
Comment éviter l'AMP?

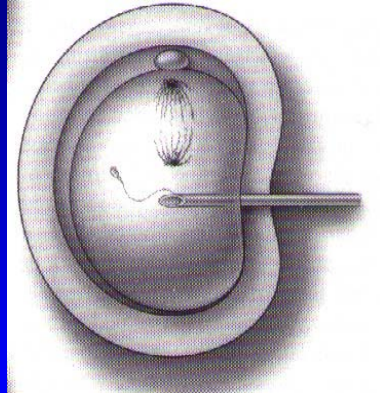
Armand Zini, MD, FRCSC
Université McGill

Traitements pour éviter l'AMP

- L'AMP pour l'homme infertile (ICSI)
 - Indications
 - Risques
- Comment éviter l'AMP
 - Evaluation
 - Traitements spécifiques
 - Résultats

FIV / ICSI: Traitement Révolutionnaire

- Progrès le plus significatif pour le traitement de l'homme infertile
 - Oligospermie
 - Azoospermie obstructive
 - Azoospermie non obstructive
- Taux de grossesses: 30-50%
 - Indépendamment de la qualité du sperme



Indices des effets de la FIV / ICSI: Facteurs Males

- Présence de spermatozoïdes viables
 - Nagy et al, Hum Reprod 1995*
 - Creus et al, Hum Reprod 2000*
- Spermatozoïdes avec morphologie normale
 - De Vos et al, Fertil Steril 2003*
 - Bartoov et al, Fertil Steril 2003*
- Intégrité de l'ADN de sperme?

Risques associés à la FIV / ICSI

Pourquoi évaluer l'homme avant l'ICSI?

- ◆ Pour évaluer l'influence d'un facteur male (sperme) sur la santé de l'enfant car:
 - Les barrières naturelles à la fertilisation sont éliminées avec l'ICSI
 - Les causes d'infertilité et de dommages à l'ADN de sperme chez les hommes infertiles pourraient être génétiques
 - Les grossesses sont possibles malgré les défauts génétiques
 - Risques associés à la FIV / ICSI

Risques associés à la FIV / ICSI

- ◆ **Risque accru de faible poids de naissance (RR 2.6) & risque accru de défauts de naissance (OR 1.5) après FIV & ICSI comparé à la conception naturelle**

Le risque élevé est-il dû à la FIV ou à l'infertilité sous-jacente?

Ericson et al, *Hum Reprod* 2001
Hansen et al, *NEJM* 2002
Schieve et al, *NEJM* 2002
Stromberg et al, *Lancet* 2002
Bonduelle et al, *Reprod BioMed Online* 2004
Ponjaert-Kristoffersen et al, *Pediatrics* 2005
Bonduelle et al, *Hum Reprod* 2005

Risques associés à la FIV / ICSI

- Augmentation significative d'anomalies chromosomiques (surtout chromosome sexuel) chez l'enfant après ICSI

	<u>anomalies de novo</u>	<u>anomalies familiales</u>
– ICSI:	1.6 %	1.4 %
– NC:	0.5 %	0.4 %

Bonduelle et al, *Hum Reprod* 1998, 2002

- Prévalence élevée d'anomalies chromosomiques chez les couples infertiles (♂ > ♀)

Clementi et al, *Hum Reprod* 2005

Calogero et al, *Hum Reprod* 2005

Meschede et al, *Hum Reprod* 1998

Risques associés à la FIV / ICSI

Défauts épigénétiques associés à l'ICSI

Défauts génétiques → transmissibles

Causés par des aberrations
du code de L'ADN



Défauts épigénétiques → transmissibles

Causés par des aberrations
de méthylation de L'ADN
de modification des histones
de l'interférence de L'ARN

Risques associés à la FIV / ICSI

Défauts épigénétiques (chez l'enfant) associés à l'ICSI

Syndrome d'Angelman (3 cas assoc. à FIV/ICSI)

Cox et al, *Am J Hum Genet* 2002

Orstavik et al, *Am J Hum Genet* 2003

Syndr. Beckwith-Wiedemann (augm. 6X avec ICSI)

De Baun et al, *Am J Hum Genet* 2003

L'ICSI est-elle responsable pour ces défauts épigénétiques?

Risques associés à la FIV / ICSI

Défaut épigénétiques associé à l'infertilité

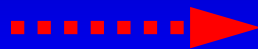
Syndrome d'Angelman

- Forme épigénétique associée à l'infertilité du couple
- RR=6.25 (95% CI: 1.7-16)

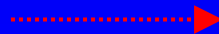
Ludwig et al, *J Med Genet* 2005

Indices des effets de la FIV / ICSI: Facteurs Males

- Présence de spermatozoïdes viables (de n'importe quelle source)
- Spermatozoïdes avec Morphologie normale
- Intégrité de l'ADN de sperme?



Reproduction *in vivo*



Reproduction *in vitro*

Fragmentation de l'ADN de sperme: Caractéristiques & Etiologie



Associées à l'infertilité masculine

- Les taux de fragmentation de l'ADN de sperme sont plus élevés chez l'homme infertile que chez l'homme fertile

Chromatin Structure:	Evenson et al, <i>Hum Reprod</i> 1999
Chromatin Structure:	Spano et al, <i>Fertil Steril</i> 2000
Chromatin Structure:	Zini et al, <i>Fertil Steril</i> 2001
DNA fragmentation:	Irvine et al, <i>J Androl</i> 2000
DNA Oxidation:	Sen & Ong, <i>Free Rad Biol Med</i> 2000
Protamine Deficiency:	Carrell & Liu, <i>J Androl</i> 2001
Protamine Deficiency:	Gatewood et al, <i>J Biol Chem</i> 1990
Epigenetic defect:	Marques et al, <i>Lancet</i> 2004

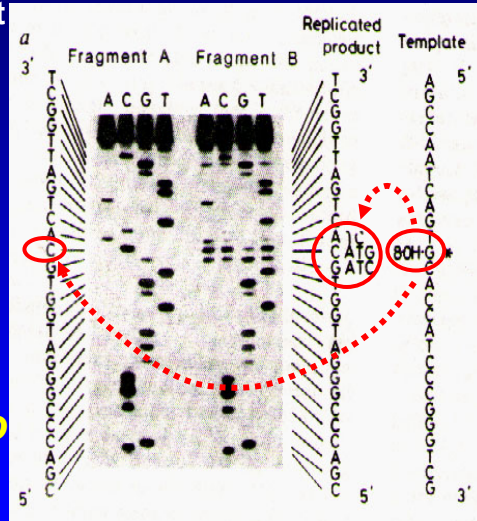
- Hommes infertiles → ICSI

Réussite de la FIV / ICSI et fragmentation de l'ADN de sperme: Risques potentiels

L'oxydation de l'ADN peut causer des erreurs lors de la réplication et de la réparation de l'ADN

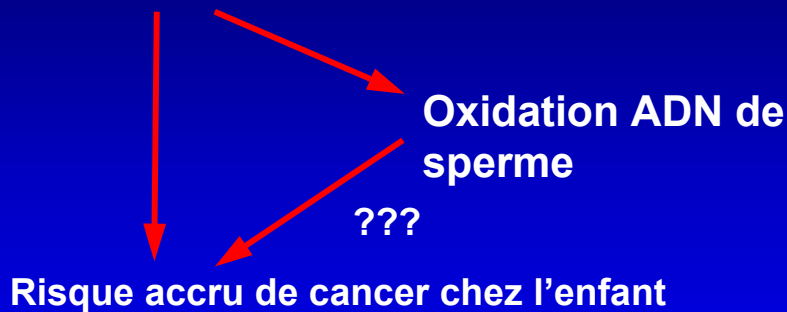
Kuchino et al, *Nature*, 1987

→ Potentiel de mutations génétiques de novo



Effets adverses possibles de la fragmentation de l'ADN de sperme et risques de cancer chez l'enfant

Père fumeur (avant conception)



Sorahan et al, *Br J Cancer*, 2001

Fraga et al, *PNAS* 1991

Ji et al, *J Natl Cancer Inst* 1997

Fraga et al, *Mutat Res* 1996

Zenses et al, *Mol Hum Reprod* 1999

Comment éviter l'AMP?

Bien évaluer l'homme

(Historique, Examen, Sperme, Hormones, Génétiques)

Pour identifier les hommes qui auraient

1. Une cause d'infertilité corrigible
2. Un risque de santé important (e.g. tumeur testiculaire)
3. Une anomalie génétique → risque pour l'enfant

Etiologie de l'infertilité masculine

- Varicocèle (35-40%)
- Idiopathique (25%)
- Infection (~10%)
- Génétique (~10%)
- Obstruction (<5%)
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- Endocrine (<5%)
- Immunologique
- Induite par drogue
- Mode de vie (chaleur, toxines)
- Autre

Conditions mal traitées: Etiologie de l'infertilité masculine

- Varicocèle (35-40%)
- Idiopathique (25%)
- Infection (~10%)
- Génétique (~10%)
- Obstruction (<5%)
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- Endocrine (<5%)
- Immunologique
- Induite par drogue
- Mode de vie (chaleur, toxines)

Conditions mal traitées: Etiologie de l'infertilité masculine

- Varicocèle (35-40%)
- Idiopathique (25%)
- Infection (~10%)
- Génétique (~10%) – e.g. anomalie caryotypique
- Obstruction (<5%)
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- Endocrine (<5%)
- Immunologique
- Induite par drogue
- Mode de vie (chaleur, toxines)

Evaluation Génétique: Indications

Azoospermie Non Obstructive

Analyse du caryotype

Microdélétions du chromosome Y

Oligospermie Sévère (<10 million spermatozoides)

Analyse du caryotype

Microdélétions du chromosome Y

Azoospermie Obstructive (idiopath, CBAVD)

Mutations du gène de la Fibrose Kystique (FK)

Conditions mal traitées: Etiologie de l'infertilité masculine

- Varicocèle (35-40%)
- Idiopathique (25%)
- Infection (~10%)
- Génétique (~10%) Obstruction (<5%)
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- Endocrine (<5%)
- Immunologique
- Induite par drogue
- Mode de vie (chaleur, toxines)

Conditions potentiellement corrigibles: Etiologie de l'infertilité masculine

- **Varicocèle (35-40%)**
- Idiopathique (25%)
- **Infection (~10%)**
- Génétique (~10%)
- **Obstruction (<5%)**
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- **Endocrine (<5%)**
- Immunologique
- Induite par drogue (e.g. hormones)
- **Mode de vie (chaleur, toxines)**

Conditions potentiellement corrigibles: Etiologie de l'infertilité masculine

- **Varicocèle (35-40%)**
- Idiopathique (25%)
- Infection (~10%)
- Génétique (~10%)
- **Obstruction (<5%)**
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- Endocrine (<5%)
- Immunologique
- Induite par drogue
- **Mode de vie (chaleur, toxines)**

Le pronostique dépend de la severité de l'infertilité masculine

● Azoospermie (20%)

- Non obstructive (~80%)
- Obstructive (~20%)

Pronostique

- mauvais
- bon

● Non Azoospermie (80%)

- 'Normospermia'
- Oligospermie ± asthénospermie ± tératospermie
- Asthénospermie ± tératospermie
- Tératospermie

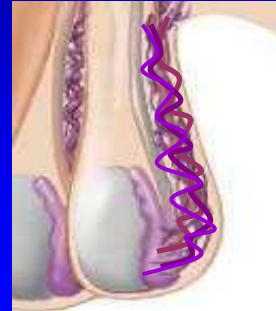
→ bon

Conditions potentiellement traitables: Etiologie de l'infertilité masculine

- Varicocèle (35-40%)
- Idiopathique (25%)
- Infection (~10%)
- Génétique (~10%)
- Obstruction (<5%)
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- Endocrine (<5%)
- Immunologique
- Induite par drogue
- Mode de vie (chaleur, toxines)

Varicocèle

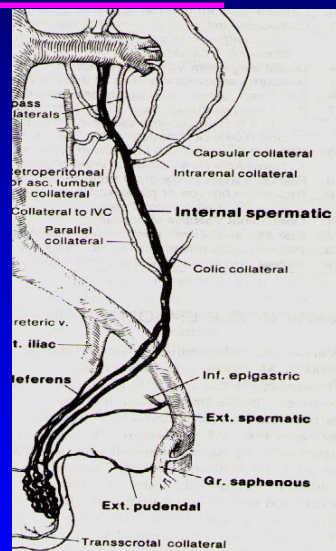
- ◆ **Définition:** dilatation des veines du testicule due au reflux sanguin
 - ◆ **Prévalence (varicocèle gauche)**
 - ➔ dans la population male en général ~ 15%
 - ➔ chez les hommes avec infertilité primaire ~ 35%
- WHO *Fertil Steril* 1985
Howards *Fertil Steril* 1992



Varicocèle

- ◆ **Étiologie:** probablement multifactorielle
 - ➔ **Absence ou incompetence des valves veineuses** résultant en reflux de sang veineux
 - ➔ **Différences anatomiques** (longueur, insertion) entre les veines spermaticques gauche et droite.

Buschi et al, *Am J Radiol* 1980
Braedel et al, *J Urol* 1994
Clarke *JAMA* 1966
Greenberg et al, *J Urol* 1978



Mécanisme de la Varicocèle

Hyperthermie Testiculaire

Reflux de Métabolites Surrénaux?

Stase Veineuse et Hypoxie?

Pathologies associées aux varicocèles

Atrophie testiculaire

Paramètres de sperme anormaux & Infertilité

- ~50 à 70% des hommes avec varicocèles ont des paramètres de sperme anormaux
- ~20 à 30% des hommes avec varicocèles sont infertiles

Dysfonction de la cellule de Leydig
Souffrance Testiculaire

MacLeod *Fertil Steril* 1965

Ayodeji & Baker *Fertil Steril* 1986

Johnson et al, *South Med J* 1970

Paduch & Niedzielski, *J Urol* 1996

Varicocelectomie: Techniques

Technique	Complications rapportées		
	Récurrence	Hydrocèle	Blessure Artérielle
Rétro péritonéale	15%	10%	commun
Inguinale Conventionnelle	10%	10%	commun
Laparoscopie	15%	10%	?
Embolisation radiol.	15%	0	0
Microchir. Inguinale	<1%	<1%	<1%

Varicocelectomie Microchirurgicale :

Le grossissement permet:

- ◆ **Identification & Préservation de:**
 - Artère testiculaire – aide à prévenir l'atrophie testiculaire
 - Canaux lymphatiques – pour prévenir le développement d'une hydrocèle
- ◆ **La ligature précise et complète de toutes les veines**
 - minimise le risque de récurrence



Varicocelectomie: Résultats

Études non contrôlées

- De nombreuses études non contrôlées (plus de 50) ont évalué l'effet d'une varicocelectomie sur la fertilité
- Dans l'ensemble, la varicocelectomie résulte en l'amélioration des paramètres du sperme chez ~70% des hommes
- De nombreuses études rapportent des taux de grossesse de ~30 à 50% après un suivi de 1 à 2 ans

Schlesinger et al, *Urol Clin North Am* 1994
Dubin & Amelar, *Urology* 1977

Varicocelectomie: Résultats

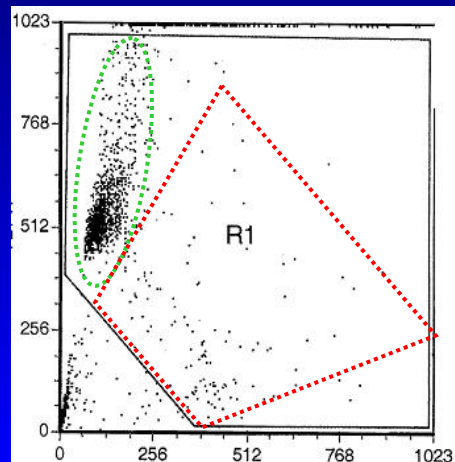
Effet de la varicocelectomie sur la fragmentation de l'ADN de sperme (n=37)

Frag. de l'ADN de sperme (%)

Pre-op	28%
Post-op	25%

$P < 0.05$

Zini et al, *Hum Reprod* 2005



Varicocelectomie: Résultats

Études contrôlées (contrôle: groupe non traité)

	n	Taux de grossesse	
		Rx	Ctl
+ Cockett et al,1979	293	25%	12%
+ Newton et al,1980	187	34%	21%
Vermeulen et al,1984	82	24%	40%
+ Rodrigues et al,1984	66	47%	25%
+ Okuyama et al,1988	224	31%	18%
+ Rageth et al,1992	77	42%	23%
+ O'Brien et al, 2004	204	34%	24%
+ Études positives		40%	20%

Varicocelectomie: Résultats

Randomized, Controlled Trials

	n	Pregnancy		
		Rx	Ctl	Comment
Nilsson et al,1979	96	8%	18%	low PR
Breznik et al,1993	79	34%	54%	mixed Rx gp
+ Madgar et al,1995	45	60%	10%	cross-over -1 yr
+ Hargreave 1997	89	35%	17%	multi-centre
Nieschlag et al,1998	125	29%	25%	improved semen
Krause et al, 2002	67	16%	18%	multi-centre
+ positive studies				

Varicocelectomie: Resultats

Indices de réussite

→ Concentration de spermatozoïdes préopératoire

Conc Préop.	n	Taux de grossesse*
$\geq 5 \times 10^6/\text{mL}$	119	61%
$< 5 \times 10^6/\text{mL}$	40	8%

*TG spontanées après suivi de 2 ans

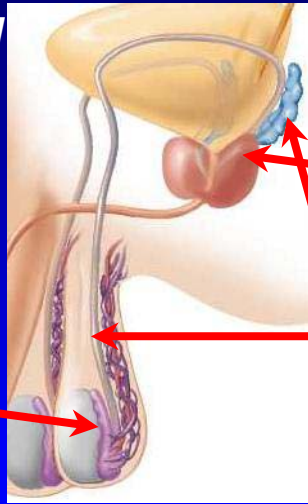
Kamal et al, *Fertil Steril* 2001

Conditions potentiellement traitables: Etiologie de l'infertilité masculine

- Varicocèle (35-40%)
- Idiopathique (25%)
- Infection (~10%)
- Génétique (~10%)
- **Obstruction (<5%)**
- Cryptorchidisme (<5%)
- Torsion, Traumatisme (<5%)
- Endocrine (<5%)
- Immunologique
- Induite par drogue
- Mode de vie (chaleur, toxines)

Azoospermie Obstructive Idiopathique: Etiologie

Volume séminal normal



Volume séminal faible

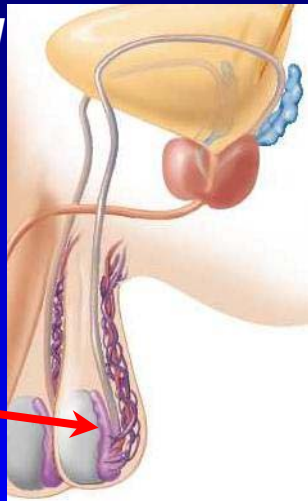
OCE

CBAVD

Epididymal

Azoospermie Obstructive Idiopathique: Etiologie

Volume séminal normal



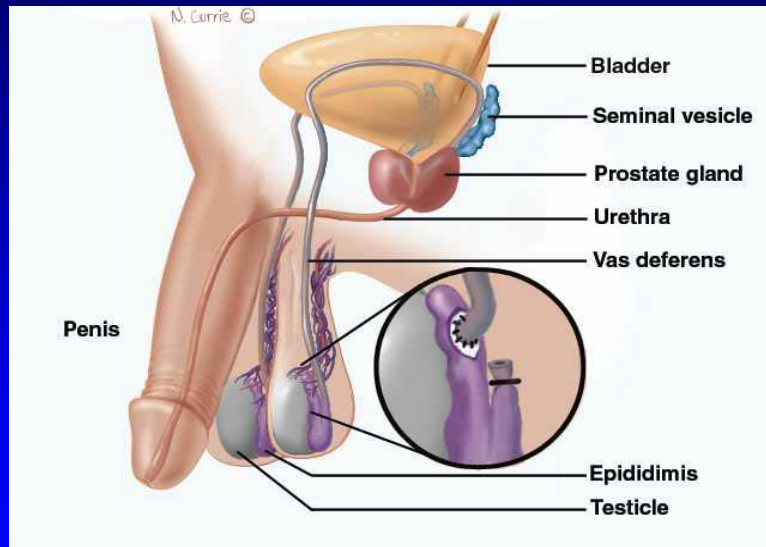
Volume séminal faible

OCE

CBAVD

Epididymal

Vaso-Epididymostomie



Vaso-Epididymostomie

	Spz +	Grossesse
VE sans microchirurgie	10-30%	<10%
VE Micro Conventionnelle	60-80%	10-30%
VE Micro par Triangulation	80-90%	20-30%
VE Micro Longitudinale	80-90%	20-30%

Berger et al, *J Urol* 1998

Schrepferman et al, *J Urol*, 2001

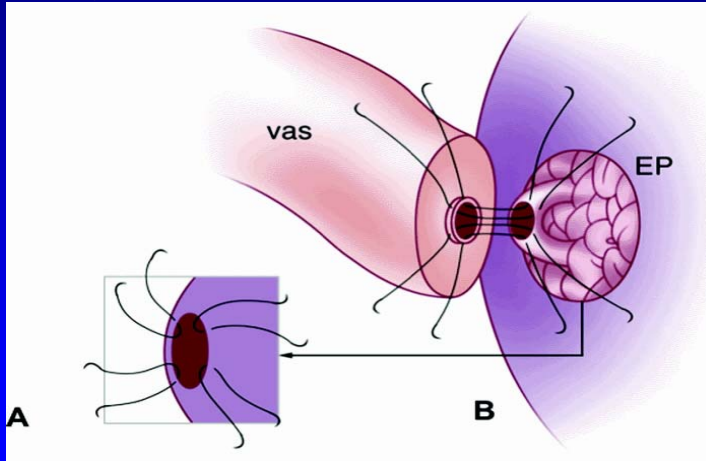
McCallum et al, *J Urol* 2002

Schiff et al, *J Urol* 2005

VE Microchirurgicale Conventionnelle

- VE Microchirurgicale bout à côté

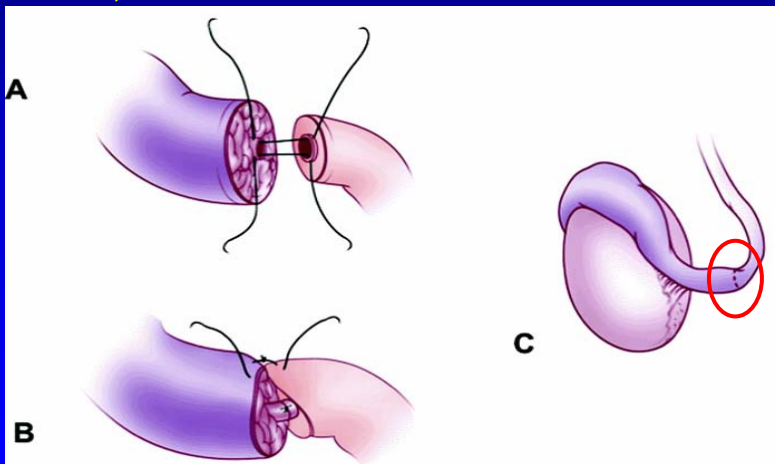
Schiff et al, *J Urol* 2005



VE Microchirurgicale Conventionnelle

- VE Microchirurgicale bout à bout

Schiff et al, *J Urol* 2005



Vaso-Epididymostomie

	Spz +	Grossesse
VE sans microchirurgie	10-30%	<10%
VE Micro Conventionnelle	60-80%	10-30%
VE Micro par Triangulation	80-90%	20-30%
VE Micro Longitudinale	80-90%	20-30%

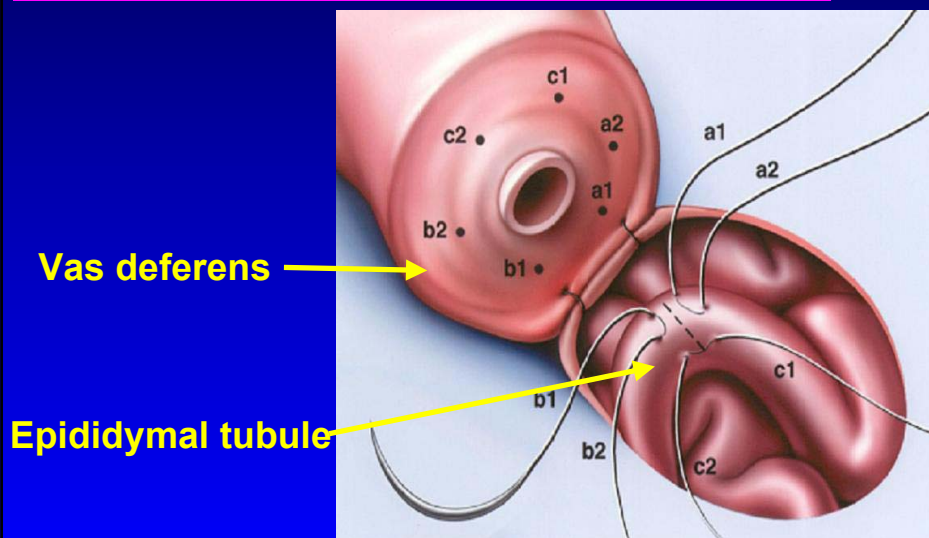
Berger et al, *J Urol* 1998

Schrepferman et al, *J Urol*, 2001

McCallum et al, *J Urol* 2002

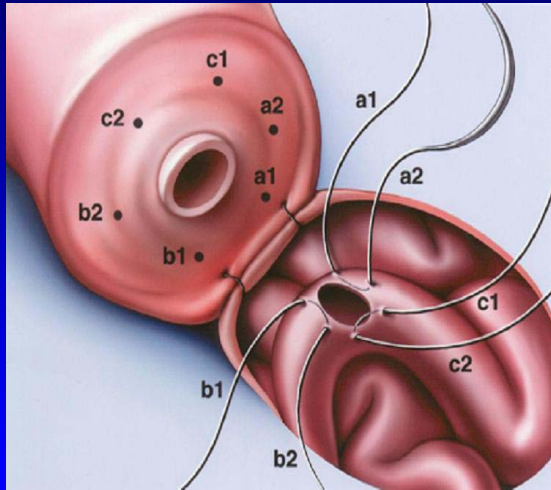
Schiff et al, *J Urol* 2005

VE Microchirurgicale par Triangulation



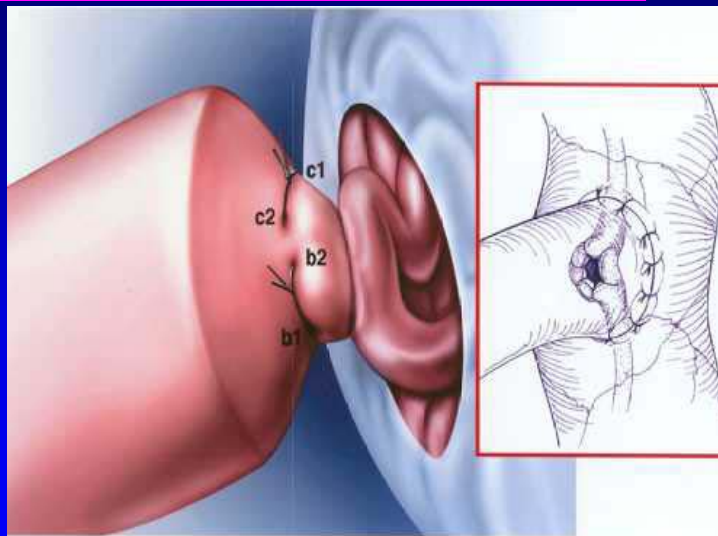
NYH, Cornell

VE Microchirurgicale par Triangulation



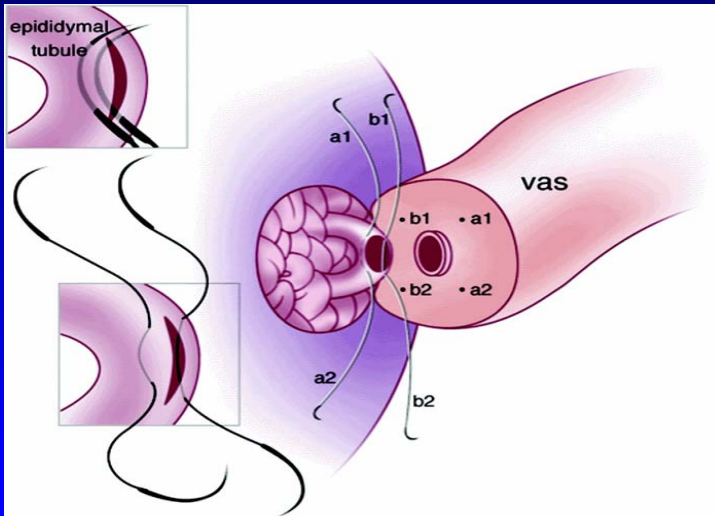
NYH, Cornell

VE Microchirurgicale par Triangulation



NYH, Cornell

VE Microchirurgicale Longitudinale

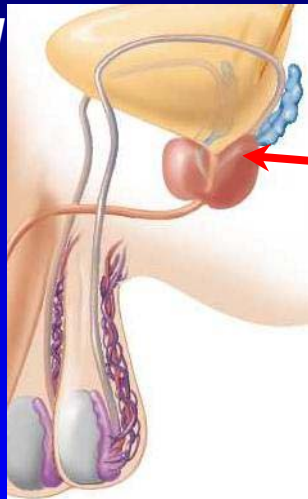


Schiff et al, J Urol 2005

Azoospermie Obstructive Idiopathique: Etiologie

Volume séminal normal

Epididymal



Volume séminal faible

OCE

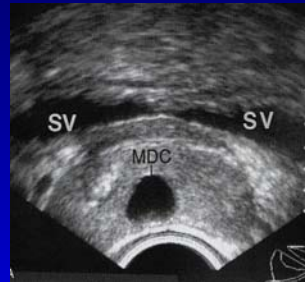
CBAVD

Obstruction du Conduit Éjaculatoire (OCE) Echographie Transrectale et Vasographie

ETR

OCE est soupçonnée si:

- Prostatique centrale ou kystes du CE
- Dilatation du CE
- Dilatation des VS (>15 mm)



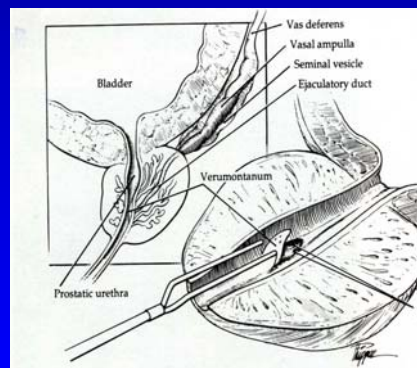
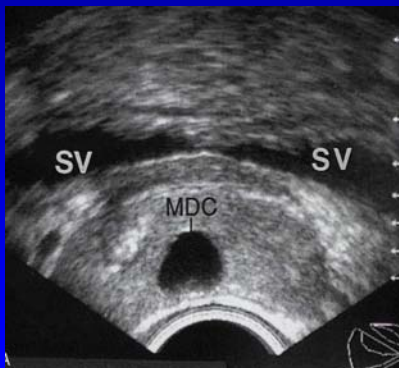
Vasographie

- Faite au moment de la chirurgie reconstructive
- Pour confirmer l'OCE & déterminer le lieu "anatomique" exact de l'obstruction



Obstruction du Conduit Éjaculatoire (OCE): Traitement Chirurgical (RTU)

- Technique: guidé par EG, RTU du conduit éjaculatoire (kyste)
- Résultats: ~50–75% de succès (spz. dans l'éjaculat), 25% TG
- Complications: pareil à RTUP (éjaculation rétrograde, obstruction)



Résumé

- Éviter l'AMP est possible dans certains cas
- Une évaluation minutieuse est critique
- Thérapie spécifique à l'étiologie est efficace
- Les résultats dépendent du niveau de base de la spermatogenèse

Comment éviter l'AMP

Merci