



HAL
open science

Azoospermie et antécédent de cryptorchidie : analyse de la prise en charge andrologique et en assistance médicale à la procréation d'une population de 314 patients

Anaïs Dauvergne

► To cite this version:

Anaïs Dauvergne. Azoospermie et antécédent de cryptorchidie : analyse de la prise en charge andrologique et en assistance médicale à la procréation d'une population de 314 patients. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01345197

HAL Id: dumas-01345197

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01345197>

Submitted on 13 Jul 2016

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.



Année 2016

n°2016-74

**AZOOSPERMIE ET ANTÉCÉDENT DE CRYPTORCHIDIE :
ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE ANDROLOGIQUE ET
EN ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION
D'UNE POPULATION DE 314 PATIENTS**

**THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)**

Spécialité : Gynécologie Médicale

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 29 juin 2016

Par

Anaïs Dauvergne

PRÉSIDENTE DU JURY : Madame le Professeur Rachel Desailoud

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Nicolas Thiounn

Monsieur le Professeur Henri Sevestre

Madame le Docteur Rosalie Cabry-Goubet

Monsieur le Docteur Jean-Marc Rigot

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur Geoffroy Robin

REMERCIEMENTS

À ma Présidente de jury,

Madame le Professeur Rachel Desailoud

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Faculté de Médecine d'Amiens - CHU d'Amiens

Vous me faites l'honneur, Professeur, de présider ce jury de thèse et de juger mon travail ; je vous adresse mes plus sincères salutations et mon plus profond respect. Je vous remercie d'avoir accepté ma proposition de faire partie de mon jury de thèse et d'en accepter la Présidence.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Nicolas Thiounn

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Urologie

Faculté de Médecine de Paris Descartes - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Vous me faites l'honneur, Professeur, de juger ce travail et d'avoir accepté sans hésiter de participer à ce jury de thèse ; veuillez trouver, ici, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Henri Sevestre

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Faculté de Médecine d'Amiens - CHU d'Amiens

Je vous remercie sincèrement, Professeur, de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde considération.

Madame le Docteur Rosalie Cabry-Goubet

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Cytologie et histologie

Faculté de Médecine d'Amiens - CHU d'Amiens

Merci, Rosalie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également pour ton accueil au sein du service de biologie de la reproduction et pour ton investissement pour la gynécologie médicale en Picardie.

Je te souhaite une belle année à venir et de beaux projets à réaliser.

Monsieur le Docteur Jean-Marc Rigot

Praticien Hospitalier

Andrologie

Chef de Service d'Andrologie de l'Hôpital Calmette, CHRU de Lille

Je vous remercie sincèrement, Monsieur Rigot, d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse mais également pour votre accueil dans votre service qui m'a permis, notamment, de découvrir l'andrologie et de réaliser ce travail de thèse. Merci également pour votre écoute et votre disponibilité ; je garderai un excellent souvenir des discussions et débriefings dans le couloir du service.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Geoffroy Robin

Praticien Hospitalier

Gynécologie

Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille

Cher Geoffroy, ce fut un honneur pour moi que tu me confies ce travail et que tu acceptes de l'encadrer. Ce fut également un plaisir de travailler à tes côtés durant mon semestre en inter-CHU. Je te remercie de m'avoir fait partager tes connaissances pour la réalisation de ce travail.

Je t'adresse mon plus profond respect et te souhaite l'épanouissement que tu mérites tant sur le plan personnel que professionnel.

À ma famille, à mes amis, à mes collègues,

À Timothée et Camille, mes deux constantes dans mon équation à 1000 inconnues. Cette année 2016 est symbolique pour nous trois. Déjà dix ans - et un an - que vous m'accompagnez ... Tant de merveilleux moments partagés avec vous, et la perspective de ceux à venir, me comblent de bonheur. Ce travail est autant le vôtre que le mien. Merci pour votre patience et votre soutien au quotidien.

À mes parents. Ma mère, d'abord, mon coach au quotidien. Quelqu'un de très lucide - qui se reconnaîtra - m'a très justement dit un jour « ce n'est pas donné à tout le monde d'avoir une mère comme la tienne ». Cette nouvelle étape dans ma vie m'a permis de m'en rendre compte tous les jours un peu plus. A mon père, aussi qui a su me remotiver et me remettre dans le droit chemin quand j'en avais besoin, toujours de bons conseils dans quel que domaine que ce soit ; et qui a supporté le coaching de ma mère ! Merci à vous pour votre soutien sans faille, passé, présent et à venir !

À ma sœur Léa, la star ! Merci pour ton soutien inconditionnel au fil des années. Tu n'as pas faibli et pourtant, toi aussi, je t'ai mise à rude épreuve. J'espère pouvoir être un jour à la hauteur de tout ce que tu m'as apporté. Je te souhaite de t'épanouir sur les planches et ailleurs. Tu le mérites. Continue de briller comme tu le fais !

À Kro et Sasha, loin des yeux, près du cœur. ¡ Os echo de menos !

À Mamam, une grand-mère avec le cœur sur la main et que ça n'empêche pas de tenir les aiguilles pour tricoter ! Tu es un modèle de force et de courage. Je pense bien fort, aussi, à Jean-Jean qui veille sur toi et sur nous tous.

Aux Ghalinautes - Tich, Azdine, Hédi, Inès -, la team de la joie et de la bonne humeur par excellence. Merci pour votre soutien moral, physique et culinaire !

Aux autres membres de la famille : les Copaux, Garcia et Briquet-Joannic, toujours soucieux de prendre de mes nouvelles.

À Mamie et Papi D., une deuxième famille, rencontrée dès le plus jeune âge.

À Brigitte, Marc, Perrine, Clémence, Marianne et Etienne. Merci de m'avoir accueillie dans votre belle et grande famille et de m'avoir confié Timothée. Brigitte, bravo pour votre combat mené au quotidien.

À Charlotte – et à notre élevage de hamsters - et à toutes ses heures passées ensemble à rire, à pleurer, à se soutenir, à se reconforter, à s'émerveiller, à s'émouvoir, à se conseiller, à relativiser ... une belle définition de l'amitié.

À Camille et Grégoire, nos « chers voisins ». Merci pour ton optimisme et ta bonne humeur, Camille. Grégoire, tu es sur le point d'épouser une chic fille ! Je vous souhaite plein de bonheur à venir.

Aux gynécos méd' d'Amiens : Sophie, Florence S., Clémence V., Caroline M., Pauline, Héloïse, Aurélie, Clémence L., Marion C. et Claire C., ma « dernière » co-interne. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Aux gynécos méd' d'ailleurs : Tiphaine, Juliette et Blandine.

À Monsieur le Professeur Merviel, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, ancien coordonnateur du DES de gynécologie médicale à Amiens. Ce fut un plaisir et un réel enrichissement de travailler à vos côtés. Merci pour votre investissement pour la gynécologie médicale en Picardie.

À Monsieur le Professeur Copin, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Chef du service de Médecine et Biologie de la Reproduction et Cytogénétique du CHU d'Amiens, Vice-Doyen de la Faculté de Médecine d'Amiens, Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques. Merci pour votre accueil au sein de votre service, pour vos encouragements et votre bonne humeur.

À Monsieur le Professeur Dewailly, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Chef du service de Gynécologie Endocrinienne et Médecine de la Reproduction à l'hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille et au Docteur Anne-Laure Barbotin. Merci pour votre aide à la réalisation de ce travail.

Aux équipes du laboratoire d'AMP d'Amiens : Emmanuelle, Mélyne, Frédéric Barbier, Naïma, Aviva Devaux, Moncef Benkhalifa, Elodie, Séverine, Ingrid, Florence W., David, Catherine, Fabienne, Florence L., Caroline G., Diane, Dany et Marie.

À l'équipe de la maternité d'Abbeville. Madame Deswarte, Sophie, Isabelle, Emmanuel et Carole et aux supers sages-femmes et équipes para-médicales qui vous entourent ! Merci de m'avoir accueillie de manière si bienveillante !

À l'équipe de la maternité de Senlis.

À l'équipe de la maternité de Saint-Quentin.

À l'équipe de la maternité de Compiègne et particulièrement à Stéphanie Plaza ainsi qu'à mes co-internes Anaïs L., Julia et Emma.

À la « team andro » de l'hôpital Calmette, à Lille. Sarah, Rachel, Valentine, Boris, mes co-internes. Julie, François, Margot, Anne-Marie, Isabelle, Annie et Frédérique. Merci de votre accueil pour ces quelques mois dans le nord. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

SOMMAIRE

LISTE DES ABBRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	14
MATÉRIEL ET MÉTHODE	16
Description de la population étudiée	16
Bilan andrologique	16
Extraction chirurgicale des spermatozoïdes	18
Traitement biologique du prélèvement chirurgical	20
Étude histo-fonctionnelle du testicule	21
Prise en charge féminine : stimulation ovarienne et ponction ovocytaire	22
ICSI et transfert embryonnaire	22
Statistiques.....	24
RÉSULTATS	25
Paramètres masculins	25
a. Azoospermie et antécédents de cryptorchidie : caractéristiques phénotypiques	25
b. Facteurs prédictifs au sein du groupe de patients présentant un profil d'azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie.....	31
Tentatives d'ICSI.....	42
a. Caractéristiques des conjointes.....	42
b. Résultats des cycles d'ICSI	43
c. Résultats cliniques	44
DISCUSSION	46
CONCLUSION	61
ANNEXES	62
BIBLIOGRAPHIE	68

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ABCD : Agénésie Bilatérale des Canaux
Déférents

AMH : Hormone Anti-Müllerienne

AMP : Assistance Médicale à la
Procréation

AZF : Azoospermia Factor

ANO : Azoospermie Non Obstructive

AO : Azoospermie Obstructive

BT : Biopsie Testiculaire

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane
conductance Regulator

FIV : Fécondation in vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

hCG : Human Chorionic Gonadotropin

HMG : Human Menopausal Gonadotropin

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

MESA : Microsurgical Epididymal Sperm
Aspiration

NA : Non Applicable

NS : Non Significatif

PEC : Prise en Charge

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

TEF : Transfert d'Embryon Frais

TESE : Testicular Sperm Extraction

TGNS : Tumeur Germinale Non
Séminomateuse

TSHus : Thyroid Stimulating Hormon
ultrasensible

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience
Humaine

WHO : World Health Organization

INTRODUCTION

Le terme cryptorchidie vient du grec : crypto signifie caché et orkhidion signifie testicule. La cryptorchidie touche 3 à 4% des enfants nés à terme (1). Elle peut être unilatérale ou bilatérale.

Les facteurs responsables de la cryptorchidie demeurent encore mal connus mais plusieurs hypothèses peuvent être avancées. La cryptorchidie pourrait être expliquée par des perturbations au niveau hormonal (anomalie de la « mini-puberté ») ou génétique ou s'inclure dans le cadre de syndromes polymalformatifs (2–4). L'hypothèse la plus récente serait que la cryptorchidie s'intégrerait dans le syndrome des dysgénésies testiculaires avec une anomalie du développement testiculaire primitive (hypothèse de Skakkebaek) (5). Cette anomalie résulterait de l'impact de facteurs environnementaux (perturbateurs endocriniens) et facteurs génétiques sur les différents contingents cellulaires du testicule - cellules de leydig, cellules de sertoli - ainsi que sur les cellules germinales (6).

En cas d'absence de descente testiculaire spontanée au bout de 6 mois - il est rare que cela survienne après (7) - , les actuelles recommandations internationales - le consensus nordique, l'association européenne d'urologie et l'association américaine d'urologie - suggèrent la réalisation d'une prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie par voie chirurgicale aux alentours de un an (8–10). En France, l'Association Française d'Urologie préconise la réalisation d'une orchidopexie seulement vers l'âge d'un an (11). En effet, la migration spontanée durant la première année de vie surviendrait dans 80% des cas environ (12). Une alternative au traitement chirurgical est la réalisation d'un traitement médical par hormonothérapie par hCG.

Outre les problématiques liées aux pathologies testiculaires malignes et au risque de torsion dont le diagnostic est moins aisé en cas de testicule non descendu, la complication majeure liée aux antécédents de cryptorchidie est représentée par l'infertilité.

En effet, les patients avec antécédent de cryptorchidie représentent 10% de la population d'hommes consultant pour une infertilité. Parmi les patients ayant un antécédent de cryptorchidie, 20% présentent une azoospermie. Par ailleurs, un antécédent de cryptorchidie est retrouvé chez 20% des patients présentant une azoospermie (13). Dans la population générale, la bilatéralité de la cryptorchidie serait associée à des problèmes de fertilité plus fréquents. En effet, 9% des hommes avec un antécédent de cryptorchidie unilatérale peuvent présenter des troubles de la fertilité alors qu'on peut observer ce phénomène chez environ la moitié des hommes avec un antécédent de cryptorchidie bilatérale) (14).

L'azoospermie est définie par les critères de l'OMS, comme étant une absence de spermatozoïdes, au sein de l'éjaculat, après centrifugation, sur deux prélèvements successifs espacés d'au moins 3 mois (15). Deux types d'azoospermie sont décrits : azoospermie non obstructive (défaut de production testiculaire) et azoospermie obstructive (obstacle sur les voies séminales). Elles se différencient de part la clinique, les dosages hormonaux, les paramètres spermatiques, échographiques, génétiques et histologiques. Parmi les patients azoospermiques, 60% présenteraient une ANO et 40% une AO (16,17).

Pour les patients présentant une azoospermie et désirant procréer, il est alors nécessaire de passer par l'aide médicale à la procréation et à la fécondation in vitro avec ICSI, après avoir procédé à un recueil chirurgical de spermatozoïdes par les techniques de MESA, TESE, et plus récemment, micro-TESE. La première naissance par ICSI a été publiée en 1992 (18) ; c'est dès l'année suivante que des spermatozoïdes épидидymaires puis testiculaires seront utilisés avec succès en ICSI (19).

L'azoospermie non obstructive touche 1% de la population masculine (20) et 10 à 20% des hommes consultant pour infertilité (16,21). Outre la cryptorchidie, d'autres facteurs peuvent être responsables d'azoospermie non obstructive comme les anomalies chromosomiques (syndrome de Klinefelter, microdélétion sur le bras long du chromosome Y), la présence d'une varicocèle, les antécédents de traitements gonodotoxiques par radio-chimiothérapie, les traumatismes, les torsions testiculaires, les hypogonadismes hypogonadotropes. Cette dernière étiologie est de relativement bon pronostic puisqu'elle relève d'un traitement médical pouvant suffire à restaurer en lui-même la spermatogenèse.

Dans notre étude, nous allons étudier l'influence de l'antécédent de cryptorchidie sur la prise en charge andrologique de patients présentant une azoospermie. Dans un premier temps, nous dresserons les caractéristiques phénotypiques de notre population ; puis nous étudierons les facteurs prédictifs de l'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes. Enfin, nous analyserons, les issues des tentatives d'ICSI réalisées avec les spermatozoïdes extraits chirurgicalement au sein de notre population de patients avec antécédent de cryptorchidie et présentant une azoospermie non obstructive.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Description de la population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au sein du service d'Andrologie du Docteur Rigot, à l'hôpital Calmette, au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille.

Les patients étaient adressés dans ce service, après avoir consulté initialement dans un centre d'AMP de la région (Hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille, Polyclinique du Bois à Lille, Centre Hospitalier de Lens, Polyclinique du Parc à Saint-Saulve), afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge andrologique diagnostique et thérapeutique devant la découverte d'une azoospermie.

La population de notre étude est composée de 314 patients azoospermiques avec antécédent de cryptorchidie ayant bénéficié d'un bilan andrologique puis d'une extraction chirurgicale de spermatozoïdes, dans le service du Dr Rigot, entre Janvier 1995 et Décembre 2014, a des fins d'utilisation ultérieure en ICSI.

Bilan andrologique

Chacun des patients inclus dans notre étude a bénéficié d'un bilan exhaustif, standardisé (22).

Le bilan clinique réalisé par un andrologue consistait en :

- Interrogatoire à la recherche de facteurs de risque d'azoospermie (tabagisme, antécédent de chirurgie inguinale ou pelvienne, de cancer et de traitements gonadotoxiques, de traumatisme ou de torsion testiculaire, d'infection uro-génitale, d'exposition à des toxiques, chaleur ou rayons, antécédent d'infections respiratoires, antécédents familiaux d'infertilité) et précisant l'âge et les modalités d'abaissement du ou des testicule(s) cryptorchide(s)
- Évaluation du degré d'androgénisation (pilosité, musculature)
- Palpation mammaire (recherche de gynécomastie, d'écoulement mammaire anormal)
- Palpation testiculaire (taille, trophicité testiculaire, nodule, varicocèle)
- Palpation des voies séminales (absence/présence, dilatation)
- Recherche de hernie inguinale

Le bilan paraclinique consistait en la réalisation des examens suivants :

- Bilan spermiologique exhaustif comprenant spermogrammes répétés, spermoculture et biochimie séminale. Ces examens étaient réalisés au sein du laboratoire de spermiologie de l'hôpital Calmette au CHRU de Lille. L'azoospermie était confirmée quand on ne retrouvait aucun spermatozoïde, après examen du culot de centrifugation, sur au moins deux spermogrammes réalisés à au moins 3 mois d'intervalle, selon les normes de l'OMS de 2010 (15).
- Échographie testiculaire avec étude de la dimension et de l'échostructure des testicules (recherche de nodules et de microcalcifications), recherche de varicocèle, étude des structures épидидymaires et des enveloppes testiculaires. Cet examen était réalisé dans le service de Radiologie de l'hôpital Huriez au CHRU de Lille. Il pouvait être complété par une échographie par voie endo-rectale afin d'étudier de manière rapprochée le carrefour vésiculo-prostato-déférentiel en cas de suspicion clinique et/ou paraclinique d'atteinte des voies excrétrices profondes.
- Bilan hormonal :
 - o Exploration des fonctions sertoliennes par les dosages de FSH (Chemiluminescence Immuno Assay) et d'inhibine B (technique ELISA).
 - o Exploration de la fonction leydigienne par un dosage de la testostérone totale (Chemiluminescence Immuno Assay) entre 8h et 9h du matin. En cas de valeur basse de la testostérone, un second dosage devait être réalisé à distance et dans les mêmes conditions pour confirmer le diagnostic d'hypogonadisme.
- Bilan génétique :
 - o Caryotype constitutionnel en résolution standard (sur lymphocytes).
 - o Recherche de microdélétions AZF sur le bras long du chromosome Y (systématique dans le service depuis 2001).
 - o Étude moléculaire du gène CFTR (en cas d'anomalies des voies séminales).
- Bilan sérologique : la recherche d'une atteinte par VIH, VHB, VHC, syphilis est obligatoire avant toute prise en charge en AMP en France.

Au terme du bilan clinique et paraclinique, les patients étaient classés, en fonction du profil d'azoospermie, dans 2 groupes :

- Profil d'azoospermie obstructive (sans ou avec absence bilatérale des canaux déférents)
- Profil d'azoospermie non obstructive

Un arbre diagnostique a été proposé afin d'orienter la conduite diagnostique en cas d'azoospermie en fonction des résultats des différents examens (23) :

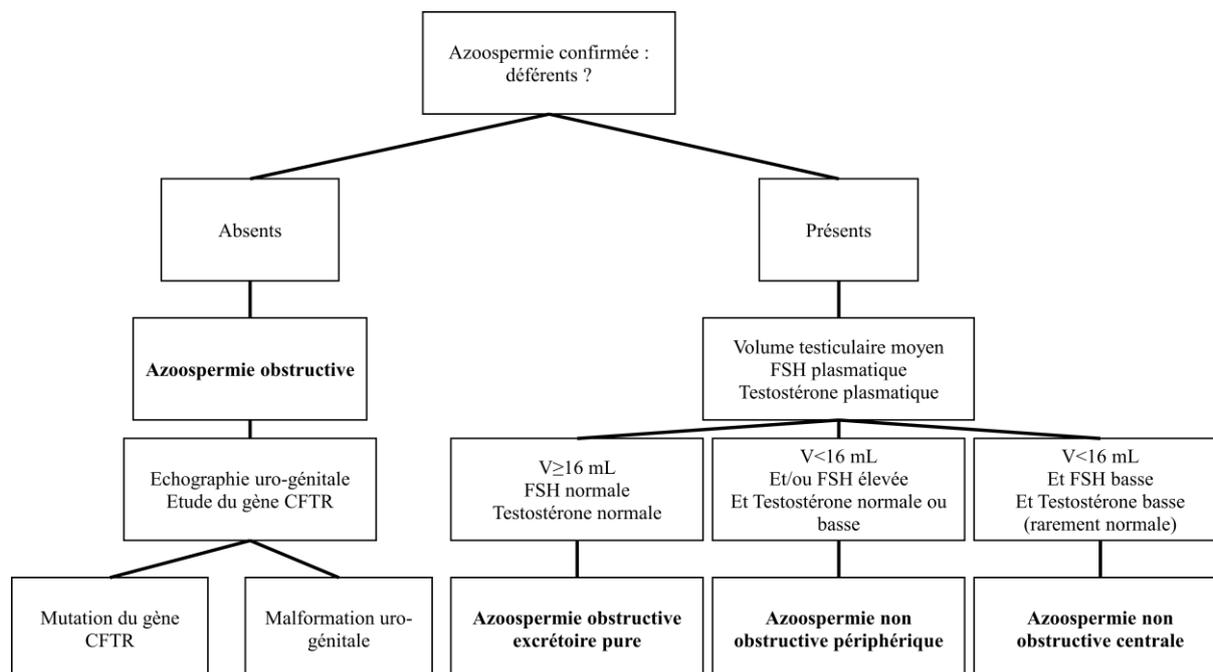


Figure 1 : Conduite diagnostique en cas d'azoospermie en fonction des résultats des différents examens.

Extraction chirurgicale des spermatozoïdes

Tous les patients ont bénéficié d'un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes. Il s'agissait d'une prise en charge chirurgicale selon une technique standardisée. Cette prise en charge n'était envisageable que si une équipe d'AMP avait validé la possible réalisation de FIV-ICSI au sein du couple, après, notamment, vérification des paramètres féminins. Le geste se déroulait au bloc opératoire, sous anesthésie générale dans la majorité des cas. Selon les étiologies de l'azoospermie, plusieurs méthodes, pouvant être réalisées dans un même temps opératoire, pouvaient être proposées :

- MESA :

Cette technique était utilisée en cas de paramètres en faveur d'une azoospermie obstructive. Le prélèvement était unilatéral dans la majorité des cas. L'abord était scrotal, direct, sans extériorisation systématique du testicule. Les différents plans étaient ouverts un à un et la tête épидидymaire était exposée. Une incision de quelques millimètres y était réalisée. Le fluide épидидymaire qui en était extrait était délicatement aspiré à l'aide d'une seringue de 1 mL contenant un milieu de conservation. Plusieurs aspirations consécutives étaient réalisées. Le prélèvement était systématiquement étudié en per-opératoire, ce qui imposait la présence du biologiste lors du prélèvement. L'examen extemporané permettait d'affirmer ou non la

présence de spermatozoïdes en son sein. En cas d'absence de spermatozoïdes ou de qualité jugée insuffisante, une biopsie testiculaire complémentaire (TESE) était alors envisagée. Les différents plans étaient ensuite suturés et un pansement compressif était mis en place.

▪ TESE :

Cette technique était utilisée en cas de paramètres en faveur d'une azoospermie non obstructive ou en cas d'échec de MESA.

Un prélèvement bilatéral était réalisé dans la majorité des cas. Il était seulement unilatéral quand il existait des anomalies parenchymateuses (nodules, plages hypo-échogènes...) sur le testicule controlatéral ; cela afin de ne pas gêner la surveillance échographique ultérieure.

Dans un premier temps, une incision scrotale d'environ 1 cm était réalisée. Puis, le chirurgien procédait à l'incision et à l'hémostase de la vaginale, puis à l'ouverture de l'albuginée, et enfin, à l'extraction de la pulpe testiculaire aux ciseaux, favorisée par une pression soutenue au niveau du testicule.

Le prélèvement était ensuite fragmenté : la majeure partie était adressée au laboratoire de Biologie de la Reproduction. Un petit fragment était systématiquement adressé en anatomopathologie. Un autre était utilisé pour l'étude histo-fonctionnelle du parenchyme testiculaire. Les différents plans étaient ensuite suturés et un pansement compressif était mis en place.

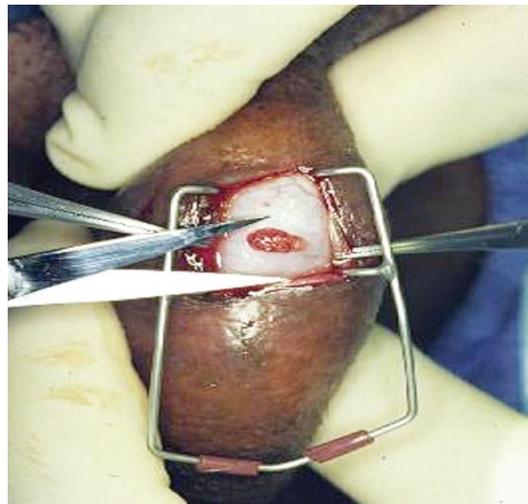


Photo 1 : TESE : extraction de la pulpe testiculaire aux ciseaux, d'après (24).

Traitement biologique du prélèvement chirurgical

Le recueil, qu'il soit d'origine épидидymaire ou testiculaire, était pris en charge au laboratoire de Biologie de la Reproduction de Jeanne de Flandre ou au Laboratoire Biolille, selon le lieu de prise en charge ultérieure des couples.

Jusqu'à 2004, l'utilisation des spermatozoïdes pouvait se faire de manière synchrone. Cela signifie que leur utilisation était immédiate, impliquant que la stimulation de la conjointe ait débuté dans les semaines précédant le prélèvement testiculaire afin que la ponction ovocytaire et le prélèvement testiculaire aient lieu le même jour.

La cryoconservation des spermatozoïdes n'influençant pas les issues de FIV-ICSI (25) et dans un souci de simplification logistique pour les équipes médicales et biologiques et afin d'éviter toute stimulation et ponction ovocytaire inutiles chez la conjointe en cas de prélèvement testiculaire négatif, la prise en charge en synchrone a été abandonnée à partir de 2004. Les spermatozoïdes extraits étaient donc systématiquement cryopréservés.

Le prélèvement testiculaire était initialement pesé puis placé au sein d'une goutte de milieu de culture où il était dilacéré à l'aide de deux scalpels. Puis, le produit de dilacération était aspiré à l'aide d'une pipette de 1 mL et était transféré dans un tube stérile de 2 mL (tube Eppendorf®). Ensuite, des mouvements rotatifs par agitation manuelle étaient réalisés à l'aide d'une aiguille intra-musculaire permettant l'extraction des cellules germinales présentes dans les tubes séminifères. La pulpe restait ainsi attachée à l'aiguille et les cellules se retrouvaient dans le milieu de culture. Quelques gouttes de la préparation ainsi obtenue étaient observées au microscope inversé en contraste de phase, équipé d'une platine chauffante. Si des spermatozoïdes étaient retrouvés, on évaluait leurs numération, vitalité et mobilité et le reste de la préparation était mélangé à un cryoprotecteur et était congelé dans des paillettes haute sécurité dans des cuves d'azote liquide à -196°C (23).

En ce qui concerne les prélèvements épидидymaires, le principe était similaire. Les numération, vitalité et mobilité des spermatozoïdes étaient directement étudiées et les paillettes haute sécurité étaient réalisées et cryopréservées selon les mêmes méthodes que celles des prélèvements testiculaires.

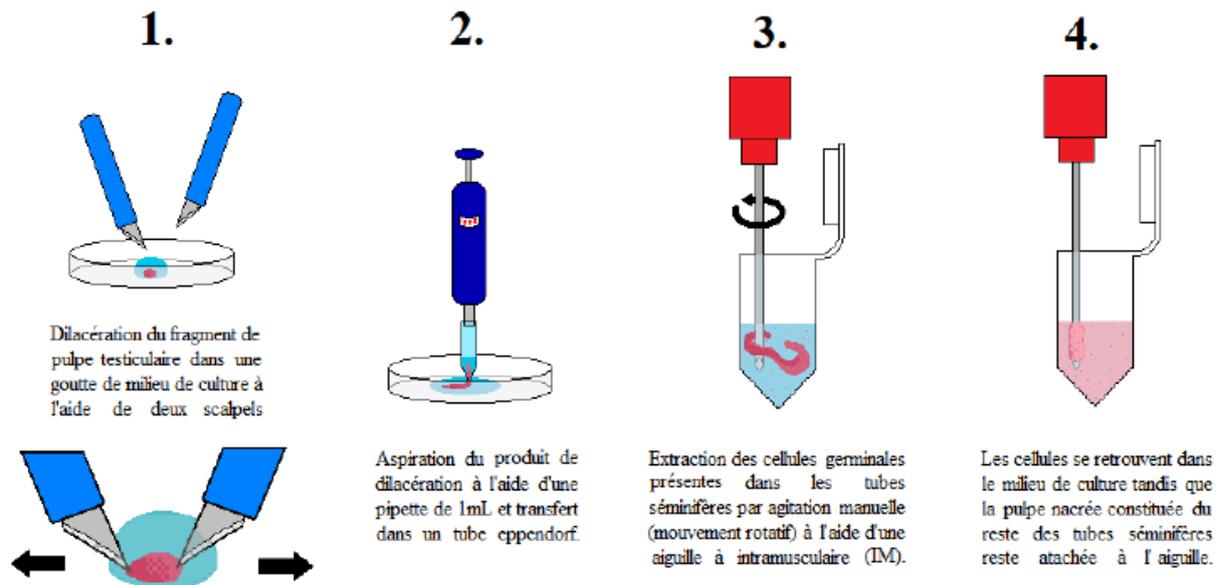


Figure 2 : Traitement de la pulpe testiculaire, extraite par TESE, au laboratoire de Biologie de la Reproduction, d'après (23).

Étude histo-fonctionnelle du testicule

Une étude histo-fonctionnelle du prélèvement de pulpe testiculaire était systématiquement réalisée. Elle permettait de définir 4 groupes (23,26) :

- Spermatogenèse normale ou subnormale : spermatogenèse complète, tubes séminifères bien organisés.
- Hypospermatogenèse : spermatogenèse complète mais activité diminuée voire focalisée.
- Blocage (ou arrêt) de maturation : spermatogenèse incomplète avec arrêt de la méiose par les cellules germinales, toutes bloquées à un stade identique.
- SCOS : Sertoli Cells Only Syndrom : aplasie de la lignée germinale, cellules de Sertoli plus ou moins bien organisées en tubes séminifères mais absence de cellules de la lignée germinale.

Cette étude n'était pas réalisée en cas de MESA isolée puisque seul le fluide épидидymaire était aspiré.

Prise en charge féminine : stimulation ovarienne et ponction ovocytaire

La population de notre étude pouvait être suivie au sein du service de Médecine de la Reproduction de l'hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille, à la Polyclinique du Bois à Lille ou au sein de la Polyclinique du Parc à Saint-Saulve.

Initialement, les conjointes bénéficiaient d'un bilan comportant un bilan hormonal réalisé entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle (œstradiol, FSH, LH, AMH -à partir de 2005-, éventuellement couplé à un dosage de la testostérone totale, de la delta4-androstènedione, de la 17-hydroxyprogestérone, de prolactine et de la TSHus en cas de troubles de cycle et/ou d'hyperandrogénie) et d'une échographie pelvienne entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle afin de procéder au compte folliculaire antral et ainsi évaluer la réserve ovarienne.

Les patientes ont bénéficié d'un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée associant une désensibilisation de l'axe hypophysaire par un agoniste ou un antagoniste de la GnRH et une stimulation ovarienne quotidienne par des gonadotrophines (FSH recombinante ou urinaire ou HMG) dont la dose était fonction de l'âge, de l'AMH, du compte des follicules antraux et des réponses aux éventuelles tentatives précédentes.

Elles bénéficiaient d'un monitoring hormonal (LH et œstradiol) et échographique pluri-hebdomadaire jusqu'à obtention d'une réponse optimale (au moins 3 follicules >17 mm) aboutissant au déclenchement de l'ovulation par une injection sous-cutanée d'hCG recombinante. La ponction ovocytaire était réalisée 36 heures après, au bloc opératoire, sous écho-guidage.

Les ovocytes recueillis lors de la ponction étaient immédiatement placés dans une étuve à 37°C et acheminés au laboratoire de Biologie de la Reproduction.

Un soutien de la phase lutéale était mis en place dès le soir de la ponction ovocytaire par administration de progestérone naturelle, par voie vaginale, 200 mg, trois fois par jour, jusqu'à la réalisation du test de grossesse.

ICSI et transfert embryonnaire

Les prélèvements ovocytaires étaient étudiés au microscope et chaque complexe cumulo-ovocytaire (CCO) non lysé était transféré dans une boîte de culture après rinçage afin de subir l'étape de la décoronisation (par action chimique à l'aide de bains successifs de hyaluronidase puis rinçage et par action mécanique à l'aide de micropipetages par *stripper*). Cela permettait d'isoler les ovocytes matures (métaphase II) qui pouvaient être injectés. En fonction du

nombre d'ovocytes obtenus, une ou plusieurs paillettes de spermatozoïdes étaient décongelées. Le choix du spermatozoïde à injecter se faisait selon sa morphologie et sa vitalité. La vitalité était estimée sur la mobilité. En cas d'immobilité, un test hypo-osmotique (hypo osmotic swelling test) était réalisé. Le spermatozoïde à injecter était ensuite immobilisé par un choc au niveau du flagelle, ce qui permettait également de le capaciter. Puis le spermatozoïde était aspiré à l'aide d'une pipette d'injection et était par la suite introduit dans le cytoplasme de l'ovocyte. Enfin, l'ensemble était placé dans un incubateur à 37°C pendant une durée d'environ 18 heures.

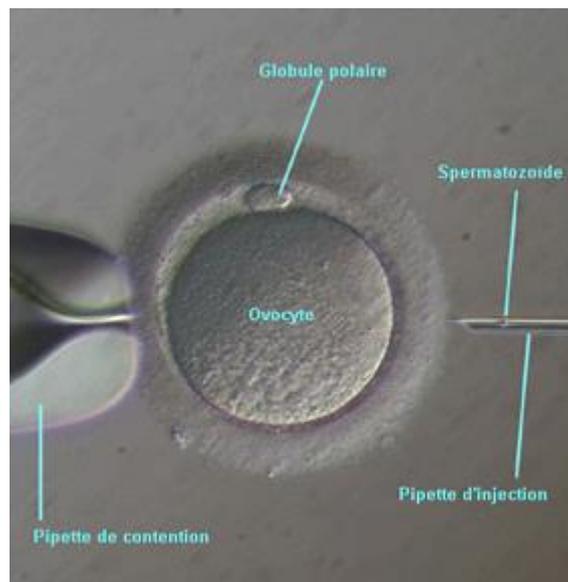


Photo 2 : Déroulement de la micro-injection ovocytaire d'un spermatozoïde (ICSI).

Le lendemain, on recherchait les signes cytologiques de fécondation marqués par la présence de 2 pronucléi et 2 globules polaires définissant le stade de zygote. Cela permettait de définir le taux de fécondation (=nombre de zygotes/nombre d'ovocytes micro-injectés).

La cinétique de division était ensuite évaluée environ 25 heures après la fécondation afin de rechercher le clivage précoce. Au deuxième et/ou au troisième jour, on réalisait le typage embryonnaire en évaluant la qualité embryonnaire en analysant le nombre et la taille des blastomères, ainsi que le taux de fragmentation. Parfois, la culture embryonnaire pouvait être poussée jusqu'au cinquième ou sixième jour après la fécondation, jusqu'au stade blastocyste.

Le nombre d'embryons à transférer était déterminé à l'avance par le clinicien en accord avec le couple selon les paramètres féminins et le rang de la tentative. Il pouvait être adapté le jour du transfert en fonction de la quantité et de la qualité de la cohorte embryonnaire.

Les embryons surnuméraires étaient cryopréservés en vue d'une éventuelle utilisation ultérieure, en fonction de leur qualité.

Le transfert embryonnaire intra-utérin était réalisé à J2 ou J3, par le gynécologue, à l'aide d'un cathéter souple type Ellios®. Une hystérométrie et un test de transfert avaient été réalisés antérieurement en consultation. La patiente était installée en position gynécologique et un spéculum était mis en place. Les embryons étaient déposés à environ 1,5 cm du fond de la cavité utérine. Un contrôle du cathéter au microscope était systématiquement réalisé après le transfert pour s'assurer de la vacuité de ce dernier.

Un test de grossesse était réalisé 14 jours après la ponction par dosage d'hCG plasmatique et une échographie était programmée afin de confirmer la présence d'une grossesse évolutive.

La grossesse clinique était définie par la visualisation d'un sac intra- ou extra-utérin à l'échographie. La grossesse évolutive était définie par une évolution favorable de la grossesse au-delà de 12 semaines d'aménorrhée.

Statistiques

Nous avons réalisé les analyses statistiques à l'aide du logiciel biostatgv (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>).

Les données qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les données quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane [5^{ème}-95^{ème} percentiles] et/ou moyennes (\pm écarts-types).

Pour comparer les variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Chi-2. Quand les effectifs attendus étaient inférieurs à 5, les conditions du test du Chi-2 n'étant pas remplies, nous avons utilisé le test exact de Fisher. Concernant les variables quantitatives, nous avons eu recours au test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les différences étaient considérées comme étant statistiquement significatives quand $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Paramètres masculins

a. Azoospermie et antécédents de cryptorchidie : caractéristiques phénotypiques

i. Présentation globale des patients présentant une azoospermie avec antécédent de cryptorchidie

Entre Janvier 1995 et Décembre 2014, 314 patients azoospermes avec antécédent de cryptorchidie ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale en vue d'une extraction de spermatozoïdes et d'une prise en charge ultérieure en ICSI, au sein du service d'Andrologie du Docteur Rigot, à l'hôpital Calmette, au CHRU de Lille. Parmi eux, 45 patients présentaient un profil d'azoospermie obstructive et 269 patients présentaient un profil d'azoospermie non obstructive.

L'âge médian de ces patients à la prise en charge chirurgicale pour extraction de spermatozoïdes était de 31 ans [25-42]. L'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie était de 9 ans [4-18,2]. 21 patients ont bénéficié d'un abaissement testiculaire chirurgical dans l'enfance (âge non précisé), 11 patients ont bénéficié d'un abaissement testiculaire chirurgical dans le même temps que l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes et l'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie était inconnu chez 24 patients.

39,5% de cette population (n=124) consommait du tabac ; alors que 59,6% (n=187) n'en consommait pas. Les données étaient inconnues chez 1% des patients (n=3).

Concernant le traitement de la cryptorchidie, 89,5% des patients (n=281) ont été traités de manière chirurgicale exclusive, alors que 5,7% (n=18) n'ont bénéficié que du traitement médicamenteux par hCG. 1,3% des patients (n=4) a bénéficié du traitement médicamenteux par hCG puis du traitement chirurgical. 3,5% des patients (n=11) n'ont bénéficié d'aucun traitement.

Le taux médian de FSH était de 18,1 UI/L [3,2-50,7]. Le taux médian d'inhibine B était de 46,5 pg/mL [14-172,6]. Concernant l'inhibine B, elle était indosable chez 27,1% des patients (n=85) et non connue chez 18,8% d'entre eux (n=59). Le taux médian de testostérone était de 4 ng/mL [2,2-7,5].

Le volume testiculaire médian était de 8 mL [3,3-17].

À l'échographie, des nodules testiculaires ont été constatés chez 18,2% des patients (n=57) et des microlithiases chez 14% d'entre eux (n=44).

Le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes était de 65,3% (n=205). Le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes utilisables en ICSI était de 61,8% (n=194).

Sur le plan histologique au niveau du prélèvement testiculaire, 42,7% des patients (n=134) présentaient une aplasie, 44,3% (n=139) une hypospermatogénèse, 4,8% (n=15) un blocage de maturation. 3,5% des prélèvements (n=11) étaient normaux. 4,8% des patients (n=15) n'ont pas bénéficié d'analyse histologique.

La figure ci-dessous décrit la répartition des patients en fonction du caractère uni- ou bilatéral de la cryptorchidie et du profil obstructif ou non obstructif de l'azoospermie.

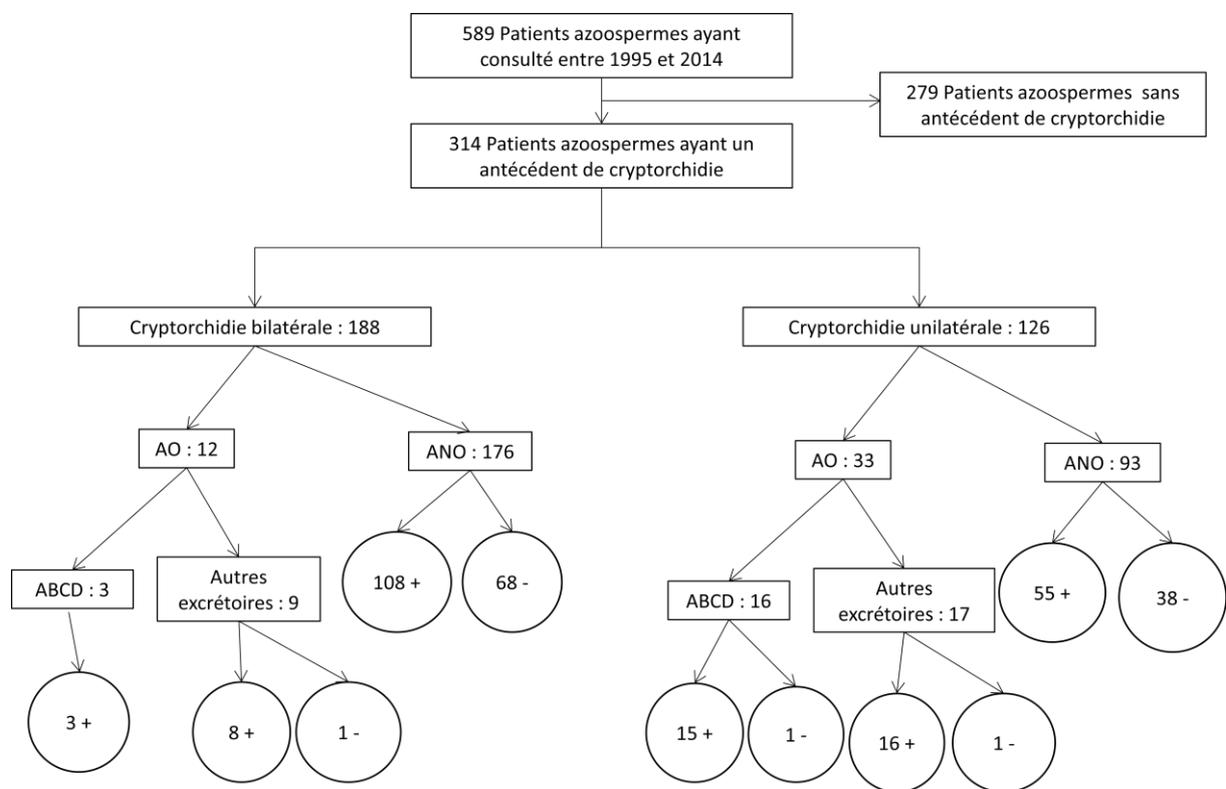


Figure 3 : Répartition des patients et issues des prélèvements testiculaires ou épидидymaires en fonction du caractère uni- ou bilatéral de la cryptorchidie et du profil obstructif ou non obstructif de l'azoospermie.

ii. Présentation en fonction du profil de l'azoospermie

Au sein de notre population de 314 patients azoospermes avec un antécédent de cryptorchidie, 269 patients présentaient un profil d'azoospermie non obstructive et 45 patients présentaient un profil d'azoospermie obstructive. Leurs caractéristiques phénotypiques sont présentées dans le tableau suivant :

Antécédent de cryptorchidie		Azoospermie non obstructive	Azoospermie obstructive	Total
Effectif (% effectif global)		269 (85,7%)	45 (14,3%)	314 (100%)
Âge médian à la prise en charge andrologique (ans)		31 [25-42]	31 [25-37,8]	31 [25-42]
Âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (ans)		9 [4-19]	10 [3,8-15,4]	9 [4-18,2]
Effectif consommant du tabac		38,7% (n=104)	44,4% (n=20)	39,5% (n=124)
Cryptorchidie bilatérale		65,4% (n=176)	26,7% (n=12)	59,9% (n=188)
Cryptorchidie unilatérale		34,6% (n=93)	73,3% (n=33)	40,1% (n=126)
Effectif ayant bénéficié d'un traitement chirurgical		88,8% (n=239)	93,3% (n=42)	89,5% (n=281)
Effectif ayant bénéficié d'un traitement médical		5,6% (n=15)	6,7% (n=3)	5,7% (n=18)
Effectif ayant bénéficié d'un traitement médical puis chirurgical		1,5% (n=4)	0% (n=0)	1,3% (n=4)
Effectif ayant bénéficié d'aucun traitement		4,1% (n=11)	0% (n=0)	3,5% (n=11)
FSH plasmatique (UI/L)		21,3 [5,6-53]	5,3 [2,1-14,1]	18,1 [3,2-50,7]
Effectif ayant un taux d'inhibine B indosable		31,6% (n=85)	0% (n=0)	27,1% (n=85)
Inhibine B plasmatique (pg/mL)		37 [14-150,5]	109 [30,4-223,6]	46,5 [14-172,6]
Testostérone plasmatique (ng/mL)		3,9 [2,1-7,1]	4,5 [2,5-7,9]	4 [2,2-7,5]
Volume testiculaire médian (mL)		7,5 [2,8-14,4]	15,5 [6,9-20,2]	8 [3,3-17]
Anomalies du parenchyme testiculaire	Nodules testiculaires	20,8% (n=56)	2,2% (n=1)	18,2% (n=57)
	Microlithiases	14,9% (n=40)	8,9% (n=4)	14% (n=44)
Histologie testiculaire	Aplasie germinale/SCO	48,7% (n=131)	6,7% (n=3)	42,4% (n=133)
	Hypospermatogenèse	46,1% (n=124)	33,3% (n=15)	44,3% (n=139)
	Blocage de maturation	5,2% (n=14)	2,2% (n=1)	4,8% (n=15)
	Normale	0% (n=0)	24,4% (n=11)	3,5% (n=11)
	Absence d'histologie (MESA seule)	0% (n=0)	33,3% (n=15)	4,8% (n=15)

Antécédent de cryptorchidie	Azoospermie non obstructive	Azoospermie obstructive	Total
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes	60,6% (n=163)	93,3% (n=42)	65,3% (n=205)
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI	56,5% (n=152)	93,3% (n=42)	61,8% (n=194)
Nombres de pailles autoconservées/patient (quand BT+)	4 [1-10]	8 [4-12]	5,3 [1,1-12]
Nombres de pailles autoconservées/patient (tous patients confondus)	2 [0-8]	8 [0,4-12]	3,4 [0-10,4]

Tableau 1 : Phénotype andrologique et taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes en fonction du type d'azoospermie. Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

iii. Présentation des patients présentant une azoospermie obstructive et antécédent de cryptorchidie

Quarante-cinq patients ayant un antécédent de cryptorchidie présentaient un profil d'azoospermie obstructive (soit 14,3% de la population initiale de patients avec antécédent de cryptorchidie).

Parmi ces 45 patients, 21 présentaient une absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) et 24 présentaient une azoospermie obstructive excrétoire sans ABCD.

Parmi les patients ayant un profil d'azoospermie obstructive avec ABCD, 52,4% présentaient des anomalies du gène CFTR (n=11), 23,9% présentaient des anomalies de l'appareil uro-génital (à type d'agénésie rénale) (n=5). Aucune étiologie n'a été retrouvée chez 42,9% d'entre eux (n=9).

Parmi les patients ayant un profil d'azoospermie obstructive sans ABCD, 4,2% étaient porteur de kyste au niveau des canaux éjaculateurs de manière isolée (n=1), 4,2% présentaient une agénésie rénale droite associée à un kyste au niveau des canaux éjaculateurs (n=1) et 4,2% avaient un antécédent d'épididymite (n=1). Aucune étiologie n'a été retrouvée chez 8,3% d'entre eux (n=2).

L'âge médian à la prise en charge andrologique était de 31 ans [25-37,8]. L'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie était de 10 ans [3,8-15,4].

La cryptorchidie était bilatérale chez 26,7% des patients (n=12) et unilatérale chez 73,3% des patients (n=33).

Concernant la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie, la majorité des patients présentant une azoospermie obstructive a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale exclusive (n=42, soit 93,3%). Seulement 6,7% des patients (n=3) présentant une azoospermie obstructive ont bénéficié d'un traitement médical par hCG seul.

Les caractéristiques phénotypiques de cette population sont résumées dans le Tableau 1.

Le taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes était de 93,3% (n=42). Tous les prélèvements positifs étaient utilisables en ICSI. 6,7% des patients n'ont pas eu d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes (n=3). Parmi ces derniers, le volume testiculaire moyen était normal, tout comme les dosages de FSH et de testostérone. En ce qui concerne le taux d'inhibine B, il était normal chez 66,7% d'entre eux (n=2) ; elle n'avait pas été dosée pour le patient restant. Tous les patients présentaient un caryotype normal. Concernant l'histologie des prélèvements testiculaires, 66,7% des patients (n=2) présentaient une aplasie des cellules germinales et 33,3% d'entre eux (n=1), un blocage de maturation. Enfin, l'échographie retrouvait une hypoplasie épидидymaire gauche chez un patient et une agénésie bilatérale des vésicules séminales chez un autre patient.

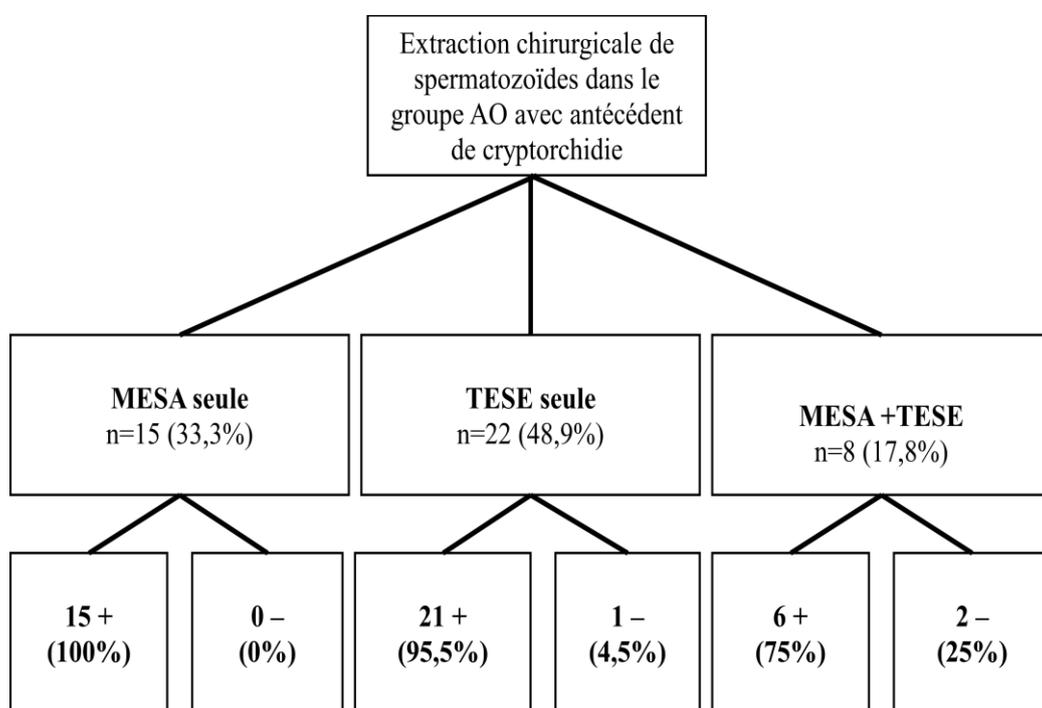


Figure 4 : Répartition des patients et issues des prélèvements en fonction du type de prélèvement testiculaire et/ou épидидymaire dans le groupe de patients présentant une azoospermie obstructive et antécédent de cryptorchidie.

iv. Présentation des patients présentant une azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie

Deux cent soixante neuf patients ayant un antécédent de cryptorchidie présentaient un profil d'azoospermie non obstructive (n=269, soit 85,7% de notre population initiale).

L'âge médian à la prise en charge andrologique était de 31 ans [25-42]. L'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie était de 9 ans [4-19].

La cryptorchidie était bilatérale chez 176 patients (65,4 %) et unilatérale chez 93 patients (34,6%).

Concernant la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie, la majorité des patients présentant une azoospermie non obstructive (n=239, soit 88,8%) a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale seule. 15 patients (5,6 %) présentant une azoospermie non obstructive ont bénéficié d'un traitement médical par hCG seul. 4 (1,5%) ont bénéficié des 2 traitements et 11 (4,1%) n'ont bénéficié d'aucun traitement.

Le taux médian de FSH était de 21,3 UI/l [5,6-53]. Le taux médian d'inhibine B était de 37 pg/ml [14-150,5], le taux médian de testostérone était de 3,9 ng/ml [2,1-7,1] et le volume testiculaire médian était de 7,5 ml [2,8-14,4].

Concernant le parenchyme testiculaire, des anomalies étaient présentes à 96 reprises : 56 patients (20,8%) présentaient des nodules testiculaires et 40 (14,9%) présentaient des microlithiases.

Concernant l'histologie testiculaire, l'aplasie germinale était retrouvée chez 131 patients (48,7%) présentant une azoospermie non obstructive avec antécédent de cryptorchidie, l'hypospermatogenèse chez 124 patients (46,1%), le blocage de maturation chez 14 patients (5,2%).

Le taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes était de 60,6% (n=163). Les prélèvements étaient compatibles avec la pratique d'une ICSI et permettaient le recours à la cryoconservation des spermatozoïdes pour 152 d'entre eux (93,2% des prélèvements positifs étaient donc exploitables en vue d'ICSI).

Parmi ces 269 patients, 20 présentaient d'autres étiologies d'azoospermie non obstructive associées à l'antécédent de cryptorchidie :

- 7 patients présentaient des antécédents de cancer : 5 patients présentaient des antécédents de cancer testiculaire seuls (2 leydigiomes, 1 TGNS, 1 séminome et 1 tumeur de nature inconnue), 1 patient avait un antécédent de mélanome traité par chimiothérapie et 1 patient avait un antécédent de lymphome de

Hodgkin traité par radio-chimiothérapie et un antécédent de TGNS (taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes = 57,1%, soit n=4)

- 7 présentaient des anomalies cytogénétiques diagnostiquées sur le caryotype constitutionnel en résolution standard, dont 4 caryotypes 47,XXY et 1 caryotype 46,XY,t(1;11)(p36;q23) (taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes = 71,4%, soit n=5)
- 4 étaient porteurs d'une microdélétion AZF sur le bras long du chromosome Y (3 mutations AZFc et 1 mutation AZFb) (taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes = 25%, soit n=1)
- 2 présentaient d'autres anomalies génétiques : 1 mutation de la sous-unité β de la FSH et 1 mutation du récepteur aux androgènes (extraction chirurgicale de spermatozoïdes négative)

Afin d'éviter tout biais liés aux autres étiologies associées à l'antécédent de cryptorchidie chez les patients présentant une azoospermie non obstructive et afin de mieux étudier l'impact de l'antécédent de cryptorchidie sur les résultats de la TESE, dans la suite de notre étude, nous ne retiendrons que 249 patients présentant une azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie.

b. Facteurs prédictifs au sein du groupe de patients présentant un profil d'azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie

i. Influence du caractère unilatéral ou bilatéral de la cryptorchidie

Azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie (n=249)	Cryptorchidie bilatérale	Cryptorchidie unilatérale	Valeur de p
Effectif (% effectif global)	162 (65,1%)	87 (34,9%)	
Âge médian à la prise en charge andrologique (ans)	31 [26-42]	32 [24,3-42]	NS
Âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (ans)	9 [4,9-19,4]	10 [4,2-18,8]	NS
Effectif consommant du tabac	35,8% (n=58)	41,4% (n=36)	NS

Azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie (n=249)		Cryptorchidie bilatérale	Cryptorchidie unilatérale	Valeur de p
Effectif ayant bénéficié d'un traitement chirurgical		87,6% (n=142)	90,8% (n=79)	NS
Effectif ayant bénéficié d'un traitement médical		4,9% (n=8)	5,7% (n=5)	NS
Effectif ayant bénéficié d'un traitement médical puis chirurgical		1,9% (n=3)	1,1% (n=1)	NS
Effectif ayant bénéficié d'aucun traitement		5,6% (n=9)	2,3% (n=2)	NS
FSH plasmatique (UI/L)		21,7 [6,1-53,9]	18,8 [5,9-45,9]	NS
Effectif ayant un taux d'inhibine B indosable		30,2% (n=49)	37,9% (n=33)	NS
Inhibine B plasmatique (pg/mL)		35,5 [14,1-120]	37 [15-150]	NS
Testostérone plasmatique (ng/mL)		3,9 [2,1-7]	3,9 [2,2-6,6]	NS
Volume testiculaire médian (mL)		7,7 [3,1-13,5]	7,9 [4-14,8]	NS
Anomalies du parenchyme testiculaire	Nodules testiculaires	17,9% (n=29)	20,7% (n=18)	NS
	Microlithiases	13% (n=21)	19,5% (n=17)	NS
Histologie testiculaire	Aplasia germinale/SCO	51,9% (n=84)	43,7% (n=38)	NS
	Hypospermatogenèse	45,7% (n=74)	48,3% (n=42)	NS
	Blocage de maturation	2,5% (n=4)	8% (n=7)	NS
	Normale	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
	Absence d'histologie (MESA seule)	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes		62,3% (n=101)	59,8% (n=52)	NS
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI		57,4% (n=93)	56,3% (n=49)	NS
Nombres de pailles autoconservées/patient (quand BT+)		4 [1-9,4]	4 [1,4-10]	NS

Azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie (n=249)	Cryptorchidie bilatérale	Cryptorchidie unilatérale	Valeur de p
Nombres de pailles autoconservées/patient (tous patients confondus)	2 [0-8]	2 [0-8,7]	NS

Tableau 2 : Comparaison des phénotypes andrologiques et des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes en fonction du caractère uni- ou bilatéral de la cryptorchidie dans le groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive avec antécédents de cryptorchidie (n=249). Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Nous n'avons pas observé de différence significative que ce soit concernant les paramètres phénotypiques ou le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes entre le groupe présentant un antécédent de cryptorchidie bilatérale et celui présentant un antécédent de cryptorchidie unilatérale.

Au sein de cette sous-partie, nous avons voulu nous intéresser à l'influence du côté de l'antécédent de cryptorchidie, lorsqu'elle était unilatérale, sur l'issue de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes, qu'elle ait été réalisée du côté homo- ou contro-latéral à l'antécédent de cryptorchidie.

Au sein du groupe de patients avec ANO et antécédent de cryptorchidie, 87 patients présentaient un antécédent de cryptorchidie unilatérale :

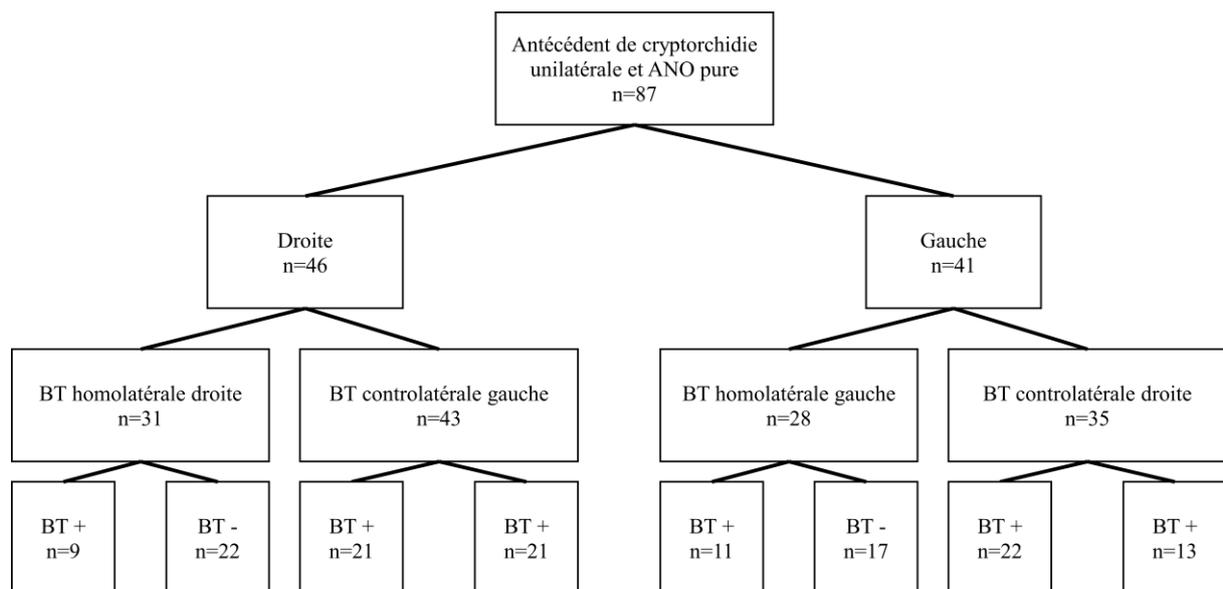


Figure 5: Comparaison des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes en fonction du côté du prélèvement testiculaire en cas d'antécédent de cryptorchidie unilatérale et d'azoospermie non obstructive.

Les taux d'extraction semblent meilleurs du côté controlatéral à l'antécédent de cryptorchidie mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, que ce soit en cas d'antécédent de cryptorchidie unilatérale droite ou gauche.

Il n'y a pas d'influence significative de la latéralité de la cryptorchidie, en cas d'antécédent de cryptorchidie unilatérale, sur le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes que le prélèvement soit réalisé du côté de l'antécédent de cryptorchidie ou du côté opposé.

ii. Influence du type de traitement de la cryptorchidie

Prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (n=238)		Utilisation d'hCG (seule ou associée à la chirurgie)	Pas d'utilisation d'hCG (chirurgie seule)	
Effectif (% effectif global)		17 (6,83%)	221 (88,8%)	
Âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (ans)		8 [5,8-12]	9 [4-21,6]	NS
Âge médian à la prise en charge andrologique (ans)		30 [25,8-35,2]	31 [25-42]	NS
Effectif consommant du tabac		23,5% (n=4)	38% (n=84)	NS
Cryptorchidie bilatérale		64,7% (n=11)	64,3% (n=142)	NS
Cryptorchidie unilatérale		35,3% (n=6)	35,7% (n=79)	NS
FSH plasmatique (UI/L)		16,5 [3,9-37,1]	21,2 [6,1-53,6]	NS
Effectif ayant un taux d'inhibine B		23,5% (n=4)	33,9% (n=75)	NS
Inhibine B plasmatique (pg/mL)		37,5 [15,8-168,8]	37 [14,3-146,4]	NS
Testostérone plasmatique (ng/mL)		3,5 [2,2-4,9]	4 [2,2-7]	NS
Volume testiculaire médian (mL)		8,7 [5,1-14]	7,5 [3,2-14,3]	NS
Anomalies du parenchyme testiculaire	Nodules testiculaires	11,8% (n=2)	19,5% (n=43)	NS
	Microlithiases	29,4% (n=5)	14,5% (n=32)	NS
Histologie testiculaire	Aplasia germinale/SCO	58,8% (n=10)	47,1% (n=104)	NS

Prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (n=238)		Utilisation d'hCG (seule ou associée à la chirurgie)	Pas d'utilisation d'hCG (chirurgie seule)	
	Hypospermatogénèse	41,2% (n=7)	48% (n=106)	NS
	Blocage de maturation	0% (n=0)	4,9% (n=11)	NS
	Normale	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
	Absence d'histologie (MESA seule)	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes		47,1% (n=8)	64,2% (n=142)	NS
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI		47,1% (n=8)	59,3% (n=131)	NS
Nombres de pailles autoconservées/patient (quand BT+)		4,5 [4-8,3]	4 [1-10]	NS
Nombres de pailles autoconservées/patient (tous patients confondus)		0 [0-7,4]	2 [0-8]	NS

Tableau 3 : Comparaison des phénotypes andrologiques et des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes en fonction du traitement de la cryptorchidie dans le groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive avec antécédents de cryptorchidie (n=249). Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les 2 groupes ; ce résultat étant probablement corrélé à la différence importante d'effectifs entre les 2 groupes.

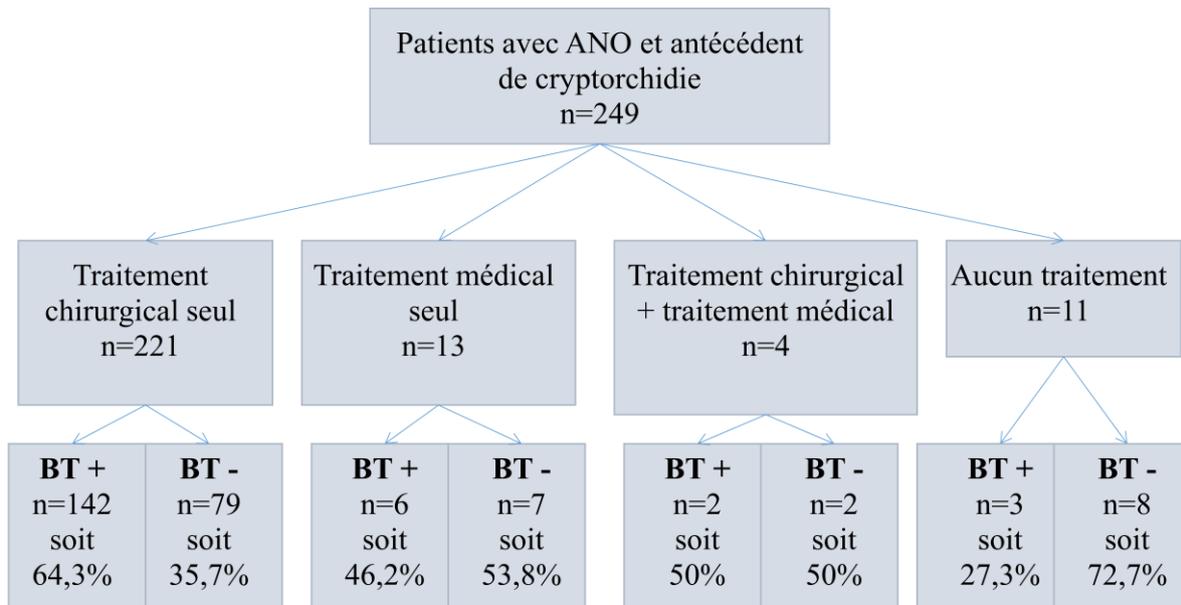


Figure 6 : Répartition des patients et issues des prélèvements testiculaires ou épидидymaires en fonction de la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie au sein du groupe présentant une ANO et antécédent de cryptorchidie.

iii. Influence de l'âge de prise en charge de la cryptorchidie

	Extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes	Extraction chirurgicale négative de spermatozoïdes	
Âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (tous traitements confondus) (ans)	9 [4-16,1]	10 [5,7-24,4]	NS
Âge médian à la prise en charge chirurgicale de la cryptorchidie (ans)	9 [4-16,9]	10 [5,3-24,8]	p=0,03

Tableau 4 : Comparaison de l'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie en fonction de l'extraction chirurgicale positive ou négative de spermatozoïdes dans le groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive avec antécédent de cryptorchidie (tous traitements confondus, n=238 dont 193 données renseignées et 45 données manquantes et traitement par chirurgie seule, n=221 dont 188 données renseignées et 33 données manquantes). Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Tous traitements confondus, l'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie n'est pas significativement différent, que l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes soit positive ou négative.

En cas de traitement chirurgical exclusif, l'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie est significativement moins élevé dans le groupe de patients ayant une extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes ($p=0,03$).

	Extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI	Pas d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI	
Âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (ans)	9 [4-15]	10 [5,1-23,9]	p=0,02
Âge médian à la prise en charge chirurgicale de la cryptorchidie (ans)	9 [4-15,8]	10 [5-24,3]	p=0,006

Tableau 5 : Comparaison de l'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie en fonction de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes utilisables en ICSI ou pas dans le groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive avec antécédent de cryptorchidie (tous traitements confondus, $n=238$ dont 193 données renseignées et 45 données manquantes et traitement par chirurgie seule, $n=221$ dont 188 données renseignées et 33 données manquantes). Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Tous traitements confondus, l'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie est significativement moins élevé dans le groupe de patients ayant une extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI ($p=0,02$).

En cas de traitement chirurgical exclusif, l'âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie est significativement moins élevé dans le groupe de patients ayant une extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI ($p=0,006$).

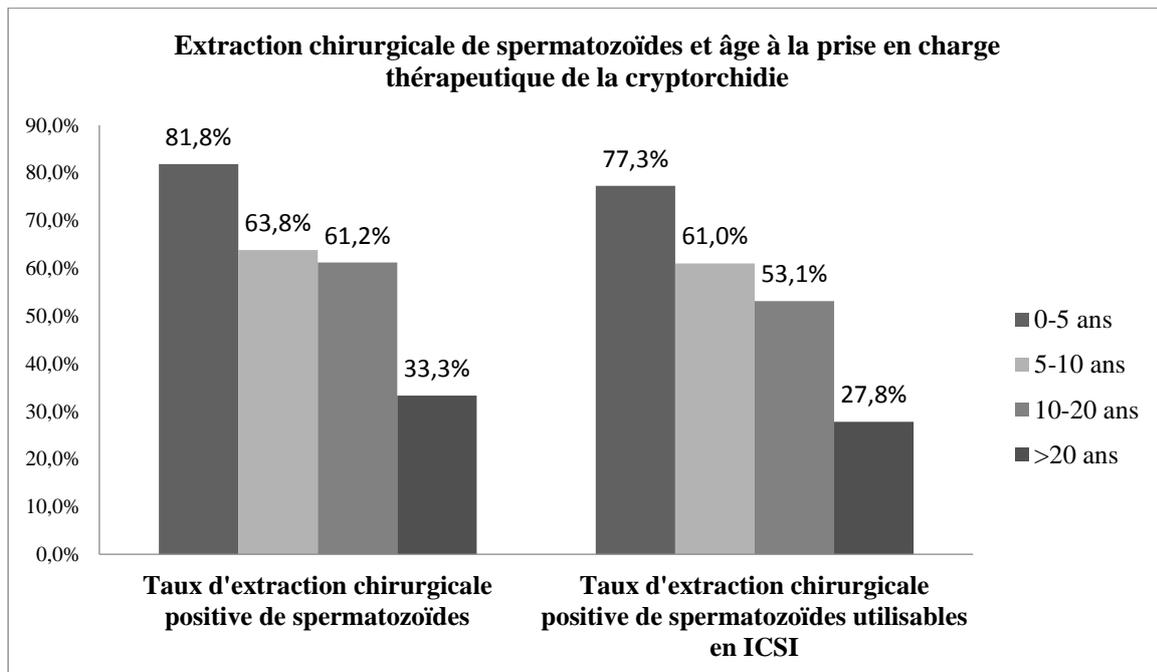


Diagramme 1 : Résultats des taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes et des taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI selon l'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie chez les patients présentant une azoospermie non obstructive.

Le diagramme ci-dessus représente les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes et les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes utilisables en ICSI. Plus l'âge à la prise en charge de la cryptorchidie semble précoce, meilleure semble être le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes.

iv. Autres facteurs prédictifs d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes

Facteurs prédictifs dans le groupe ANO avec antécédent de cryptorchidie	Extraction +	Extraction -	
Effectif (% effectif global)	153 (61,4%)	96 (38,6%)	
Âge médian à la prise en charge andrologique (ans)	31 [25-42]	32 [26-42,3]	NS
Âge médian à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie (ans)	9 [4-16,1]	10 [5,7-24,4]	NS
Âge médian d'abaissement testiculaire chirurgical (ans)	9 [4-16,9]	10 [5,3-24,8]	p=0,03

Facteurs prédictifs dans le groupe ANO avec antécédent de cryptorchidie		Extraction +	Extraction -	
Effectif consommant du tabac		41,2% (n=63)	32,3% (n=31)	NS
Cryptorchidie bilatérale		66% (n=101)	63,5% (n=61)	NS
Cryptorchidie unilatérale		34% (n=52)	36,5% (n=35)	NS
Effectif ayant bénéficié d'un traitement chirurgical		92,8 % (n=142)	82,3% (n=79)	p=0,01
Effectif ayant bénéficié d'un traitement médical		3,9% (n=6)	7,3% (n=7)	NS
Effectif ayant bénéficié d'un traitement médical puis chirurgical		1,3% (n=2)	2,1% (n=2)	NS
Effectif ayant bénéficié d'aucun traitement		2% (n=3)	8,3% (n=8)	p=0,02
FSH plasmatique (UI/L)		18,5 [4,7-47,7]	23,6 [11,3-56,9]	p=0,004
Effectif ayant un taux d'inhibine B indosable		27,5% (n=42)	41,7% (n=40)	p=0,03
Inhibine B plasmatique (pg/mL)		41,5 [15-166,3]	35 [14-102]	NS
Testostérone plasmatique (ng/mL)		4 [2,2-6,6]	3,9 [2-7]	NS
Volume testiculaire médian (mL)		8,1 [4,1-14,8]	7 [2,8-11,7]	p=0,007
Anomalies du parenchyme testiculaire	Nodules testiculaires	14,4% (n=22)	26% (n=25)	p=0,02
	Microlithiases	13,7% (n=21)	17,7% (n=17)	NS
Histologie testiculaire	Aplasia germinale/SCO	27,5% (n=42)	83,3% (n=80)	p<0,000000001
	Hypospermatogenèse	69,9% (n=107)	9,4% (n=9)	p<0,000000001
	Blocage de maturation	2,6% (n=4)	7,3% (n=7)	NS
	Normale	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
	Absence d'histologie (MESA seule)	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes		100% (n=153)	0% (n=0)	NA
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI		92,8% (n=142)	0% (n=0)	NA
Nombres de pailles autoconservées/patient (quand BT+)		4 [1-10]		NA

Facteurs prédictifs dans le groupe ANO avec antécédent de cryptorchidie	Extraction +	Extraction -	
Nombres de pailles autoconservées/patient QUAND BT+ (tous patients confondus)	4 [0-10]		NA

Tableau 6 : Comparaison des phénotypes andrologiques en fonction de l'extraction chirurgicale positive ou non de spermatozoïdes. Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Plusieurs facteurs prédictifs positifs d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes ont été retrouvés comme étant statistiquement significatifs dans le groupe présentant une azoospermie non obstructive avec antécédent de cryptorchidie (n=249). Le taux de FSH est significativement plus élevé lorsque l'extraction est négative (18,5 UI/l versus 23,6 UI/l ; p=0,004). Plus de patients présentaient un taux d'inhibine B indosable dans le groupe extraction négative (27,5% versus 41,7% ; p=0,03). Le volume testiculaire était significativement moins élevé lorsque l'extraction était négative (8,1 ml versus 7 ml ; p=0,007). Davantage de nodules testiculaires étaient retrouvés lorsque l'extraction était négative (14,4% versus 26% ; p=0,02). Concernant l'histologie testiculaire, l'aplasie germinale était significativement plus fréquemment retrouvée quand l'extraction était négative (27,5% versus 83,3% ; p<0,000000001) alors que l'hypospermatogenèse était plus souvent retrouvée quand l'extraction était positive (69,9% versus 9,4% ; p<0,000000001).

v. Influence de l'antécédent de cryptorchidie

Azoospermie non obstructive « périphérique »	ANO avec antécédent de cryptorchidie	ANO « idiopathique »	Valeur de p
Effectif	249	275	
Âge médian à la prise en charge andrologique (ans)	31 [25-42]	31 [25-41]	NS
Effectif consommant du tabac	37,8% (n=94)	26,2% (n=72)	NS
FSH plasmatique (UI/L)	20,9 [5,8-53,4]	17,1 [5,1-39,9]	p=0,0001
Effectif ayant un taux d'inhibine B indosable	32,9% (n=82)	32,4% (n=89)	NS
Inhibine B plasmatique (pg/mL)	37 [14,1-148,8]	41 [15-140,9]	NS

Azoospermie non obstructive « périphérique »		ANO avec antécédent de cryptorchidie	ANO « idiopathique »	Valeur de p
Testostérone plasmatique (ng/mL)		3,9 [2,2-6,9]	3,9 [2-7,1]	NS
Volume testiculaire médian (mL)		7,7 [3,4-14,4]	8,5 [3,5-14,2]	p=0,01
Anomalies du parenchyme testiculaire	Nodules testiculaires	18,9% (n=47)	10,2% (n=28)	p=0,004
	Microlithiases	15,3% (n=38)	11,6% (n=32)	NS
Histologie testiculaire	Aplasia germinale/SCO	49% (n=122)	68% (n=187)	p=0,00001
	Hypospermatogenèse	46,6% (n=116)	27,3% (n=75)	p=0,000004
	Blocage de maturation	4,4% (n=11)	4,7% (n=13)	NS
	Normale	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
	Absence d'histologie (MESA seule)	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes		61,4% (n=153)	40% (n=110)	p=0,0000009
Taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI		57% (n=142)	36% (n=99)	p=0,000001
Nombres de pailles autoconservées/patient (quand BT+)		4 [1-10]	5 [1-10]	NS
Nombres de pailles autoconservées/patient QUAND BT+ (tous patients confondus)		2 [0-8]	0 [0-8]	p<0,0001

Tableau 7 : Comparaison des phénotypes andrologiques et des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes du groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive « périphérique » avec antécédents de cryptorchidie (n=249) et du groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive « périphérique » « idiopathique ». Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Afin d'étudier l'influence du paramètre « cryptorchidie » dans la prise en charge des azoospermies non obstructives, nous avons comparé un groupe de patients présentant une azoospermie non obstructive avec comme seul antécédent associé une cryptorchidie à un groupe de patients présentant une azoospermie non obstructive qualifiée « d'idiopathique » (pas d'anomalies cytogénétiques, pas de déficit gonadotrope, pas d'antécédent de cancer, pas d'antécédent de radio-chimiothérapie et pas d'autres facteurs pouvant affecter les paramètres

spermatiques comme une infection, un traumatisme, une inflammation chronique, ...). Ce dernier groupe a été constitué de la même manière que notre population de patients cryptorchides (patients ayant consulté dans le service d'Andrologie du Dr Rigot, à l'hôpital Calmette, au CHRU de Lille, entre Janvier 1995 et Décembre 2014, ayant un profil d'azoospermie non obstructive « idiopathique »).

Le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes était significativement plus élevé dans le groupe avec antécédent de cryptorchidie (61,4% versus 40% ; $p=0,0000009$) bien que les paramètres définissant le profil sécrétoire de l'azoospermie soient significativement plus péjoratifs dans le groupe cryptorchidie : taux de FSH significativement plus élevé (20,9 UI/l versus 17,1 UI/l ; $p=0,0001$) et volume testiculaire diminué (7,7 ml versus 8,5 ml ; $p=0,01$).

Davantage de nodules testiculaires étaient retrouvés de manière significative dans le groupe avec antécédent de cryptorchidie (18,9% versus 10,2% ; $p=0,004$).

Concernant l'histologie testiculaire, l'aplasie germinale était significativement plus fréquemment retrouvée quand les patients ne présentaient pas d'antécédent de cryptorchidie (49% versus 68% ; $p=0,00001$) alors que l'hypospermatogenèse était plus souvent retrouvée quand les patients présentaient un antécédent de cryptorchidie (46,6% versus 27,3% ; $p=0,000004$).

Tentatives d'ICSI

a. Caractéristiques des conjointes

Concernant les caractéristiques des conjointes, compte tenu du caractère historique de notre série, nous avons pris le parti de ne prendre en compte que l'âge, lors de la prise en charge en ICSI, des conjointes des patients de notre population.

L'âge médian à la prise en charge en ICSI des conjointes des patients avec une azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie était de 30 ans [24-37].

L'âge médian à la prise en charge en ICSI des conjointes des patients avec une azoospermie non obstructive « idiopathique » était de 32 ans [23-38].

La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative.

b. Résultats des cycles d'ICSI

	ANO avec antécédent de cryptorchidie	ANO « idiopathique »	Valeur de p
Nombre de TESE+ avec spermatozoïdes utilisables en ICSI	142	99	
Nombre de ponctions d'ovocytes	245	176	
Nombre médian d'ovocytes ponctionnés	10 [2-20]	10 [3-20]	NS
Nombre médian d'ovocytes en méta II injectés	7 [1-14]	6 [2-14]	NS
Taux de fécondation	47,89%	51,4 %	NS
Nombre médian de zygotes	3 [0-8]	3 [0-9]	NS
Nombre médian d'embryon obtenus	3 [0-8]	3 [0-9]	NS
Nombre de TEF+TEC	236	172	
Nombre total médian d'embryons transférés par tentative (TEC+TEF)	2 [1-4]	2 [1-4]	NS
Taux d'implantation	15,67%	15,54%	NS
% de cycles avec congélation embryonnaire	22,45% (n=55)	28,98% (n=51)	NS
Si congélation embryonnaire : nombre d'embryons congelés	3 [1-7]	2 [1-6,5]	NS
Taux d'embryons congelés	43,1%	46,82%	NS

Tableau 8 : Comparaison des résultats des cycles d'ICSI au sein du groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive « périphérique » avec antécédents de cryptorchidie (n=249) et du groupe de patients ayant une azoospermie non obstructive « périphérique » « idiopathique » (n=275). Les valeurs entre crochets correspondent aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles. Taux de fécondation=nombre de zygotes/nombre d'ovocytes injectés ; taux d'implantation=nombre de sacs échographiques/nombre d'embryons transférés ; taux d'embryons congelés=nombre d'embryons congelés/(nombre d'embryons total-nombre d'embryons transférés en frais).

Le tableau 8 résume les résultats des cycles d'ICSI chez les couples dont le conjoint présentait une azoospermie non obstructive avec antécédent de cryptorchidie et chez ceux dont le conjoint présentait une azoospermie non obstructive « idiopathique ». Nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

c. Résultats cliniques

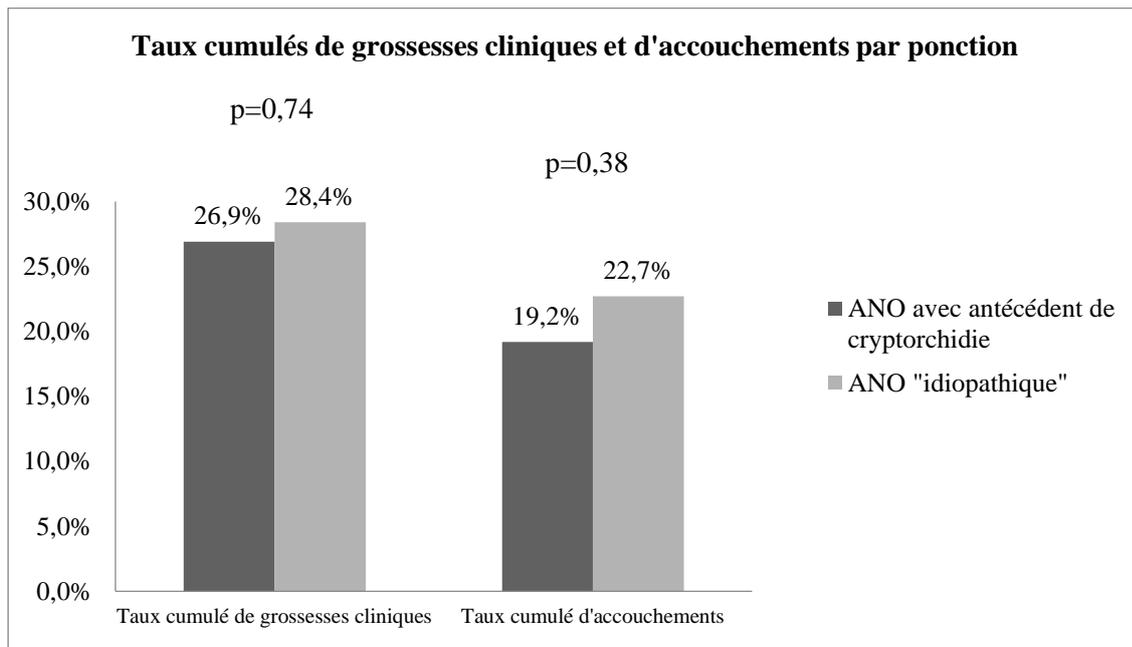


Diagramme 2 : Résultats des taux cumulés de grossesses cliniques et d'accouchements par ponction ovocytaire.

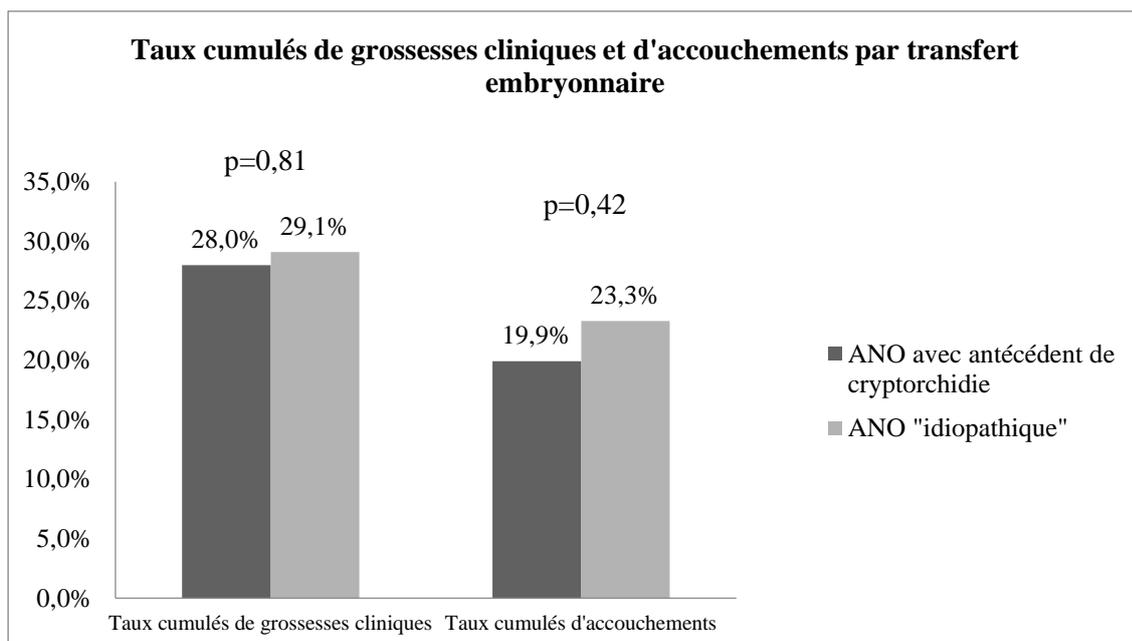


Diagramme 3 : Résultats des taux cumulés de grossesses cliniques et d'accouchements par transfert embryonnaire.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les taux cumulés de grossesses cliniques et taux d'accouchements que ce soit par ponction ou par transfert.

Au total, nous avons obtenu 66 grossesses cliniques dans le groupe ANO avec antécédent de cryptorchidie avec 46 accouchements et 58 enfants nés vivants. Dans le groupe ANO « idiopathique », 50 grossesses cliniques sont survenues avec 40 accouchements et 46 enfants nés vivants. Concernant les grossesses cliniques, dans 16% des cas, il s'agissait de grossesses multiples dans le groupe ANO « idiopathique » (7 grossesses gémellaires et 1 grossesse triple) contre 21,21% (12 grossesses gémellaires et 2 grossesses triples) dans le groupe ANO avec antécédent de cryptorchidie ($p=0,4782$).

DISCUSSION

A travers ce travail, nous avons voulu étudier l'influence de la cryptorchidie sur les paramètres spermatiques masculins et sur les tentatives d'ICSI au sein d'une population de patients présentant une azoospermie.

Nous nous sommes particulièrement intéressés au groupe de patients présentant un antécédent de cryptorchidie et un profil d'azoospermie non obstructive. Au sein de ce groupe, nous avons voulu étudier l'influence des différents paramètres liés à cette cryptorchidie : uni- ou bilatéralité, côté de l'antécédent de cryptorchidie en cas d'antécédent de cryptorchidie unilatérale, type de traitement, âge à la prise en charge thérapeutique. Nous avons souhaité également rechercher l'existence de facteurs prédictifs positifs d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes. Enfin, afin de préciser l'impact de la cryptorchidie sur le phénotype andrologique et sur l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes, nous avons comparé un groupe de patients présentant un antécédent de cryptorchidie et une azoospermie non obstructive, sans autre antécédent que la cryptorchidie, à un groupe de patients présentant une azoospermie non obstructive « idiopathique » (exclusion de toutes les autres causes pouvant expliquer cette azoospermie : anomalies chromosomiques et génétiques, microdélétions du bras long chromosome Y, antécédents de cancer et traitements gonadotoxiques, déficits gonadotropes, ...).

Alors que l'antécédent de cryptorchidie fait partie des principales étiologies d'azoospermie - un antécédent de cryptorchidie est retrouvé chez 20% des patients avec une azoospermie (13) -, relativement peu d'études se sont intéressées à ce sujet. De plus, il s'agissait d'études dont les effectifs étaient relativement faibles (allant de 15 patients chez Haimov-Kochman et al. (27) à 79 patients chez Vernaev et al. (28)) et les critères de sélection des patients analysés n'étaient pas tout à fait superposables aux nôtres.

Notre étude a pu recenser 314 patients azoospermes, avec antécédent de cryptorchidie, ayant consulté en 20 ans. Parmi ces 314 patients, 188 présentaient un antécédent de cryptorchidie bilatérale (59,9%) et 126 présentaient un antécédent de cryptorchidie unilatérale (40,1%). Cette proportion était respectée dans le groupe avec une azoospermie non obstructive mais était inversée en cas d'azoospermie obstructive. Cette prédominance pour les formes bilatérales en cas d'azoospermie non obstructive est retrouvée dans les études de Raman et Schlegel (29), Vernaev et al. (28) et Wiser et al. (30).

Parmi les 314 patients de notre étude, 269 patients (85,7%) avaient une azoospermie non obstructive et 45 patients (14,3%) avaient une azoospermie obstructive.

Le taux global d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes (patients avec antécédents de cryptorchidie et azoospermie obstructive et non obstructive) est de 65,3% et le taux global d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI est de 61,8%.

Concernant le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes au sein d'une population de patients avec une azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie, nos données sont en accord avec les taux d'extraction exposés dans d'autres séries.

Travaux sur azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie	Effectifs	Taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes positive
Raman et Schlegel, 2003 (29)	38	74%
Negri et al., 2003 (31)	30	73,3%
Vernaev et al., 2004 (28)	79	51,9%
Wiser et al., 2009 (30)	42	59,5%
Haimov-Kochman et al., 2010 (27)	15	66%
Notre étude, 2016	249	61,4%

Tableau 9 : Tableau comparatif des différentes séries incluant des patients présentant un profil d'azoospermie non obstructive et un antécédent de cryptorchidie, en terme d'effectifs et de taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes positive.

A titre de comparaison, au sein d'une population de patients avec une azoospermie non obstructive, toutes étiologies confondues, de récentes études ont trouvé des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes par TESE allant de 16,5 à 80% (32–35). Ces écarts peuvent être expliqués par le fait que certaines études incluent plusieurs prélèvements répétés, à distance, chez un même patient ou par le fait que les patients inclus ne présentaient pas un profil franc d'azoospermie non obstructive. Cela peut également être expliqué par le fait que différentes techniques de prélèvement chirurgical de spermatozoïdes peuvent être utilisées. Une méta-analyse récente de Bernie et al. a montré qu'au sein d'une population de patients présentant une azoospermie non obstructive, les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes étaient 1,5 fois plus élevés en micro-TESE qu'en TESE (IC 95% (1,4-1,6)) mais qu'il conviendrait d'homogénéiser les procédures afin de mieux évaluer les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes (36). Ainsi, la technique de prélèvement pourrait également expliquer les variations des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes d'une étude à une autre. De plus, au sein des populations de patients présentant une azoospermie non obstructive, toutes étiologies confondues, le seul facteur prédictif qui aurait été démontré

serait l'histologie testiculaire avec des taux d'extraction décroissants selon que l'on ait une hypospermatogenèse, un blocage de maturation ou un SCOS (37–39).

Influence du caractère unilatéral ou bilatéral de la cryptorchidie :

En ce qui concerne le caractère uni- ou bilatéral de la cryptorchidie, nous n'avons pas mis en évidence de caractère péjoratif quant au fait que la cryptorchidie ait été bilatérale au sein d'une population de patients présentant une azoospermie non obstructive. Les groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge à la prise en charge andrologique, l'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie, le type de traitement reçu et la consommation ou non de tabac. D'un point de vue hormonal, du point de vue du volume testiculaire, de la présence de nodules ou de microlithiases testiculaires, de l'histologie testiculaire ou du taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes, le caractère bilatéral de la cryptorchidie n'est pas péjoratif. En cas de cryptorchidie bilatérale, le taux d'extraction était de 62,3% contre 59,8% en cas de cryptorchidie unilatérale ($p>0,05$).

Raman et Schlegel avaient montré un taux d'extraction de 100% en cas d'antécédent de cryptorchidie unilatérale et de 68% quand elle était bilatérale au sein d'un groupe de patients présentant une azoospermie non obstructive et un antécédent de cryptorchidie. Nous n'avons pas retrouvé d'information quant à la significativité de ce résultat (29). De plus, les groupes étaient composés de petits effectifs : 38 patients avaient bénéficié de 47 TESE avec : 9 TESE positives sur 9 TESE pratiquées chez les patients avec antécédent de cryptorchidie unilatérale et 26 TESE positives sur 38 TESE pratiquées chez les patients avec antécédent de cryptorchidie bilatérale.

Vernaev et al. avaient montré une différence de plus de 10% entre les deux groupes en faveur de l'antécédent de cryptorchidie unilatérale mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif (56,2% contre 43%, $p>0,05$) (28).

Les résultats de notre étude concernant l'influence de la bilatéralité de la cryptorchidie au sein d'une population de patients avec une azoospermie non obstructive ne sont pas en accord avec les résultats obtenus dans la population générale de patients avec antécédent de cryptorchidie, tous paramètres spermatiques confondus. La bilatéralité y serait montrée comme étant de moins bon pronostic. En effet, la concentration de spermatozoïdes, leur mobilité, le taux d'inhibine B et le volume testiculaire au sein d'un groupe de patients ayant bénéficié d'une orchidopexie bilatérale étaient significativement moins élevés en comparaison avec un groupe de patients ayant bénéficié d'une orchidopexie unilatérale (40). D'autres études auraient

également démontré que l'atteinte des paramètres spermatiques serait plus importante en cas d'antécédent de cryptorchidie bilatérale (41–43).

Nous avons souhaité étudier, également, l'influence du côté de l'antécédent de cryptorchidie quand elle était unilatérale sur l'issue des extractions chirurgicales de spermatozoïdes qu'elles soient homo- ou controlatérales à cet antécédent de cryptorchidie. En cas d'antécédent de cryptorchidie unilatérale, nous n'avons pas mis en évidence d'influence de cet antécédent sur l'issue des prélèvements testiculaires. Nous n'avons pas trouvé de travail dans la littérature, à ce jour, étudiant ce paramètre précis. Nos résultats concordent avec le fait que la cryptorchidie serait une maladie des deux testicules même si un seul testicule est cryptorchide.

Cela reflète le fait que la cryptorchidie serait une anomalie primaire du développement testiculaire. En effet, une hypothèse serait que la cryptorchidie s'intégrerait, tout comme l'infertilité masculine, les cancers testiculaires et l'hypospadias, dans le syndrome des dysgénésies testiculaires avec une anomalie du développement testiculaire primitive (hypothèse de Skakkebaek) (5). Il s'agirait donc d'une atteinte intrinsèque du tissu testiculaire et l'anomalie de migration d'un ou des testicules ne serait que le symptôme de cette atteinte testiculaire intrinsèque qui s'installerait dès la vie fœtale. Le syndrome de dysgénésie testiculaire serait influencé par des facteurs environnementaux (perturbateurs endocriniens) et génétiques (polymorphismes et mutations) qui auraient un impact sur les différents contingents cellulaires du testicule - cellules de leydig, cellules de sertoli, - ainsi que sur les cellules germinales (6). L'atteinte leydigienne serait responsable d'une diminution de la sécrétion hormonale d'androgènes et d'Insl-3, impliqués dans le processus physiologique de migration testiculaire, et elle serait donc responsable de l'expression du symptôme cryptorchidie (44,45).

Influence du type de traitement de la cryptorchidie :

Un des points particuliers de notre étude repose sur le fait que nous nous sommes intéressés à l'influence du traitement de la cryptorchidie, qu'il ait été chirurgical ou médical, ou mixte. En effet, la majorité des études s'intéressent à l'influence de la cryptorchidie sur les résultats spermatiques au sein de populations de patients n'ayant été traités que chirurgicalement (27–30). Seuls Negri et al. (31) comptaient, parmi leur population de 30 patients ayant une azoospermie non obstructive avec antécédent de cryptorchidie bilatérale, 8 patients ayant eu un recours au traitement médical avant la prise en charge chirurgicale (n=30). Cependant les analyses n'ont pas été réalisées de manière isolée chez ces 8 patients.

Il existe, en effet, deux méthodes thérapeutiques visant à obtenir une descente testiculaire dans les bourses : la méthode chirurgicale (orchidopexie) et la méthode médicale avec administration d'hCG en intra-musculaire. Cependant, quelques doutes subsistent sur l'innocuité de l'administration de l'hCG sur la fertilité ultérieure car l'hCG pourrait avoir une action potentiellement néfaste sur les spermatogonies. En effet, certaines études ont décrit un effet délétère pro-apoptotique de l'hCG sur les spermatogonies à l'origine d'une diminution du nombre de spermatogonies et à l'origine de l'instauration d'un environnement inflammatoire au sein du parenchyme testiculaire (46,47). De plus, une récente méta-analyse étudiant l'efficacité du traitement par hCG sur les garçons cryptorchides retrouvait un taux de succès de ce traitement de seulement 24% (48). Ces éléments expliquent pourquoi les recommandations internationales de la prise en charge de la cryptorchidie sont, actuellement, en faveur du traitement chirurgical (8,9,11,49).

Afin d'étudier l'impact du traitement médical par hCG, nous avons comparé deux groupes : un groupe de patients ayant été traités par hCG seule ou associée à la chirurgie dans un deuxième temps à un groupe de patients n'ayant eu que le traitement chirurgical. Les effectifs au sein des 2 groupes étaient très différents (respectivement 17 et 221 patients) ; cela explique probablement qu'aucune différence significative n'ait été obtenue entre les deux groupes. Les taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes étaient de 47,1% dans le groupe traité par hCG ou hCG puis chirurgie et de 64,2% dans le groupe où le traitement était exclusivement chirurgical ($p > 0,05$). Les différences entre les taux de FSH, les taux d'inhibine B, les taux de testostérone, les volumes testiculaires, les anomalies du parenchyme testiculaire et les histologies testiculaires n'étaient pas non plus significatives.

Il convient cependant de remarquer que certaines études auraient démontré que le traitement par hCG pourrait avoir un impact positif sur la spermatogenèse en permettant la différenciation des gonocytes en spermatogonies Ad, précurseurs des spermatozoïdes (50,51), ce qui serait détérioré par l'altération de la « mini-puberté » chez les patients cryptorchides (52,53). La « mini-puberté » est un phénomène endocrinologique dans lequel une décharge de gonadotrophines entraînerait une élévation transitoire des androgènes testiculaires circulants et d'Insl-3, ce qui favoriserait la descente testiculaire physiologique secondaire (54). Ainsi, l'utilisation d'hCG aurait alors un impact positif sur la spermatogenèse chez les patients cryptorchides, notamment chez les patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope (53).

En ce qui concerne le traitement de référence, l'incidence d'une chirurgie précoce selon les actuelles recommandations sera à évaluer dans les prochaines années quand les enfants opérés précocement atteindront l'âge adulte.

Influence de l'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie :

Nous avons souhaité, dans un troisième temps, étudier l'impact de l'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie, quel qu'ait été le traitement, et l'impact de l'âge à l'abaissement chirurgical exclusif sur le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes. Dans notre étude, l'impact de l'âge à la prise en charge chirurgicale est significatif. L'âge médian à la prise en charge chirurgicale de la cryptorchidie était 9 ans [4-16,9] en cas d'extraction positive de spermatozoïdes et de 10 ans [5,3-24,8] en cas d'absence de spermatozoïdes ($p=0,03$).

Concernant l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes utilisables en ICSI, l'âge médian à l'abaissement testiculaire chirurgical pour lequel nous avons une extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI est significativement moins élevé que l'âge à l'abaissement chirurgical pour lequel nous n'avons pas d'extraction de spermatozoïdes utilisables en ICSI : 9 ans [4-15,8] contre 10 ans [5-24,3] ($p=0,006$). Les résultats vont dans le même sens lorsqu'on étudie la prise en charge thérapeutique, tous traitements confondus, avec un âge de 9 ans [4-15] en cas d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI et de 10 ans [5,1-23,9] en cas d'absence d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes utilisables en ICSI ($p=0,02$).

Raman et Schlegel se sont également intéressés à ce paramètre et ont montré que l'âge à l'orchidopexie influençait significativement le résultat de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes, mais les différences de moyennes d'âge étaient beaucoup plus grandes que dans notre série (29). En effet, dans leur série de 38 patients avec antécédent de cryptorchidie, l'âge moyen à l'orchidopexie était de 10,5 ans ($\pm 7,6$ ans) en cas d'extraction positive et de 21,8 ans ($\pm 10,8$ ans) en cas d'extraction négative ($p<0,001$).

Par contre, l'âge n'a pas semblé avoir d'influence dans d'autres études. Wiser et al. (30) n'ont pas montré d'influence de l'âge sur l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes. Leur population d'étude était composée de 42 patients dont la majorité présentait un antécédent de cryptorchidie bilatérale (95,2% de la population, soit 40 patients, présentaient un antécédent de cryptorchidie bilatérale et 4,8% de la population, soit 2 patients, présentait un antécédent de cryptorchidie unilatérale). La différence entre le groupe ayant bénéficié d'une orchidopexie

avant 10 ans (61,9% d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes) et celui ayant été traité après 10 ans (57,1% d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes) n'était pas significative. Cependant les effectifs de ces groupes, 21 patients dans chaque groupe, étaient peu élevés. Pour Vernaeve et al. (28), l'âge à l'orchidopexie était de 10,6 ans (7,3-13,8) en cas d'extraction chirurgicale positive contre 15,5 ans (11,3-19,8) en cas d'extraction négative mais la différence n'était pas statistiquement significative.

L'étude des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes en fonction de la tranche d'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie semble montrer que les taux d'extraction s'altèrent avec l'augmentation de l'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie. Le taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes est de 81,8% quand la prise en charge thérapeutique a eu lieu entre 0 et 5 ans, 63,8% quand elle a eu lieu entre 5 et 10 ans, 61,2% quand elle a eu lieu entre 10 et 20 ans et 33,3% quand elle a eu lieu après 20 ans.

Concernant les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes utilisables en ICSI, la tendance est la même avec un taux d'extraction de 77,3% quand la prise en charge a eu lieu entre 0 et 5 ans, 61% quand elle a eu lieu entre 5 et 10 ans, 53,1% quand elle a eu lieu entre 10 et 20 ans et 27,8% quand elle a eu lieu après 20 ans.

Malgré l'âge d'abaissement testiculaire tardif, les taux d'extraction de spermatozoïdes restent acceptables (1 patient sur 3, opéré après 20 ans, aura une extraction chirurgicale positive), malgré une hypotrophie testiculaire plus marquée et des taux de FSH significativement plus élevés.

Autres facteurs prédictifs d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes :

De manière plus globale, plusieurs autres facteurs prédictifs d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes positive ont été retrouvés comme étant statistiquement significatifs dans notre étude.

D'un point de vue hormonal, avoir un taux de FSH plus élevé était un facteur prédictif d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes négatif : 23,6 UI/L en cas d'extraction négative contre 18,5 UI/L en cas d'extraction positive ($p=0,004$). De plus, il y avait davantage de patients avec un taux d'inhibine B indosable en cas d'extraction négative (27,5% contre 41,7%, $p=0,03$). Dans l'étude de Wiser et al., le taux de FSH a montré avoir une influence positive quand il était moins élevé mais seulement dans le groupe de patients âgés de moins de 10 ans : 16,6 UI/L ($\pm 11,6$) quand l'extraction était positive contre 26,3 UI/L ($\pm 7,7$) en cas

d'extraction négative ; et comme dans notre étude, le taux était favorable quand il était moins élevé ($p=0,03$).

Pour Raman et Schlegel, le taux de FSH était indépendant de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes (29), tout comme pour les équipes de Negri (31) et de Vernaev (28).

Un faible volume testiculaire (8,1 contre 7 mL, $p<0,01$) et la présence de nodules testiculaires (14,4% contre 26%, $p<0,05$) - cause ou conséquence de l'azoospermie et des modifications hormonales - étaient aussi en défaveur d'une extraction positive dans notre étude.

Raman et Schlegel avaient, eux aussi, montré que le volume testiculaire diminué était un facteur prédictif négatif : 6,3 mL ($\pm 3,4$) dans le groupe de cryptorchides quand l'extraction était négative contre 8,4 mL ($\pm 4,5$) quand l'extraction était positive ($p<0,05$) (29). Wisner et al. avaient également montré une influence du volume testiculaire sur l'extraction de spermatozoïdes mais seulement concernant le testicule droit ($p=0,02$ dans la population globale et $p=0,05$ dans le sous-groupe de patients âgées de moins de 10 ans) (30). Pour Negri et al. (31) et pour Vernaev et al. (28), ce paramètre n'avait pas d'influence sur le taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes.

Nos résultats concernant les taux de FSH et le volume testiculaire vont dans le sens de ce qui est classiquement retrouvé. En effet, dans la littérature, chez les patients présentant une azoospermie non obstructive toutes étiologies confondues, les taux de FSH (55,56) et d'inhibine B (57) ont tendance à être plus élevés et le volume testiculaire plus faible (58,59) en cas d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes négative ; même si, à ce jour, on ne peut les utiliser, seuls, comme étant des facteurs fiables d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes au sein de cette population (60).

D'un point de vue histologique, l'aplasie germinale était défavorable à une extraction positive (27,5% vs 83,3%, $p<0,000000001$). Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus dans les études concernant des patients présentant une azoospermie non obstructive toutes étiologies confondues (35).

Influence de l'antécédent de cryptorchidie :

Enfin, nous avons montré que le paramètre « antécédent de cryptorchidie » est de bon pronostic en cas d'ANO en comparaison avec une population présentant une ANO « idiopathique ». En effet, le taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes et le taux d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes utilisables en ICSI sont plus élevés

en cas d'antécédent de cryptorchidie : 61,4% contre 40% dans le premier cas ($p=0,0000009$) et 57% contre 36% dans le deuxième cas ($p=0,000001$). De plus, il y a significativement moins de patients présentant une aplasie germinale (49% contre 68%, $p=0,00001$) et plus de patients présentant une hypospermatogenèse (46,6% contre 27,3%, $p=0,000004$) dans le groupe ANO avec antécédent de cryptorchidie, ce qui reflète les résultats des taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes dans les deux groupes.

Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que, fréquemment dans les cryptorchidies, sont associées des anomalies obstructives. Que ces anomalies soient d'origine constitutionnelle (61) ou iatrogènes secondaires à la chirurgie d'abaissement, ces facteurs obstructifs pourraient venir améliorer les paramètres des azoospermies non obstructives au sein desquelles ils ont été classés (composante mixte, avec prédominance de la part non obstructive).

Dans le groupe de patients présentant un profil d'azoospermie non obstructive avec antécédent de cryptorchidie, les résultats d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes sont meilleurs alors que - paradoxalement - les paramètres reflétant la sévérité de l'atteinte de la fonction sertolienne sont significativement moins bons, en comparaison avec les patients présentant un profil d'azoospermie non obstructive « idiopathique ». En effet, le taux médian de FSH est significativement plus élevé : 20,9 [5,8-53,4] contre 17,1 UI/L [5,1-39,9] ($p=0,0001$) et le volume testiculaire est significativement plus abaissé : 7,7 [3,4-14,4] contre 8,5 mL [3,5-14,2] ($p=0,01$), en cas d'antécédent de cryptorchidie.

Les résultats concernant les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes dans le groupe de patients avec antécédent de cryptorchidie sont d'autant plus étonnants que, comme vu dans le paragraphe précédent, avoir un taux de FSH plus élevé et un volume testiculaire moindre serait plutôt péjoratif quant à l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes.

Raman et Schlegel avaient également mis en évidence un taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes plus important en cas d'antécédent de cryptorchidie : 74% contre 58% ($p<0,05$) (29). Ces taux étaient certes moins importants dans notre étude mais ils restaient en faveur de l'antécédent de cryptorchidie. Pour Raman et Schlegel, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que, à la base, le testicule présente une composition normale qui s'altérerait du fait de son environnement local anormal. Ainsi, le nombre de cellules germinales s'altérerait et l'orchidopexie, bien qu'elle n'ait que peu d'effet sur les tubes séminifères, permettrait d'épargner le nombre de cellules germinales restantes.

Un des points importants de différences entre nos études à soulever repose sur le fait que nos populations ne soient pas tout à fait comparables. En effet, leur population d'étude était composée de 38 patients (ayant bénéficié de 47 TESE) présentant une azoospermie non obstructive avec un antécédent de cryptorchidie. En dehors du fait que leur effectif était nettement plus faible que le nôtre, d'autres antécédents que la cryptorchidie étaient associés à cette population : huit antécédents de varicocèlectomie, deux syndromes de Klinefelter, une microdélétion AZFb sur le bras long du chromosome Y et un antécédent de chimiothérapie pour leucémie. Dans notre étude, nous avons, à la différence de ces auteurs, veillé à ce que notre population soit la plus pure possible afin que la cryptorchidie soit le seul élément ayant pu avoir une influence sur les résultats obtenus. Il en va de même pour la population témoin qui, dans l'étude de Raman et Schlegel, est composée de 237 patients (ayant bénéficié de 274 TESE) présentant des « étiologies variées d'azoospermie non obstructive ». Dans notre étude, notre population témoin est composée de patients présentant une azoospermie non obstructive que l'on peut qualifier « d'idiopathique ».

Pour Negri et al. (31), le fait d'avoir bénéficié d'une orchidopexie bilatérale est de bon pronostic quant à l'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes, avec un odds-ratio à 4 ($p < 0,05$). Contrairement à notre étude, le taux de FSH était moins élevé chez les patients avec antécédents de cryptorchidie que chez ceux présentant une ANO « idiopathique » ($p < 0,05$) et il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le volume testiculaire.

En ce qui concerne les patients inclus dans l'étude de Negri et al, nous pouvons remarquer que, parmi les patients du groupe d'étude (30 patients), deux présentaient une agénésie bilatérale des canaux déférents avec une mutation $\Delta F508$ du gène CFTR, élément plutôt en faveur d'une azoospermie avec paramètres obstructifs. De plus, au sein de la population témoin (77 patients), certains avaient des antécédents d'anomalies chromosomiques et de microdélétion sur le bras long du chromosome Y. Enfin, les deux groupes n'étaient pas appariés sur l'âge.

Concernant l'histologie testiculaire, 40% de leurs patients azoospermes avec antécédent de cryptorchidie bilatérale (soit 12 patients sur 30) présentaient une spermatogenèse normale ou sub-normale voire une discrète hypospermatogenèse ; ce qui serait plutôt en faveur d'une azoospermie de profil obstructif. Le profil histologique en faveur d'une azoospermie obstructive était plus représenté chez les patients ayant un antécédent de cryptorchidie ($p = 0,0004$) et le profil non obstructif était plus présent dans le groupe témoin ($p = 0,0094$).

Vernaev et al. ont montré un taux d'extraction de 51,9% dans le groupe de patients ANO avec antécédent d'orchidopexie (28). La différence de taux d'extraction est significative quand on compare ce taux au groupe de patients avec une ANO « idiopathique » dont le taux d'extraction est de 33,3%. Tous les facteurs prédictifs étudiés (âge à l'orchidopexie, âge à la prise en charge andrologique, volume du plus gros testicule, taux de FSH, taux de testostérone, unilatéralité versus bilatéralité) n'étaient pas significativement différents que l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes soit positive ou négative. On peut remarquer que la population d'étude (79 patients) était composée de patients ayant été inclus selon leur antécédent d'orchidopexie et non sur l'antécédent direct de cryptorchidie. Ainsi, pour 14 patients (17,7% de la population), l'indication de l'orchidopexie n'était pas précisée. En revanche, les 65 autres patients avaient un antécédent de cryptorchidie (49 cryptorchidies bilatérales et 16 cryptorchidies unilatérales). De plus, il n'est pas clairement précisé, dans cette étude, si d'autres paramètres pouvant expliquer l'azoospermie avaient été recherchés. Concernant la population témoin, elle semblait comparable à la nôtre.

Haimov-Kochman et al. n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe avec antécédent de cryptorchidie et celui sans antécédent de cryptorchidie en ce qui concerne le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes. Les taux étaient respectivement de 66% contre 47% ($p > 0,05$). Ils retrouvent, comme nous, un taux de FSH significativement plus élevé dans le groupe avec antécédent de cryptorchidie par rapport aux patients avec une ANO sans antécédent de cryptorchidie : $30,7 \pm 25,4$ (7,3-103) contre $17,9 \pm 14,8$ (0,8-72) ($p < 0,05$) (27). Cependant, concernant l'histologie testiculaire, nos données ne sont pas en accord. Leur étude retrouve des données inverses aux nôtres : plus d'aplasie germinale et moins d'hypospermatogenèse en cas d'antécédent de cryptorchidie ($p < 0,05$) par rapport à une population de patients ANO sans antécédent de cryptorchidie.

Notons que l'aplasie germinale reste le type histologique le plus fréquent, que ce soit dans leur étude ou dans la nôtre. Cortes et al. avaient également obtenus des résultats dans ce sens (62).

Une nouvelle fois, il convient de souligner les caractéristiques d'inclusion des patients au sein de la population d'étude et de la population témoin, dans l'étude de Haimov-Kochman et al. (27). La population d'étude (15 patients) ne semblait être composée que de patients avec un antécédent de cryptorchidie (13 antécédents de cryptorchidie unilatérale et 2 antécédents de cryptorchidie bilatérale) mais le groupe témoin de 142 patients était relativement hétérogène : 93 d'entre eux présentaient une azoospermie « idiopathique » et 49 d'entre eux présentaient une azoospermie secondaire à une pathologie ou à un antécédent andrologique significatif. Il

faut également souligner que, que ce soit au niveau de la population d'étude ou de la population témoin, aucun des patients n'aurait bénéficié de la recherche de microdélétions AZF sur le bras long du chromosome Y.

Par des méthodes d'analyses statistiques complexes, l'étude de Ramasamy et al., qui s'intéressait aux facteurs prédictifs d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes par micro-TESE au sein d'une population de patients présentant une azoospermie non obstructive, avait également montré que les patients avec antécédent de cryptorchidie auraient de bonnes chances d'extraction chirurgicale positive de spermatozoïdes ($p < 0,05$) (63).

Un point intéressant à signaler est la fréquence plus importante des anomalies du parenchyme testiculaire au sein du groupe de patients avec une azoospermie non obstructive et antécédents de cryptorchidie par rapport au groupe de patients avec une azoospermie non obstructive « idiopathique ». Les micro-lithiases ne sont pas statistiquement plus fréquentes chez les patients avec antécédent de cryptorchidie. En revanche, les micronodules et les nodules testiculaires sont significativement plus fréquents dans le groupe avec antécédent de cryptorchidie : 18,9% contre 10,2% ($p = 0,004$). Dans notre étude, parmi les 47 patients porteurs de nodules testiculaires, on retrouvait 8 tumeurs à cellules de Leydig, 3 séminomes et 1 tumeur germinale (burned-out tumor). 39 patients ont bénéficié d'une simple surveillance et 8 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale en ce qui concerne ces anomalies parenchymateuses testiculaires nodulaires.

Nous pouvons signaler que nous n'avons pas retrouvé d'information quant à l'éventuelle mise en évidence d'anomalies parenchymateuses testiculaires, à type de micronodules, nodules et microlithiases, au sein des 5 principales études avec lesquelles nous comparons notre travail (27–31).

L'association d'augmentation du risque de cancer testiculaire en cas d'antécédent de cryptorchidie est désormais bien connue. Le risque de cancer testiculaire chez un homme ayant eu un antécédent de cryptorchidie est de 2 à 3%, soit environ un risque quatre fois supérieur à celui présenté par la population générale (64). Plus récemment, il a été montré que ce risque pouvait être jusqu'à 7,5 fois plus fréquent (65). Néanmoins, ce risque diminuerait en cas de traitement de la cryptorchidie avant la puberté (66). Cette association pourrait être expliquée, comme dit précédemment, par la théorie de la dysgénésie testiculaire de Skakkebaek (6). C'est l'altération de la différenciation des cellules germinales, dans ce cas, qui serait responsable du développement de cancer testiculaire au sein de la population de patients présentant des testicules « dysgénésiques ».

Tentatives d'ICSI :

Après l'étude des paramètres masculins, un deuxième point de notre travail était de s'intéresser aux tentatives d'ICSI réalisées avec les prélèvements testiculaires analysés dans la première partie de notre travail. Parmi les 249 patients avec une azoospermie non obstructive et antécédent de cryptorchidie, 142 patients ont eu une extraction chirurgicale de spermatozoïdes utilisables en ICSI. 245 ponctions ovocytaires ont été réalisées au sein de cette population. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes concernant les taux de fécondation, d'implantation, de grossesses cliniques, de grossesses évolutives et d'accouchement. Les cinq études comparables à la nôtre n'avaient, elles non plus, pas montré d'impact de l'antécédent de cryptorchidie au sein d'une population d'ANO sur les tentatives d'ICSI (27–31).

Synthèse :

Les points forts de notre étude reposent sur l'importance des effectifs. C'est, à ce jour, l'étude s'intéressant à l'impact de l'antécédent de cryptorchidie, au sein d'une population de patients présentant un profil d'azoospermie non obstructive, présentant le plus grand nombre de patients. Un autre point important est la définition stricte de notre population d'étude. En effet, nous avons souhaité obtenir une population la plus pure possible afin d'obtenir des résultats les plus fiables possibles quant à l'impact de la cryptorchidie au sein de notre population.

Les points faibles reposent sur le caractère rétrospectif, ce qui reste moins rigoureux qu'une étude prospective malgré l'emploi d'une méthodologie stricte. Nous pouvons également souligner que nous avons un nombre non négligeable de données manquantes ou imprécises quant à l'âge à la prise en charge thérapeutique de la cryptorchidie. Nous sommes aussi conscients des imprécisions concernant la population féminine. L'étude incluant des patients sur plus de 15 ans, des paramètres essentiels notamment ceux portant sur l'évaluation de la réserve ovarienne, ayant évolués au fil des ans, n'auraient pas pu être extrapolables. Une étude approfondie tenant compte de ces paramètres pourrait être envisagée.

Enfin, au sein de notre étude, les prélèvements ont uniquement été réalisés par TESE. La TESE s'est réellement développée dans le milieu des années 90 (67) et la micro-TESE a été décrite pour la première fois en 1999 (68). Les résultats des études semblent aller en faveur de

l'utilisation de la micro-TESE. En effet, les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes semblent meilleurs (69–71), d'autant plus en cas de SCOS (71). De plus, certains auteurs estiment que les conséquences sur le testicule en post-opératoire seraient moins importantes (69), mais ces données mériteraient encore d'être confirmées. De plus, lors de la TESE, si de multiples biopsies aléatoires étaient réalisées, elles pourraient être responsables de saignements et de cicatrices qui engendreraient une altération de la production hormonale et de la spermatogénèse résiduelle (70). Cependant, la méta-analyse récente de Bernie et al. comparant la TESE à la micro-TESE chez les patients présentant une azoospermie non obstructive ne recommande pas l'utilisation systématique de la micro-TESE, bien que les résultats de leur méta-analyse soient en faveur de la micro-TESE concernant le taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes. En effet, ils soulignent que, dans les études réalisées en vue de comparer ces deux processus d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes, il existe fréquemment une absence d'homogénéité des populations de patients inclus et des techniques de laboratoire. De plus, ils indiquent que les choix de techniques devraient être guidés par l'existence et le résultat de prélèvements antérieurs, par l'éventuelle pathologie testiculaire, par les potentielles complications post opératoires, par le coût et par les connaissances et compétences du chirurgien (36).

Remarquons que l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes par TESE dans notre étude se limitait à un prélèvement unique uni- ou bilatéral en fonction des paramètres clinico-biologiques du patient afin d'être le moins dommageable possible sur le parenchyme testiculaire. Une analyse extemporanée per-opératoire n'était réalisée qu'en cas de MESA précédant une éventuelle TESE en cas de recherche initiale de spermatozoïdes infructueuse. Dans certaines des études auxquelles nous comparons la nôtre, il est précisé que les biopsies étaient multiples au sein d'un même testicule et qu'elles étaient répétées en cas de recherche de spermatozoïdes extemporanée per-opératoire négative (28–30).

Raman et Schlegel ont utilisé la TESE avec biopsies multiples, si besoin, dans un premier temps, pour les premiers patients inclus puis ils ont eu recours à la microTESE pour le reste de leurs patients (29). Au sein du groupe de patients avec une ANO et antécédent de cryptorchidie, 8 TESE ont été réalisées avant 1998 et 39 micro-TESE ont eu lieu par la suite. Au sein du groupe témoin, 73 TESE et 201 micro-TESE ont été réalisées. Cela peut constituer un biais d'évaluation. De plus, nous pouvons souligner également que les patients constituant notre population d'étude n'avaient pas bénéficié d'analyse histologique testiculaire précédemment à la réalisation de la TESE. En effet, la population de patients étudiés par Raman et Schlegel avait bénéficié d'une analyse histologique testiculaire dans les mois

précédant la TESE ce qui a pu induire un biais de sélection, puisque, seuls les patients avec un bon pronostic d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes auraient été opérés.

Un autre point à souligner est l'utilisation des prélèvements en synchrone dans l'étude de Vermaeve au sein de la population témoin de patients ANO sans antécédent de cryptorchidie alors que les prélèvements du groupe ANO avec antécédent de cryptorchidie étaient utilisés en désynchrone (28). Ce biais d'évaluation peut, cependant, être atténué par le fait que l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires frais et l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires congelés-décongelés ne présentent pas de différence significative en terme de taux de fécondation et de grossesses cliniques comme cela a été confirmé en 2014 dans la méta-analyse de Ohlander et al. (72).

CONCLUSION

La cryptorchidie est un phénomène fréquent au sein de la population masculine. Ses conséquences peuvent être multiples et marquées notamment par une atteinte plus ou moins sévère de la fertilité. Notre travail s'est intéressé à l'influence de la cryptorchidie sur le phénotype andrologique et sur le taux d'extraction chirurgical de spermatozoïdes au sein d'une population de patients ayant une azoospermie. La cryptorchidie ne semblait pas avoir d'influence sur les taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes chez les patients présentant une azoospermie obstructive, dans laquelle les taux étaient excellents. Ainsi, nous nous sommes intéressés aux différents éléments pouvant influencer ces taux au sein de la population d'azoospermie non obstructive. Nous avons montré que l'âge à la prise en charge chirurgicale de la cryptorchidie pouvait être déterminant quant à l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes ou pas. Nous avons également mis en évidence l'existence d'autres facteurs prédictifs d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes comme le taux de FSH, le volume testiculaire et l'histologie testiculaire. Enfin de manière globale, nous avons montré que la cryptorchidie est, en elle-même, de meilleur pronostic sur l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes au sein d'une population présentant une azoospermie non obstructive que le caractère « idiopathique » de l'azoospermie non obstructive.

L'étude de l'existence de facteurs prédictifs d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes est intéressante dans la mesure où le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes n'est pas sans risque pour le patient, tout comme il n'est pas anodin de réaliser une hyperstimulation ovarienne en vain en cas de prélèvement chirurgical de spermatozoïdes négatif quand les équipes réalisent les prélèvements de gamètes féminins et masculins en synchrone.

Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'influence de la cryptorchidie sur les issues des tentatives d'ICSI réalisées chez les conjointes des patients de notre étude.

ANNEXES

Tableau résumant les résultats des principales études s'intéressant aux antécédents de cryptorchidie et azoospermie non obstructive : paramètres masculins et tentatives d'ICSI.

Étude	Description de l'étude	Taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes	Facteurs prédictifs étudiés d'extraction chirurgicale + de spermatozoïdes	Taux de fécondation	Taux d'implantation	Taux de grossesses cliniques	Taux de grossesses évolutives et d'accouchement	Taux de FCS	Différences avec notre étude
Raman et Schlegel. J Urol. 2003	<p>- Étude rétrospective (Nov. 1995 – Déc. 2001)</p> <p>- 321 TESE chez 275 ANO dont 38 ANO crypto (47 TESE) et 237 ANO non crypto (274 TESE)</p> <p>- ANO crypto : 30 crypto bilatérales, 8 crypto unilatérales</p>	<p>- <u>ANO crypto</u> : 74% (100% quand unilat, 68% quand bilat)</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 58%</p> <p>p<0,05</p>	<p><u>ANO crypto</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FSH : indépendant - Volume testiculaire p<0,001 - Âge à l'orchidopexie p<0,001 <p><u>ANO non crypto</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FSH : indépendant - Volume testiculaire : indépendant 	<p>- <u>ANO crypto</u> : 62%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 59%</p> <p>NS</p>		<p>- <u>ANO crypto</u> : 46%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 44%</p> <p>NS</p>	<p>- <u>ANO crypto</u> : 43%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 36%</p> <p>NS</p>	<p>- <u>ANO crypto</u> : 1 FCS</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 13 FCS</p> <p>NS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 205 patients/275 ont bénéficié d'une biopsie 6 mois avant TESE - Groupe ANO crypto : 8 patients avec antécédent de varicocèlectomie, 2 Sd de Klinefelter, 1 microdélétion AZFb, 1 antécédent de chimiothérapie pour leucémie - Groupe témoin : étiologies « variées » d'ANO - Prélèvement : TESE avec multiples biopsies puis microTESE (dans le groupe ANO crypto, respectivement 8 et 39) - Recherche de spermatozoïdes peropératoire - Ttt crypto : orchidopexie seule (réalisée au moins 6 mois avant la TESE)

Étude	Description de l'étude	Taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes	Facteurs prédictifs étudiés d'extraction chirurgicale + de spermatozoïdes	Taux de fécondation	Taux d'implantation	Taux de grossesses cliniques	Taux de grossesses évolutives et d'accouchement	Taux de FCS	Différences avec notre étude
Negri et al. Hum Reprod. 2003	<p>- Étude rétrospective (menée sur 2 ans)</p> <p>- 107 ANO dont 30 ANO crypto (toutes bilatérales) et 77 ANO non crypto</p> <p>- Chez les ANO crypto, 8 ont eu ttt hormonal avant recours à la chirurgie</p> <p>-ANO crypto : Plus jeunes, FSH moins élevée, plus de spermatogénèse normale, d'hypospermatogénèse modérée, moins de blocage de maturation, moins de SCOS</p> <p>-63 cycles d'ICSI chez 40 couples avec extraction+</p>	<p>- <u>Totalité</u> : 49,5%</p> <p>- <u>ANO crypto</u> : 73%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 40%</p> <p>p=0,0026</p>	<p>- Analyse univariée : atcd d'infection/inflammation, signes obstructifs, orchidopexie bilatérale p<0,05</p> <p>- Analyse multivariée : atcd d'infection/inflammation, orchidopexie bilatérale p<0,05</p> <p>Âge du patient, taux de FSH, volume du plus gros testicule, anomalies génétiques NS</p>	NS	<p>- <u>ANO crypto</u> : 15%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 12,9%</p> <p>NS</p>	NS	NS		<p>- Groupe témoin : étiologies « variées » d'ANO (anomalies chromosomiques et microdélétion sur le bras long du chromosome Y)</p> <p>- Groupe ANO crypto : 2 ABCD ΔF508</p> <p>- Groupes non appariés sur l'âge</p>

Étude	Description de l'étude	Taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes	Facteurs prédictifs étudiés d'extraction chirurgicale + de spermatozoïdes	Taux de fécondation	Taux d'implantation	Taux de grossesses cliniques	Taux de grossesses évolutives et d'accouchement	Taux de FCS	Différences avec notre étude
Vernaev et al. Hum Reprod. 2004	<ul style="list-style-type: none"> - Étude rétrospective (Janv. 1995-Déc. 2002) - 79 patients avec atcd d'orchidopexie dont 49 bilat, 16 unilat, 14 inconnu - 213 patients ANO non crypto - 64 cycles d'ICSI chez ANO crypto (37 patients) - 92 cycles d'ICSI chez ANO non crypto (67 patients) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>ANO avec atcd d'orchidopexie</u> : 51,9% - <u>ANO avec atcd d'orchidopexie bilat</u> : 43% - <u>ANO avec atcd d'orchidopexie unilat</u> : 56,2% - NS - <u>ANO non crypto</u> : 33,3% - p<0,05 	<p><u>ANO avec atcd d'orchidopexie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge à l'orchidopexie - Âge à la PEC andro - Volume testiculaire du plus gros testicule - FSH - Testostérone - Bilat vs unilat <p>NS</p> <p><u>ANO avec atcd d'orchidopexie</u></p> <p>Courbes ROC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Âge<30</u> - <u>Âge orchidopexie<13</u> - <u>VT>4</u> - <u>FSH<16,9</u> - <u>Testo<2,9</u> - <u>FSH/LH>2,53</u> - <u>And sensindex >41,4</u> 	NS	<ul style="list-style-type: none"> - <u>ANO avec atcd d'orchidopexie</u> : 9,8% (par embryon transféré) - <u>ANO non crypto</u> : 6% (par embryon transféré) <p>NS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>ANO avec atcd d'orchidopexie</u> : 17,2% (par cycle), - <u>ANO non crypto</u> : 20,8% (par embryon transféré) - <u>ANO non crypto</u> : 10,9% (par cycle), - <u>ANO non crypto</u> : 11,9% (par embryon transféré) <p>NS</p>	NS	NS	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvements en vue d'utilisation synchrone (46)/désynchrone (18) pour les ANO avec atcd d'orchidopexie - Pour les ANO non crypto, tentative ICSI qu'avec du sperme frais - Recherche de spermatozoïdes peropératoire - Biopsies multiples - Tentatives d'ICSI avec ANO non crypto - Ttt crypto : orchidopexie seule - Pas d'info détaillée sur le groupe ANO non crypto - Non inclusion des patients ANO crypto sans orchidopexie

Étude	Description de l'étude	Taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes	Facteurs prédictifs étudiés d'extraction chirurgicale + de spermatozoïdes	Taux de fécondation	Taux d'implantation	Taux de grossesses cliniques	Taux de grossesses évolutives et d'accouchement	Taux de FCS	Différences avec notre étude
Wiser et al. Reprod Biomed Online. 2009	<p>- Étude rétrospective (Janv. 1996 – Déc. 2004)</p> <p>- 42 patients avec ANO crypto (40 crypto bilat, 2 crypto unilat) dont :</p> <p>- 21 dans le groupe A : orchidopexie < 10 ans</p> <p>- 21 dans le groupe B : orchidopexie > 10 ans</p> <p>Âge à la TESE, FSH, LH, testostérone, volume testiculaire histologie : pas de différence entre les 2 groupes</p>	<p>- <u>Groupe A et B combinés</u> : 59,5%</p> <p>- <u>Groupe A</u> : 61,9%</p> <p>- <u>Groupe B</u> : 57,1%</p> <p>NS</p>	<p>- <u>Groupe A et B combinés</u> : Volume testiculaire droit plus élevé p=0,02</p> <p>- <u>Groupe A</u> : Taux de FSH (p=0,03) et de LH (p=0,05) plus bas</p> <p>- Volume testiculaire droit plus élevé p=0,05</p> <p>- <u>Groupe B</u> : NS</p>	<p>- <u>Groupe A</u> : 53,4%</p> <p>- <u>Groupe B</u> : 48%</p> <p>NS</p>	<p>- <u>Groupe A</u> : 22,2%</p> <p>- <u>Groupe B</u> : 26,1%</p> <p>NS</p>	<p>- <u>Groupe A</u> : 30,8%</p> <p>- <u>Groupe B</u> : 41,2%</p> <p>NS</p>	<p>- <u>Groupe A</u> : 75%</p> <p>- <u>Groupe B</u> : 80%</p> <p>NS</p>		<p>- Recherche de spermatozoïdes peropératoire</p> <p>- Biopsies multiples</p> <p>- Ttt crypto : orchidopexie seule</p>

Étude	Description de l'étude	Taux d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes	Facteurs prédictifs étudiés d'extraction chirurgicale + de spermatozoïdes	Taux de fécondation	Taux d'implantation	Taux de grossesses cliniques	Taux de grossesses évolutives et d'accouchement	Taux de FCS	Différences avec notre étude
Haimov-Kochman et al. Int J Androl. 2010	<p>- Étude rétrospective (Janv.2000 – Déc. 2007)</p> <p>- 15 ANO crypto et 142 ANO non crypto</p> <p>- ANO crypto : 2 crypto bilatérales, 13 crypto unilatérales</p> <p><u>ANO crypto :</u></p> <p>- FSH : taux plus élevé p=0,018</p> <p>- Aspermatogenèse : plus fréquent, blocage de maturation, hypospermatogenèse et spermatogenèse normale moins fréquents p=0,046</p> <p>- Volume testiculaire : indépendant</p>	<p>- <u>ANO crypto</u> : 66%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 47%</p> <p>NS</p>		<p>- <u>ANO crypto</u> : 43,3%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 48,7%</p> <p>NS</p>		<p>- <u>ANO crypto</u> : 30%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 43%</p> <p>NS (taux de grossesse)</p>	<p>- <u>ANO crypto</u> : 20%</p> <p>- <u>ANO non crypto</u> : 29%</p> <p>NS (taux de naissances vivantes)</p>	NS	<p>- Groupe témoin : étiologies « variées » d'ANO (hypogonadisme hypogonadotrope, chimiothérapie/radiothérapie, orchite/traumatisme, cure de hernie inguinale, anomalies génétiques, varicocèle)</p> <p>- Pas de recherche de microdélétion sur le bras long du chromosome Y</p> <p>- Ttt crypto : orchidopexie seule (ont toutes eu lieu avant 10 ans)</p> <p>- Biopsie unique/testicule mais bilatérale</p> <p>- Majorité de crypto unilat</p> <p>- Nombreux patients avec histologie normale dans les 2 groupes</p>

BIBLIOGRAPHIE

1. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2396-401.
2. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of Hormones, Genes, and Environment in Human Cryptorchidism. *Endocr Rev.* 2008;29(5):560-80.
3. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update.* 2007;14(1):49-58.
4. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V, et al. [Cryptorchidism: from physiopathology to infertility]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(10):588-99.
5. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341(8857):1392-5.
6. Skakkebaek NE, Meyts ER-D, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972-8.
7. Wenzler DL, Bloom DA, Park JM. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):849-51.
8. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):638-43.
9. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, et al. Guidelines on Paediatric Urology. Update. 2008
10. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337-45.
11. Merrot T. Prise en charge des testicules non descendus. *Prog Urol.* 2009;19(4):265-8.
12. Averous M, Lopez C. [Cryptorchidism: the point of view of a pediatric urologist]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32(9):813-7.
13. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after Bilateral Cryptorchidism. *Horm Res.* 2001;55(1):28-32.
14. Cortes D, Thorup J, Lindenberg S, Visfeldt J. Infertility despite surgery for cryptorchidism in childhood can be classified by patients with normal or elevated follicle-stimulating hormone and identified at orchidopexy: INFERTILITY, CRYPTORCHIDISM and FSH. *BJU Int.* 2003;91(7):670-4.
15. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Fifth edition.

16. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* 1989;142(1):62-5.
17. Matsumiya K, Namiki M, Takahara S, Kondoh N, Takada S, Kiyohara H, et al. Clinical study of azoospermia. *Int J Androl.* 1994;17(3):140-2.
18. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340(8810):17-8.
19. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal-Bertin G, van de Casseye M. Successful fertilization by testicular spermatozoa in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* 1993;8(8):1339-40.
20. Willott GM. Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int.* 1982;20(1):9-10.
21. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):1995-2004.
22. Huyghe E, Izard V, Rigot J-M, Pariente J-L, Tostain J, les membres du Comité d'andrologie de l'association française d'urologie (CCAFU). [Optimal evaluation of the infertile male. 2007 French urological association guidelines]. *Prog Urol.* 2008;18(2):95-101.
23. Robin G, Boitrelle F, Leroy X, Peers M-C, Marcelli F, Rigot J-M, et al. [Assessment of azoospermia and histological evaluation of spermatogenesis]. *Ann Pathol.* 2010;30(3):182-95.
24. Shin DH, Turek PJ. Sperm retrieval techniques. *Nat Rev Urol.* 2013;10(12):723-30.
25. Nicopoullou JDM, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JWA. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82(3):691-701.
26. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod.* 1997;12(1):80-6.
27. Haimov-Kochman R, Prus D, Farchat M, Bdolah Y, Hurwitz A. Reproductive outcome of men with azoospermia due to cryptorchidism using assisted techniques: Reproductive outcome of ex-cryptorchid azoospermic men. *Int J Androl.* 2010;33(1):e139-43.
28. Vernaev V. Outcome of testicular sperm recovery and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia with a history of orchidopexy. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2307-12.
29. Raman J. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol.* 2003;170:1287-90.
30. Wisner A, Raviv G, Weissenberg R, Elizur SE, Levron J, Machtinger R, et al. Does age at orchidopexy impact on the results of testicular sperm extraction? *Reprod Biomed Online.* 2009;19(6):778-83.

31. Negri L. Testicular sperm extraction in azoospermic men submitted to bilateral orchidopexy. *Hum Reprod.* 2003;18(12):2534-9.
32. Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2012;14(1):109-15.
33. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13(6):539-49.
34. Esteves SC, Miyaoka R, Orosz JE, Agarwal A. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. *Clinics.* 2013;68(Suppl 1):99-110.
35. Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod.* 2015;30(8):1790-6.
36. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015;104(5):1099-103.e1-3.
37. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl.* 2001;24(5):306-10.
38. Weedin JW, Bennett RC, Fenig DM, Lamb DJ, Lipshultz LI. Early versus late maturation arrest: reproductive outcomes of testicular failure. *J Urol.* 2011;186(2):621-6.
39. Aydin T, Sofikerim M, Yucel B, Karadag M, Tokat F. Effects of testicular histopathology on sperm retrieval rates and ICSI results in non-obstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(8):829-31.
40. Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol.* 2009;27(4):513-9.
41. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(3):210-4.
42. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet.* 2001;358(9288):1156-7.
43. Murphy F, Paran TS, Puri P. Orchidopexy and its impact on fertility. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(7):625-32.
44. Joensen UN, Jørgensen N, Meyts ER-D, Skakkebaek NE. Testicular Dysgenesis Syndrome and Leydig Cell Function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(2):155-61.
45. Toppari J, Virtanen H, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental effects on hormonal regulation of testicular descent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;102(1-5):184-6.

46. Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsallo A, Rapola J, et al. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res.* 1996;40(2):351-6.
47. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikström S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest.* 1997;100(9):2341-6.
48. Bu Q, Pan Z, Jiang S, Wang A, Cheng H. The Effectiveness of hCG and LHRH in Boys with Cryptorchidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2016;48(05):318-24.
49. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337-45.
50. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007;68(1):46-52.
51. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet.* 2001;358(9288):1156-7.
52. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DTG, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 2):1536-9; discussion 1538-9.
53. Hadziselimovic F, Emmons LR, Buser MW. A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(25-26):381-4.
54. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):675-81.
55. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schönfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, et al. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *Fertil Steril.* 2006;86(2):339-47.
56. Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3215-21.
57. Ballescá JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fábregues F, Osaba MJM de, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1734-8.
58. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1944-7.

59. Mitchell V, Robin G, Boitrelle F, Massart P, Marchetti C, Marcelli F, et al. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl.* 2011;34(4):299-305.
60. Bernie AM, Ramasamy R, Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. *Basic Clin Androl.* 2013;23:5.
61. Mollaeian M, Mehrabi V, Elahi B. Significance of epididymal and ductal anomalies associated with undescended testis: study in 652 cases. *Urology.* 1994;43(6):857-60.
62. Cortes D, Thorup JM, Beck BL. Quantitative Histology of Germ Cells in the Undescended Testes of Human Fetuses, Neonates and Infants. *J Urol.* 1995;154(3):1188-92.
63. Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnnyder JE, Niederberger C, et al. A Comparison of Models for Predicting Sperm Retrieval Before Microdissection Testicular Sperm Extraction in Men with Nonobstructive Azoospermia. *J Urol.* 2013;189(2):638-42.
64. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: Aspects of Fertility and Neoplasms. *Horm Res Paediatr.* 2001;55(1):21-7.
65. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias--a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg.* 2010;45(10):2074-86.
66. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1835-41.
67. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1995;10(6):1457-60.
68. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999;14(1):131-5.
69. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.* 2000;15(3):653-6.
70. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology.* 2005;65(6):1190-4.
71. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2002;168(3):1063-7.

72. Ohlander S, Hotaling J, Kirshenbaum E, Niederberger C, Eisenberg ML. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):344-9.

AZOOSPERMIA AND HISTORY OF CRYPTORCHIDISM : ANDROLOGICAL CARE ET ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY ISSUES IN A POPULATION OF 314 PATIENTS

Summary:

Purpose: We studied the influence of history of cryptorchidism on TESE-ICSI success in a population of patients with non-obstructive azoospermia (NOA).

Methods: a total of 314 azoospermic men with history of cryptorchidism who referred to a unit of andrology from January 1995 to December 2014 were included. Among these patients, 249 patients had no other causes that could explain azoospermia but cryptorchidism. We compared the andrological phenotypes of our population of patients with a control group of patients with unexplained NOA. Then, we analyzed the predictive factors of successful sperm retrieval and the outcome of ICSI.

Results: successful TESE rate was 61.4% in the group of patients with NOA and history of cryptorchidism and was 40% in the group of patients with unexplained non-obstructive azoospermia. The difference between the 2 groups was significant ($p=0.0000009$). Other predictive factors were associated with positive sperm retrieval in the group of patients with NOA and history of cryptorchidism such as age at orchidopexy, FSH value, mean testicular volume and testicular histology. Unilateral or bilateral history of cryptorchidism did not seem to influence the success of TESE procedure. We did not show any influence of history of cryptorchidism on the outcome of ICSI realized with the sperm of our study group.

Conclusion: In a population of patients with NOA, history of cryptorchidism seems to have a better influence on successful TESE rates than unexplained NOA. Age at orchidopexy could also represent a predictive factor of testicular sperm retrieval.

Key words: male infertility, cryptorchidism, azoospermia, TESE, ICSI, orchidopexy.

Auteur : Anaïs Dauvergne

Date de soutenance : mercredi 29 juin 2016

Titre de la thèse : Azoospermie et antécédent de cryptorchidie : analyse de la prise en charge andrologique et en assistance médicale à la procréation d'une population de 314 patients.

Thèse – Médecine – Amiens 2016

DES + spécialité : DES de Gynécologie Médicale

Résumé :

Introduction : Nous avons étudié l'influence de l'antécédent de cryptorchidie sur le succès de la TESE-ICSI au sein d'une population de patients présentant une azoospermie non obstructive (ANO).

Matériel et méthode : 314 patients présentant une azoospermie avec antécédent de cryptorchidie ayant consulté en andrologie, de Janvier 1995 à Décembre 2014, ont été inclus. Parmi eux, 249 patients ne présentaient aucun autre facteur de risque d'ANO que la cryptorchidie. Nous avons comparé leurs phénotypes andrologiques à ceux d'une population de patients avec un profil d'ANO « idiopathique », puis analysé les facteurs pouvant influencer l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes et étudié les résultats des tentatives d'ICSI.

Résultats : Le taux de TESE positive était significativement plus élevé dans le groupe présentant une ANO avec antécédent de cryptorchidie que dans le groupe présentant une ANO « idiopathique » (respectivement 61,4% et 40%, $p=0,0000009$). D'autres facteurs sont associés à une TESE positive chez les patients présentant une ANO avec antécédent de cryptorchidie : l'âge lors de l'orchidopexie, le taux de FSH, le volume testiculaire moyen et l'histologie testiculaire. Le caractère unilatéral ou bilatéral de la cryptorchidie ne semble pas influencer les résultats de la TESE. Nous n'avons pas montré d'influence de l'antécédent de cryptorchidie sur les issues des tentatives d'ICSI.

Conclusion : Au sein d'une population présentant une ANO, l'antécédent de cryptorchidie semble être de meilleur pronostic sur l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes que le caractère « idiopathique » de l'azoospermie. L'âge à la prise en charge chirurgicale de la cryptorchidie semble également avoir une influence sur le succès de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes.

Mots-clés : Infertilité masculine, cryptorchidie, azoospermie, TESE, ICSI, orchidopexie.

Composition du Jury :

Présidente : Madame le Professeur Rachel Desaillood

Assesseurs : Monsieur le Professeur Nicolas Thiounn

Monsieur le Professeur Henri Sevestre

Madame le Docteur Rosalie Cabry-Goubet

Monsieur le Docteur Jean-Marc Rigot

Directeur : Monsieur le Docteur Geoffroy Robin