme, on constate que les caractéristiques clinico-biologiques des patientes constituant nos deux échantillons sont dans l'ensemble comparable.

Cette étude à mise en évidence des différences entre les deux groupes concernant les taux de fécondation (nombre de zygotes obtenus / nombre d'ovocytes injectés). En effet, on retrouve des taux de fécondations inférieur dans le groupe avec l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires par rapport au groupe avec utilisation de spermatozoïdes éjaculés (39 % versus 49,7 %, p = 0,012).

L'étude de *Demir et al.* [27] a, comme notre étude, comparé les résultats d'ICSI entre patients ANO et patients OATS extrême (numération inférieure à 100 000/mL). Comme nous, les résultats concernant le taux de fécondation sont significativement différents entres les deux groupes avec l'observation d'un taux nettement inférieur de fécondation dans les cas avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires (34,6 % versus 55,3 %, p<0,05).

De même, les publications d'*Hourvitz et al.* [27] et d'*Oron et al.* [15] comparant des azoospermies non obstructives à des OATS sévères (numération respectivement

inférieure à 3 000 000/mL et 5 000 000/mL) ont retrouvé des taux de fécondation meilleure dans les ICSI avec utilisation de sperme éjaculé (respectivement 42 % versus 55,5 %, $p < 0,005$ et 49 % versus 57 %, $p<0,001$).

On retrouve des résultats similaires dans l'étude de *Lu et al.* [29] malgré l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires provenant de patients atteints d'azoospermies obstructives.

Une publication de *Loutradi et al.* [30] comparant l'emploi de spermatozoïdes éjaculés de patients OATS, de spermatozoïdes testiculaires de patients présentant une azoospermie non obstructive et de spermatozoïdes testiculaires de patients présentant un azoospermie obstructive, montre une différence significative dans le taux de fécondation par rapport à l'utilisation de sperme normal selon les critères de l'OMS (respectivement 69,1 % versus 53,6 % versus 56,4% versus 76,6 %, $p < 0,05$).

Au contraire, certaines études ne retrouvent pas de différence significative du taux de fécondation en fonction de l'origine du spermatozoïde injecté. Les études de *Ben Ami et al.* [1] et d'*Amirjannati et al.* [31] ne mettent pas en évidence de différences en terme de taux fécondation entre l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires et spermatozoïdes éjaculés (respectivement 46,7 % versus 38 %, $p > 0,05$ et 60 % versus 68 %, $p > 0,05$). Cependant, ces deux études ont réalisé une comparaison de patients présentant une cryptoazoospermie (absence de spermatozoïdes visibles à l'examen direct de l'éjaculât mais présents après centrifugation) et non une azoospermie non obstructive.

Concernant le nombre moyen d'embryons obtenus et le nombre moyen d'embryon transférés par cycle, le premier different significativement entre nos deux populations et le deuxième tend à montrer de meilleurs résultats avec du sperme éjaculé par rapport à l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires (respectivement 3,72 versus 2,92 par cycle, $p = 0,041$ et 1,54 versus 1,26 par cycle, $p = 0,055$). L'étude d'*Oron et al.* [15] ne retrouve quant à elle pas de différence significative dans le nombre d'embryons transférés entre les deux groupes (2,2 versus 2,5 par cycle, $p = 0,33$).

D'autre part, on peut se demander si l'origine du spermatozoïdes influence et altère la qualité des embryons obtenus. Dans notre étude, on observe un taux de fragmentation significativement plus élevé lors de l'utilisation de spermatozoïdes

testiculaire, ce qui traduit vraisemblablement d'une moins bonne qualité (35,9 % versus 51,9 % de fragmentation < 10 % et 65,1 % versus 48,1 % de fragmentation entre 10 % et 50 %, p = 0,023).

Nos données semblent coïncider avec celles d'*Amirjannati et al.* [31] qui retrouve plus d'embryons obtenus de grade A (« top quality », en fonction du degré de fragmentation et de régularité, et du nombre de cellules) dans le groupe avec utilisation de spermatozoïdes éjaculés que dans le groupe avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires (4,5 versus 2,47 par cycle, p < 0,05). En revanche, les études de *Demir et al.* [1], de *Bendikson et al.* [2], de *Bukulmez et al.* [32] et de *Hauser et al.* [3] ne mettent pas en évidence de différence significative du taux d'embryons obtenus « top quality » selon l'origine du spermatozoïde.

Le taux d'embryons congelés peut lui aussi traduire de la qualité des embryons obtenus, car généralement, seuls les embryons d'une qualité acceptable sont congelés. Dans notre étude, on ne trouve pas moins, de façon significative, d'embryons congelés dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une biopsie testiculaire par rapport aux autres (0,36 versus 0,56 par cycles, p = 0,142).

Oron et al. [15], qui compare en plus de ces deux groupes de patients des cycles obtenus par FIV, n'obtient pas non plus de différence significative du nombre d'embryons congelés entre ces trois groupes.

Concernant le taux d'implantation (nombre de sacs échographies / nombre d'ovocytes transférés), celui-ci est sensiblement comparable entre nos deux groupes de patients (25,7 % avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires versus 24,5 % avec utilisation de spermatozoïdes éjaculés, p = 0,953).

Ces données sont confirmées par *Oron et al.* [15] et *Hourvitz et al.* [28] qui ne trouvent pas de différence significative dans le taux d'implantation entre l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires et de spermatozoïdes éjaculés (respectivement 48 % versus 59 %, p = 0,095 et 7 % versus 10 %, p > 0,05). Il est à noter que les meilleurs résultats d'*Oron et al.* [15] s'expliquent par le fait que leur étude compare les taux d'implantation uniquement sur des cycles ayant abouti à une grossesse évolutive, ce qui peut alors représenter un biais en comparaison avec nos données et celles d'autres publications.

En revanche, les études de *Ben Ami et al.* [1] et de *Bendikson et al.* [2] observent un taux d'implantation significativement inférieur dans le groupe avec utilisation de sperme éjaculé (respectivement 5,7 % versus 20,7 %, p = 0,003 et 7 % versus 20,3 %, p < 0,05). Cependant, il s'agit d'étude avec des faibles effectifs de patients présentant une cryptoazoospermie ayant eu recours à des biopsies testiculaires suite aux échecs répétés avec sperme éjaculé.

Enfin, *Hauser et al.* [3] retrouve un meilleur taux d'implantation dans le groupe ayant bénéficié des biopsies testiculaires synchrones (frais) par rapport au groupe ayant bénéficié des biopsies testiculaires désynchrones (congelé) et au groupe utilisant du sperme éjaculés (respectivement 18,5 % versus 5,7 % et 5,1 %, p < 0,05). Nous n'avons pas pu confirmer ces résultats dans notre étude par analyses statistiques comparatives à cause d'un trop faible effectif de biopsie synchrone.

En ce qui concerne le taux de grossesses cliniques, le taux de grossesses évolutives et le taux d'accouchement dans notre étude, on ne constate pas de différence significative quel que soit l'origine du spermatozoïde (respectivement 26 % versus 34%, p = 0,319; 18 % versus 27 %, p = 0,224 et 16% versus 27 %, p = 0,133). Cependant, on remarque une tendance en faveur d'une meilleur taux d'accouchements lors de l'utilisation de spermatozoïdes éjaculés chez les patients OATS.

Nos données coïncident avec celles des publications de *Demir et al.* [27] et de *Hourvitz et al.* [28], (respectivement, pour le taux de grossesse évolutive, 22,2 % versus 39,2 %, p > 0,05 et 19,4 % versus 16,2 %, p > 0,05) et cela indépendamment du seuil retenu de numération spermatique définissant la sévérité de leur OATS (respectivement 100 000/mL et 5 000 000/mL). De même, les études de *Bukulmez et al.* [32] et de *Ghazzawi et al.* [33] qui font leur comparaison avec un groupe de patients en plus, atteints d'azoospermie obstructive, ne retrouvent pas de différence significative dans le taux de grossesses évolutives.

En revanche, les travaux de *Ben Ami et al.* [1] et de *Bendikson et al.* [2] constatent un taux de grossesses cliniques significativement inférieur dans le groupe avec utilisation de sperme éjaculé (respectivement 42,5 % versus 15,1 %, p = 0,004 et 47,4 % versus 20,8 %, p < 0,05). Néanmoins, il s'agit d'étude avec des faibles effectifs

de patients présentant une cryptoazoospermie ayant eu recours à des biopsies testiculaires suite aux échecs répétés avec sperme éjaculé.

En ce qui concerne les cycles utilisant des pailles autoconservés de nos patients OATS, l'étude ne semble pas trouver de différence significative dans le taux de grossesses évolutives par rapport à l'utilisation de sperme frais (respectivement 4 % versus 23 %, p = 0,206). A noter, notre faible effectif de patients OATS bénéficiant de pails autoconcervés (n = 16). L'étude de *Kalsi et al.* [34] n'observe pas de différence significative entre une utilisation de sperme frais et une utilisation de sperme congelé dans ces résultats d'ICSI. Ainsi, le recours aux autoconservations semble d'autant plus intéressant pour certains patients en cas d'altération progressive du spermogramme et du risque ultérieur d'azoospermie.

Selon une étude de *Bonduelle et al.* [35], le taux de complications maternelles est significativement supérieur après l'ICSI que par conception naturellement. Ces risques sont à type de décollement placentaire, placenta prævia, diabète gestationnel et hypertension/pré-éclampsie. Les grossesses multiples plus fréquentes en cas d'ICSI sont pourvoyeuses quant à elles de complications maternelles comme la pré-éclampsie, l'anémie et hémorragie de la délivrance [36]. Concernant le déroulement des grossesses de notre étude, on ne constate pas de différence significative entre nos deux groupes dans la fréquence des taux de fausses-couches et des taux de complications obstétricales (respectivement 38,8 % versus 20,6 %, p = 0,467 et 44,4 % versus 18,5 %, p = 0,184). Nous n'avons pas non plus constaté de différence significative dans le taux de grossesses gémellaires (15,4 % versus 11,8 %, p = 1). Enfin, notre étude ne met pas en évidence de différence significative dans les modalités du travail et les types de voie d'accouchement. Ces résultats concordent avec ceux d'*Oron et al.* [15], de *Aytoz et al.* [37] et de *Tsai et al.* [38].

Tout comme pour les enfants conçus naturellement, le risque principal des enfants issus par ICSI reste la morbidité associée aux grossesses multiples. Même si le taux de grossesses multiples obtenues en AMP est en baisse, le nombre absolu des grossesses multiples issues des AMP n'a cessé d'augmenter en France depuis les débuts de la FIV et de l'ICSI compte-tenu de l'amélioration des résultats et de l'accroissement

du nombre de cas traités [39]. Le taux moyen de naissances multiples en 2011 était de 17% avec l'ICSI et 1,8% dans la population générale [40]. Les grossesses multiples sont associées à l'augmentation de la fréquence de la prématurité et d'hypotrophie à la naissance comme l'a rapporté l'Enquête périnatale française de 2010 [41]. Par ailleurs, le taux de grossesses multiples est corrélé avec le nombre d'embryons transférés [42]. En effet, la probabilité d'obtenir un singleton est de 97,7 % avec un seul embryon transféré, et elle passe respectivement à 64 %, 57,7 % et 55,4 % avec deux, trois ou quatre embryons transférés, chez une femme de moins de 35 ans. Pour toutes ces raisons et par principe de précaution, une politique de transfert d'un seul embryon associé à la cryoconservation des embryons surnuméraires est de plus en plus appliquée dans les centres d'AMP [43].

Selon une étude de *Bonduelle et al.* [44] portant sur l'analyse de 1424 caryotypes de fœtus issus d'ICSI utilisant des spermatozoïdes éjaculés, le taux d'anomalies chromosomiques héréditaires et de novo est significativement plus élevé que celui habituellement attendu (3,1 % versus 1,1 %). En cas d'utilisation de spermatozoïdes prélevés par biopsies testiculaires, ce taux d'anomalies chromosomiques atteint les 4,8 %.

Le spermatozoïde poursuit sa maturation lors du transit épididymaire avec notamment des processus de condensation de la chromatine essentiel à la préservation du génome et d'acquisition de leur pouvoir fécondant. Bien que l'empreinte génétique soit établie tôt pendant la spermatogenèse, certains phénomènes épigénetiques (notamment sur des gènes impliqués dans le développement embryonnaire précoce) surviennent dans l'épididyme [14]. On peut donc s'interroger sur les risques d'anomalies génétiques et malformations qui seraient induit par l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires « immatures » en ICSI. Dans notre étude, nous ne constatons pas de différence significative entre les deux groupes dans le taux de malformations congénitales mineures et majeures (respectivement 20 % versus 6,5 % et 10 % versus 3,3 %, p = 0,208). Ces résultats sont en accord avec les études d'*Oron et al.* (pour l'ensemble des malformations majeures et mineures, 7,6 % versus 6,5 %, p = 0,794) [15], et de *Tsai et al.* (respectivement pour les malformations majeures et mineures : 1,7 % versus 4,7 %, p = 0,454 et 8,3 % versus 4,8 %, p = 0,591) [38].

Plusieurs publications de *Bonduelle et al.* [44-46] comprenant des cohortes croissantes d'enfants nés, n'ont pas relevé d'élévation significative du taux de malformations congénitales majeures pour les enfants issus de l'ICSI.

En analysant le type des malformations congénitales détectées, il n'y a pas de différence significative entre l'ICSI et la FIV conventionnelle, en particulier, les anomalies uro-génitales (0,3 % d'hypospadias dans le groupe ICSI versus 0.4 % dans le groupe FIV classique). Ces données globalement rassurantes sont aussi retrouvées par une étude de *Lancaster et al.* [47].

En revanche, diverses études sont moins rassurantes. L'étude de *Ludwig et al.* [48] comparant 2944 enfants issus d'ICSI avec 30 940 enfants conçus spontanément et prenant en compte les enfants mort-nés, les fauches-couches spontanées et les interruptions médicales de grossesse, présentaient un taux de malformations majeurs (8,4 %) significativement plus élevé par rapport à la cohorte témoin (6,9 %). Ce risque accru concernerait essentiellement l'appareil cardiovasculaire et uro-génitale. De même, une publication de *Wennerholm et al.* [49] a retrouvé une augmentation de la fréquence d'hypospadias chez les enfants issus d'ICSI (0,69 %) par rapport aux enfants issus de FIV classique (0,24 %).

L'étude de *Fedder et al.* [50] a, quant à elle, mise en évidence un plus petit poids de naissance chez les enfants issus d'ICSI avec utilisation de spermatozoïdes extrait de façon chirurgicale. Néanmoins, notre étude ne constate pas de différence significative quel que soit l'origine du spermatozoïde utilisé en ce qui concerne le poids et le percentile des enfants à leur naissance (respectivement 2793,33g versus 3161,61g, p = 0,160 et 47,44e percentile versus 44, 13e percentile, p = 0,758).

Concernant le lien entre les malformations congénitales et l'origine des spermatozoïdes, les études décrites précédemment n'ont pas mis en évidence de différence significative. Cependant, les auteurs reconnaissent que leurs effectifs étaient trop faibles pour tirer des conclusions valides [49][51].

Enfin, nous remarquons dans notre étude, que l'adaptation à la vie extra-uterine est plus difficile chez les enfant issus de l'ICSI chirurgical avec notamment un score d'Apgar significativement plus bas à 5 minutes et 10 minutes de vie (respectivement 8,67 versus 9,81 et 9,22 versus 9,97). Cela peut s'expliquer par le fait que l'âge gestationnel des accouchements est plus précoce dans notre groupe d'ICSI avec

utilisation de spermatozoïdes testiculaires. De même, le taux de prématurité est supérieur dans cet échantillon de population. En outre, les publications d'*Oron et al.* [15], et de *Tsai et al.* [38] ne retrouvent pas différence significative entre leurs groupes d'enfants concernant leur adaptation à la vie extra-uterine en fonction de l'origine du spermatozoïdes.

Finalement, on constate que les résultats des cycles d'ICSI et du déroulement des grossesses entre nos deux groupes sont dans l'ensemble comparable. On peut donc nuancer l'intérêt de proposer une biopsie testiculaire chez les patients non azoospermiques. En effet, comme le rapporte *Schlegel et al.* [52], cette chirurgie n'est pas sans risque et de nombreux patients opérés présentent des complications à type d'hématome, d'inflammatoire, de calcifications testiculaires et des douleurs post-opératoire [53]. De plus, d'autres études imputeraient à la biopsie testiculaire des perturbations endocriniennes (diminution de la testostérone et augmentation de la FSH et LH) [54][55]. Quant à la technique de microdissection testiculaire, elle permet de diminuer les complications post-chirurgicale sans pour autant les éliminer [56].

Pour finir, concernant la validité interne de l'étude, certains facteurs de confusion (l'âge et la parité des patientes ou l'âge des patients par exemple) n'ont pas pu être prévenus par la mise en place d'appariement et d'analyse multivariées pour des raisons logistiques (tailles limitées des échantillons). Néanmoins, les couples entre les deux groupes sont comparables et représentatifs dans leur ensemble à l'exception, comme attendu, des caractères phénotypiques spécifiques aux altercations spermatiques des conjoints.

L'information de l'exploitation a été collectée de façon similaire chez les deux groupes. En effet, l'étude étant monocentrique au CHU de Rouen, le recueil de données n'a pas nécessité d'autres interventions extérieures. Cependant cela a pu aussi induire un biais de sélection. Pour limiter les biais d'information, les variables avec certaines données manquantes n'ont pas été exploitées.

L'étude a tenté d'être la plus exhaustif en prévenant un biais de sélection. Malgré tout, cinq dossiers de patients ANO et vingt-huit dossiers de patients OATS n'ont pas été retrouvés. La puissance de l'étude reste faible dû à la taille limitée des échantillons.

CONCLUSION

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant les résultats des cycles d'ICSI entre une utilisation de spermatozoïdes testiculaires extraits chirurgicalement d'hommes atteints d'azoospermie non-obstructive et une utilisation de spermatozoïdes éjaculés d'hommes atteints d'oligo-asthéno-tératospermie extrême.

En effet, même si le taux de fécondation est plus important avec l'utilisation de spermatozoïdes issus de l'éjaculât, les taux de grossesses clinique et les taux de naissances ainsi obtenus ne different pas significativement entre nos deux groupes.

Par ailleurs, le déroulement des grossesses et l'état de santé des enfants à la naissance sont comparables quel que soit l'origine du spermatozoïde.

Compte tenu des interrogations persistantes quant au recours d'un gamète n'ayant pas achevé sa maturation, notamment sur le plan épigénétique et les risques liés à leur extraction chirurgicale, il semblerait légitime si celui-ci est réalisable, de favoriser le recours aux spermatozoïdes issus d'un éjaculât.

De surcroit, face à la fluctuation des paramètre spermatiques et au risque de voir évoluer une OATS en azoospermie non obstructive, l'autoconservation doit être proposée systématiquement dans la prise en charge des patients.

Au final, bien que l'étude ait été limité par la petite taille de ses échantillons et son caractère rétrospectif, nous retrouvons néanmoins des conclusions similaires aux études antérieures traitant du sujet.

Pour des raisons de faisabilité, le suivi des enfants après leur naissance n'étant pas réalisable pour ce travail, il serait néanmoins intéressant de poursuivre l'étude sur un suivi au long terme jusqu'à la puberté afin d'évaluer l'impact sur le développement et sur la fertilité des enfant ainsi conçus.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ben-Ami I, Raziel A, Strassburger D, Komarovsky D, Ron-El R, Friedler S. Intracytoplasmic sperm injection outcome of ejaculated versus extracted testicular spermatozoa in cryptozoospermic men. Fertil Steril. 2013 Jun;99(7):1867–71.

[2] Bendikson KA, Neri QV, Takeuchi T, Toschi M, Schlegel PN, Rosenwaks Z, et al. The outcome of intracytoplasmic sperm injection using occasional spermatozoa in the ejaculate of men with spermatogenic failure. J Urol. 2008 Sep;180(3):1060–4.

[3] Hauser R, Bibi G, Yogev L, Carmon A, Azem F, Botchan A, et al. Virtual azoospermia and cryptozoospermia--fresh/frozen testicular or ejaculate sperm for better IVF outcome? J Androl. 2011 Sep–Oct;32(5):484–90.

[4] Katalinic A, Rösch C, Ludwig M, German ICSI Follow-Up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. Fertil Steril. 2004 Jun;81(6):1604–16.

[5] De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Steylemans A, et al. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies. Hum Reprod. 2006 Apr;21(4):1041–6.

[6] Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. Hum Reprod. 2002 Oct;17(10):2600–14.

[7] Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. Prenatal testing among women pregnant after assisted reproductive techniques in Denmark 1995-2000: a national cohort study. Hum Reprod. 2008 Jul;23(7):1545–52.

[8] Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013 Jul–Aug;19(4):330–53.

[9] Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (Intracytoplasmic sperm injection [ICSI]) : Indications, coût-efficacité et risques pour la descendance : Rapport de la Haute Autorité de Santé. Décembre 2006.

[10] Lansac J, Guérif F. AMP: l'assistance médicale à la procréation en pratique. Elsevier Masson; 2005. 628 p.

[11] Olivennes F, Hazout A, Frydman R. Assistance médicale à la procréation. Elsevier Masson; 2006. 244 p.

[12] Gouvernement Français. (page consultée le 14/02/2015). Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, [en ligne]. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018829426

[13] Agence de la Biomédecine. (page consultée le 10/02/2015) Fécondation in vitro avec ICSI, [en ligne]. http://www.procreationmedicale.fr/differentes-techniques-amp/fecondation-in-vitro-avec-icsi/

[14] Hafhouf E, Taar J-P, Demouzon J, Tibi C, Lévy R. ICSI chirurgicales : quels enfants ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2009 Nov;37(11-12):873–83.

[15] Oron G, Fisch B, Sapir O, Wertheimer A, Garor R, Feldberg D, et al. Pregnancy outcome after ICSI with thawed testicular sperm from men with non-obstructive azoospermia compared to ICSI with ejaculated sperm from men with severe oligoasthenoteratozoospermia and IVF with normal ejaculated sperm. Gynecol Endocrinol. 2014 Feb;30(2):103–6.

[16] Aboulghar M, Mansour R. Inany H Al-, Abou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L, et al. Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection. Reprod Biomed Online. 2007 May;14(5):588–92.

[17] Whan LB, West MCL, McClure N, Lewis SEM. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. Fertility and Sterility. 2006 Mar 1;85(3):653–60.

[18] Muratorio C, Meunier M, Sonigo C, Massart P, Boitrelle F, Hugues J-N. Varicocèle et infertilité : où en sommes-nous en 2013 ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2013 Nov;41(11):660–6.

[19] Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V, et al. Cryptorchidie : de la physiopathologie à l'infertilité. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2010 Oct;38(10):588–99.

[20] Bourrouillou G, Bujan L,Calvas P, Colombies P, Mansat A,Pontonnier F. Place et apports du caryotype en infertilité masculine. Progrès en Urologie. 1992;2:185-191.

[21] Li R, Qiao J, Liu P, Ma C-H, Wang H-Y, Lian Y, et al. [Clinical analysis of 12,491 cycles treated in embryo transfer program]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008 Aug; 43(8):563–6.

[22] Zhang S-J, Gong F, Lin G, Lu C-F, Xiao H-M, Lu G-X. [Influence of patient age and the number of good-quality-embryos transferred on multiple gestation in in vitro fertilization and embryo transfer]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008 Aug;43(8):567–70.

[23] Gomes LMO, Canha ADS, Dzik A, Novo NF, Juliano Y, Santos SIS Dos, et al. [The age as a predictive factor in in vitro fertilization cycles]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009 May;31(5):230–4.

[24] Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):236–43.

[25] Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. Hum Reprod Update. 2007 Sep–Oct;13(5):433–44.

[26] Lenoble C, Guibert J, Lefebvre G, Dommergues M. [Effect of women's weight on the success rate of in vitro fertilization]. Gynecol Obstet Fertil. 2008 Sep;36(9):940–4.

[27] Demir B, Arikan II, Bozdag G, Esinler I, Karakoc Sokmensuer L, Gunalp S. ICSI outcome of patients with severe oligospermia vs. non-obstructive azoospermia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(2):141–3.

[28] Hourvitz A, Shulman A, Madjar I, Levron J, Levran D, Mashiach S, et al. In vitro fertilization treatment for severe male factor: a comparative study of intracytoplasmic sperm injection with testicular sperm extraction and with spermatozoa from ejaculate. J Assist Reprod Genet. 1998 Jul;15(6):386–9.

[29] Lu Y, Gao H, Li B, Zheng Y, Ye Y, Qian Y, et al. Different sperm sources and parameters can influence intracytoplasmic sperm injection outcomes before embryo implantation. J Zhejiang Univ Sci B. 2012 Jan;13(1):1–10.

[30] Loutradi KE, Tarlatzis BC, Goulis DG, Zepiridis L, Pagou T, Chatziioannou E, et al. The effects of sperm quality on embryo development after intracytoplasmic sperm injection. J Assist Reprod Genet. 2006 Feb;23(2):69–74.

[31] Amirjannati N, Heidari-Vala H, Akhondi MA, Hosseini Jadda SH, Kamali K, Sadeghi MR. Comparison of intracytoplasmic sperm injection outcomes between spermatozoa retrieved from testicular biopsy and from ejaculation in cryptozoospermic men. Andrologia. 2012 May;44 Suppl 1:704–9.

[32] Bukulmez O, Yucel A, Yarali H, Bildirici I, Gurgan T. The origin of spermatozoa does not affect intracytoplasmic sperm injection outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 Feb;94(2):250–5.

[33] Ghazzawi IM, Sarraf MG, Taher MR, Khalifa FA. Comparison of the fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1998 Feb;13(2):348–52.

[34] Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Pryor J, Abdullah H, Minhas S. Analysis of the outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh or frozen sperm. BJU Int. 2011 Apr;107(7):1124–8.

[35] Bonduelle M, Wennerholm U-B, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriet S, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):413–9.

[36] Woldringh GH, Kremer JAM, Braat DDM, Meuleman EJH. Intracytoplasmic sperm injection: a review of risks and complications. BJU Int. 2005 Oct;96(6):749–53.

[37] Aytoz A, Camus M, Tournaye H, Bonduelle M, Van Steirteghem A, Devroey P. Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. Fertil Steril. 1998 Sep;70(3):500–5.

[38] Tsai C-C, Huang F-J, Wang L-J, Lin Y-J, Kung F-T, Hsieh C-H, et al. Clinical outcomes and development of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using extracted testicular sperm or ejaculated extreme severe oligo-astheno-teratozoospermia sperm: a comparative study. Fertil Steril. 2011 Sep;96(3):567–71.

[39] FIVNAT. (page consultée le 23/02/2015). Evolution du nombre et du taux des grossesses multiples en FIV et en ICSI, octobre 2002, [en ligne]. http:// fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/es43_mas.htm

[40] Institut national d'étude démographique. (page consultée le 15/02/2014). Nombre d'accouchement multiple en 2011, [en ligne]. http://www.ined.fr/fr/france/naissances_fecondite/accouchements_multiples/

[41] Ministère des affaires sociales et la santé, DRESS. (page consultée le 15/02/2014). Enquête périnatale de 2010, [en ligne]. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf

[42] Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA, Jeng G. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2002. MMWR Surveill Summ 2005;54(SS02):1-24.

[43] Leniaud L, Poncelet C, Porcher R, Martin-Pont B, Cédrin-Durnerin I, Hugues J-N, et al. Évaluation prospective du transfert sélectif d'un embryon : deux années d'expérience. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. févr 2008;36(2):159165.

[44] Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P, et al. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. juill 1996;11(7):15581564.

[45] Bonduelle M, Camus M, De Vos A, Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. Hum Reprod. sept 1999;14 Suppl 1:243264.

[46] Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P, et al. Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. Hum Reprod. déc 1996;11 Suppl 4:131155; discussion 156159.

[47] Lancaster PA, Hurst T, Shafir E. Congenital malformations and other pregnancy outcome after microinsemination. Reprod Toxicol. 2000;14:74.

[48] Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. Reprod Biomed Online. oct 2002;5(2):171178.

[49] Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Westlander G, Wikland M, Wood M. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. Hum Reprod. mai 2000;15(5):11891194.

[50] Fedder J, Loft A, Parner ET, Rasmussen S, Pinborg A. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. Hum Reprod. 2013 Jan;28(1):230–40.

[51] Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde M-P, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod. mars 2002;17(3):671694.

[52] Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. Hum Reprod. 1997 Aug;12(8):1688–92.

[53] Wood S, Thomas K, Sephton V, Troup S, Kingsland C, Lewis-Jones I. Postoperative pain, complications, and satisfaction rates in patients who undergo surgical sperm retrieval. Fertil Steril. 2003 Jan;79(1):56–62.

[54] Ishikawa T, Yamaguchi K, Chiba K, Takenaka A, Fujisawa M. Serum hormones in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. J Urol. 2009 Oct;182(4):1495–9.

[55] Manning M, Jünemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Lancet. 1998 Jul 4;352(9121):37.

[56] Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. Andrology. 2014 Jan;2(1):20–4.

ANNEXES

Caractéristiques cliniques des patientes	ICSI-ANO (n = 50)	ICSI-OATS (n = 100)	p Value
Age de la femme (année), moyenne ± DS	30,34 ± 3,99	29,81 ± 4,62	0,490
IMC de la femme (kg/m²), moyenne ± DS	23,66 ± 3,42	24,06 ± 4,01	0.708
Gestité, moyenne ± DS	0,32 ± 0,74	0.42 ± 0.94	0,580
Parité, moyenne ± DS	0,22 ± 0,51	0.21 ± 0.48	0,981
Infertilité :			0.581
Primaire, n (%)	40 (80)	76 (76)	
Infertilité secondaire, n (%)	10 (20)	24 (24)	
Antécédent d'endométriose, n (%)	3 (6)	5 (5)	1
Antécédent d'infection gynécologique, n (%)	1 (2)	3(3)	1
Insuffisance ovarienne précoce, n (%)	7 (14)	10 (10)	0,466
Syndrome des ovaires polykystiques n (%)	20 (40)	45 (45)	0,560

Tableau I : Caractéristiques cliniques des 150 patientes

Caractéristiques cliniques des patients	ICSI-ANO (n = 50)	ICSI-OATS (n = 100)	p Value
Age de l'homme (année), moyenne ± DS	34,18 ± 5,18	33,25 ± 5,92	0,346
Tabac, n (%)	24 (48)	50(50)	0,817
Cannabis, n (%)	9 (18)	8 (8)	0,069
Antécédent d'infection génito-urinaire, n (%)	9 (18)	11 (11)	0,234
Antécédent de cryptorchidie :			
Unilatérale, n (%)	7 (14)	20 (20)	0,367
Bilatérale, n (%)	16 (32)	19 (19)	0,076
Antécédent de torsion testiculaire :			
Unilatérale, n(%)	5 (10)	3 (3)	0,116
Bilatérale, n (%)	5 (10)	2 (2)	0,041
Antécédent d'hernie inguinale :			
Unilatérale, n(%)	5 (10)	10 (10)	1
Bilatérale, n (%)	1 (2)	2 (2)	1
Antécédent de varicocèle, n (%)	3 (6)	23 (23)	0,011
Testicules hypotrophiques, n (%)	34 (68)	54 (54)	0,101
Caryotype anormal, n (%)	6 (12)	5 (5)	0,121
Klinefelter, n (%)	5 (10)	0 (0)	0,004

Tableau II : Caractéristiques cliniques des 150 patients

Caractéristiques des cycles	ICSI-ANO (n = 50)	ICSI-OATS (n = 100)	p Value
Protocole long : **Agoniste, n (%)** **Antagoniste, n (%)**	 47 (94) 3 (6)	 92 (92) 8 (8)	 0,752 0,752
Jours de traitement, moyenne ± DS	11,76 ± 1,25	11,43 ± 1,31	0,105
FSH : **Urinaire, n (%)** **Recombinante, n (%)**	 8 (16) 42 (84)	 19 (19) 81 (81)	0,652
FSH (UI), moyenne ± DS	2437,68 ± 1008,13	2205,945 ± 782,64	0,118
Taux d'E2 (pg/ml) à l'ovulation, moyenne ± DS	2094,75 ± 858,84	2261,10 ± 1061,79	0,437
Epaisseur de l'endomètre (mm), moyenne ± DS	11,54 ± 2,25	11,15 ± 2,36	0,360
Nombre d'ovocytes ponctionnés, moyenne ± DS	11,62 ± 5,17	11,44 ± 6,57	0,476
Nombre d'ovocytes injectés, moyenne ± DS	7,62 ± 4,35	7,56 ± 4,44	0,764
Taux de fragmentation cellulaire (embryons injectés) : **<10 %, n (%)** **10% - 50%, n (%)**	 22 (35,9) 41 (65,1)	 80 (51,9) 74 (48,1)	0,023
Taux de fécondation, moyenne en % ± DS (nombre de zygotes/nombre d'ovocytes injectés)	39 ± 24,5	49,7 ± 24,6	0,012
Nombre d'embryons obtenus, moyenne ± DS	2,92 ± 2,97	3,72 ± 2,95	0,041
Nombre d'embryons transférés, moyenne ± DS	1,26 ± 0,90	1,54 ± 0,72	0,055
Nombre d'embryons congelés, moyenne ± DS	0,36 ± 1,06	0,56 ± 1,23	0,142
Taux d'implantation, moyenne en % ± DS (nombre de sacs échographiques/nombre d'ovocytes transférés)	25,7 ± 38,4	24,5 ± 34,6	0,953
Grossesses cliniques, n (%)	13 (26)	34 (34)	0,319
Grossesses évolutives, n (%)	9 (18)	27 (27)	0,224
Naissance, n (%)	8 (16)	27 (27)	0,133

Tableau III : Caractéristiques des 150 cycles

RESUME

Contexte : L'objectif de l'étude est de comparer l'issue clinico-biologique des tentatives d'ICSI puis les résultats obstétricaux et périnataux des grossesses selon l'origine du spermatozoïde injecté (éjaculé ou testiculaire) dans des atteintes sévères de la spermatogenèse.

Méthode : Étude comparative, retrospective, observationnelle et monocentrique sur des 150 cycles d'ICSI réalisés entre janvier 2005 et décembre 2013 au CHU de Rouen. Comparaison entre un groupe de 50 premiers cycles d'ICSI de patients atteints d'azoospermie non obstructive (utilisation de spermatozoïdes testiculaires) et un groupe de 100 premiers cycles d'ICSI de patient atteints d'oligo-asthéno-tératospermie extrême (utilisation de spermatozoïdes éjaculés).

Résultats : Le taux de fécondation est significativement plus élevé dans le groupe avec utilisation d'un spermatozoïde éjaculé. De même, les embryons des patients OATS semblent être de meilleure qualité que les patients ANO. Cependant, on ne retrouve pas de différence significative sur le taux d'implantation, de grossesse clinique, de grossesse évolutive et de naissance entre les deux groupes. Concernant les 47 grossesses initiées et les 40 nouveau-nés conçus, on ne trouve pas de différence significative dans le taux de complications obstétricales et de malformations congénitale.

Conclusion : Dans l'ensemble, l'étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant les résultats des cycles d'ICSI, le déroulement des grossesses et l'état de santé des nouveau-nés selon l'origine du spermatozoïde utilisé.

ABSTRACT

Background : The aim of the study was to compare the clinical and biological outcome of attempts at ICSI and obstetric and perinatal outcomes of pregnancies according to the origin of the injected sperm (ejaculated or testicular) in severe damages of spermatogenesis.

Method : Comparative study, retrospective, single-center observational and over 150 ICSI cycles carried out between January 2005 and December 2013 at Rouen University Hospital. Comparing a group of 50 first ICSI cycles of patients with non-obstructive azoospermia (using testicular sperm) and a group of first 100 ICSI cycles patient suffering from extreme oligo-astheno-teratozoospermia (using sperm ejaculated).

Results : The fertilization rate was significantly higher in the group with use of sperm ejaculated. Similarly, embryo OATS patients seem to be better qualities that ANO patients. However, we do not find significant difference in the rate of implantation, clinical pregnancy, evolutive pregnancy and birth between the two groups. About 47 pregnancies initiated and newborns 40 designed, we find no significant difference in the rate of obstetric complications and congenitals malformations.

Conclusion : Overall, the study did not reveal any significant difference in the outcome of ICSI cycles, the pregnancies outcomes and health status of newborns according to the origin of the sperm used.

KEY WORDS : intracytoplasmic sperm injection (ICSI), non-obstructive azoospermia ,testicular sperm extraction (TESE), extreme oligo-astheno-teratozoospermia (OAT), neonatal and pregnancy outcome.