

AZOOSPERMIE : L'ENDOCRINOLOGUE A-T-IL UN ROLE A JOUER ?

par **Inès BRAHAM, Hélène HOCQ** et **Nicolas CHEVALIER**
(Nice, France)⁽¹⁾

- L'azoospermie correspond à l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Elle touche 1 % des
- sujets masculins mais représente une des principales causes d'infertilité masculine. Elle peut être
- due à un obstacle ou à un défaut plus ou moins complexe de la spermatogenèse. Son origine reste
- le plus souvent indéterminée, ou polyfactorielle sans facteur pathogène prédominant. Les causes
- génétiques sont rares mais nombreuses, et certaines peuvent répondre à des prises en charge
- spécifiques permettant d'obtenir des spermatozoïdes utilisables pour une fécondation in vitro.
- Parmi ces pathologies, un certain nombre correspondent à des pathologies relevant du champ de
- compétence de l'endocrinologue, avec une prise en charge globale sur le long terme.

Mots-clés : azoospermie, infertilité, hypogonadisme, prise en charge.

INTRODUCTION: QUELQUES DEFINITIONS

On considère actuellement qu'un couple sur 6 connaîtra un problème d'infertilité au cours de sa vie de couple, ce qui correspond à une incidence annuelle de 1.2 pour 1 000 couples en âge de procréer. Parmi les causes d'infertilité, les causes masculines représentent 50 % mais dans près de la moitié des cas, les causes de cette infertilité masculine ne sont pas retrouvées [1, 2].

Le diagnostic d'azoospermie est relativement simple puisque basé sur l'absence de spermatozoïdes au spermogramme, dès lors que celui-ci a été correctement réalisé (délai d'abstinence respecté, recueil correct au laboratoire, délai d'analyse court après l'éjaculat). Le diagnostic d'azoospermie ne peut pas être porté sur un seul prélèvement, et un second (voire un troisième) recueil est obligatoire dans un délai d'au moins 2 à 3 mois pour affirmer l'azoospermie. Le diagnostic biologique doit être certain et contrôlé par une technique de centrifugation du sperme, ce qui permet de concentrer les éventuels spermatozoïdes présents et de différencier l'azoospermie de la cryptozoospermie (quelques centaines à quelques milliers de spermatozoïdes dans l'éjaculat, offrant ainsi la possibilité d'obtenir une grossesse par micro-injection [ICSI, pour *IntraCytoplasmic Sperm Injection*]) [3].

Les azoospermies ont été longtemps classifiées selon les termes sécrétoire et excrétoire, correspondant en fait aux deux grandes classes étiologiques (*Figure 1*). Elles sont aujourd'hui renommées en :

- azoospermie obstructive (AO) (ex-azoospermie excrétoire) dont la cause principale est un obstacle sur les voies uro-génitales impliquées dans le trajet des spermatozoïdes de leur

(1) Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

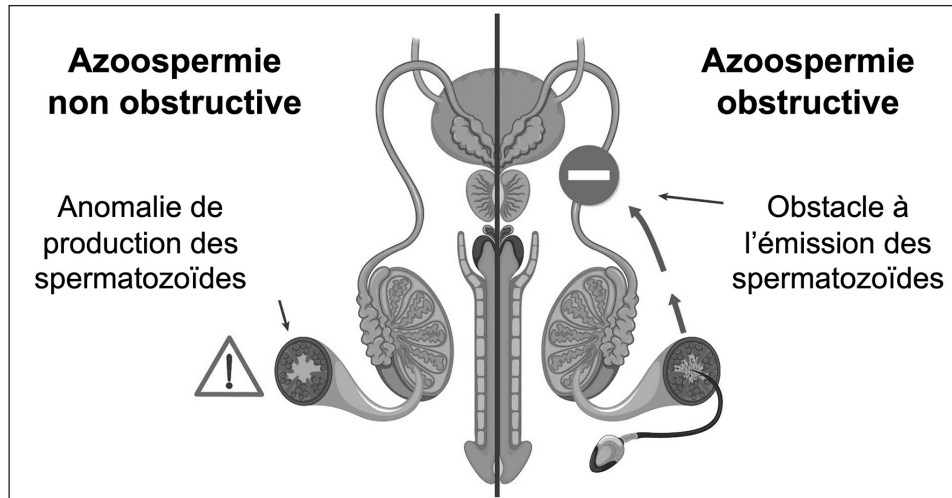


Figure 1. - **Représentation schématique des différents types d'azoospermie et de leurs principaux mécanismes.**

lieu de production (le tube séminifère) jusqu'au méat urétral lors de l'éjaculation ;

- azoospermie non obstructive (ANO) (ex-azoospermie sécrétoire), la plus fréquente, qui correspond à un défaut de production de spermatozoïdes au niveau du tube séminifère, et dont les causes, et les aspects clinico-biologiques, revêtent de multiples facettes [3].

L'endocrinologue se sent souvent éloigné de ces problématiques, gérées par les centres d'aide médicale à la procréation, en ayant recours à l'ICSI lorsque des spermatozoïdes peuvent être retrouvés (recueil ou ponction testiculaire) ou au don de sperme dans le cas contraire. Pour autant, les étiologies de ces azoospermies, et en particulier des azoospermies non obstructives, sont le plus souvent des pathologies endocrines d'origine génétique où l'endocrinologue a tout son rôle à jouer, aussi bien dans la prise en charge générale que dans celle de l'infertilité.

AZOOSPERMIES OBSTRUCTIVES (AO)

Conséquence d'une obstruction des voies excrétrices, l'AO est évoquée chez un patient dont l'androgénisation est totalement normale, avec un volume testiculaire également normal. Le bilan biologique minimal comprendra un dosage de la testostérone totale et de la FSH plasmatique qui seront tous les deux dans des valeurs normales.

Certains auteurs ont préconisé, antérieurement, la réalisation d'une analyse biochimique du sperme, afin de détecter le niveau de l'obstacle. Si le dosage d'un marqueur est abaissé, c'est qu'il existe un obstacle au niveau de la glande qui produit ce marqueur. Plusieurs marqueurs peuvent être dosés dans le sperme, les plus classiques étant le fructose, l'alpha-glucosidase, la carnitine, le zinc et l'acide citrique (*Tableau 1*). En pratique, cette analyse n'est réalisée que dans de très rares cas, et principalement dans le cadre de travaux de recherche.

La cause la plus fréquente des AO est l'absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) qui peut être décelable lors de l'examen clinique de l'appareil génital excréteur et qui sera toujours confirmée par une échographie des organes génitaux.

Marqueurs épидидymaires	
Carnitine	N > 300 mmol/mL
Alpha-glucosidase	N > 20 mU/Éjaculat
<i>Glycérophosphocoline</i>	
Marqueurs séminaux (sécrétion alcaline pH 8.2)	
Fructose	N ≥ 13 µmol/Éjaculat
Marqueurs prostatiques (sécrétion acide pH 6.4)	
Zinc	N ≥ 2,4 µmol/Éjaculat (1,2 à 3,8 mmol/L)
Acide citrique	N ≥ 52 µmol/Éjaculat (10,4 à 41,7 mmol/L)
<i>Phosphatases acides</i>	> 20 000 UI/L

Tableau 1. - **Différents marqueurs biochimiques du sperme permettant de déceler le niveau d'obstruction dans le cadre d'une azoospermie obstructive**
(en gras, marqueurs principaux - normes données à titre indicatif, selon la classification de l'OMS 2010).

Elle est liée, dans la majorité des cas (Figure 2), à une mutation bi-allélique du gène *ABCC7* (*ATP-Binding Cassette sub-family C member 7*), qui code la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), situé sur le chromosome 7 et qui est aussi responsable de la mucoviscidose. Dans la forme sévère, le diagnostic est évident en raison des anomalies de la fonction pancréatique exocrine et des infections broncho-pulmonaires sévères. Il existe cependant des formes génitales isolées où le diagnostic, affirmé par l'analyse moléculaire du gène *ABCC7*, conduira à un conseil génétique et à l'exploration de la conjointe en raison de la fréquence élevée des mutations hétérozygotes dans la population générale non malade. Habituellement, l'azoospermie est associée à un faible volume de l'éjaculat (< 1 mL) dont le pH est acide (< 7) en raison d'anomalies associées des vésicules séminales [4].

Plus récemment, des mutations du gène *ADGRG2* (*ADhesion G protein-coupled Receptor G2*), situé sur le chromosome X et qui code un récepteur épидидymaire transmembranaire

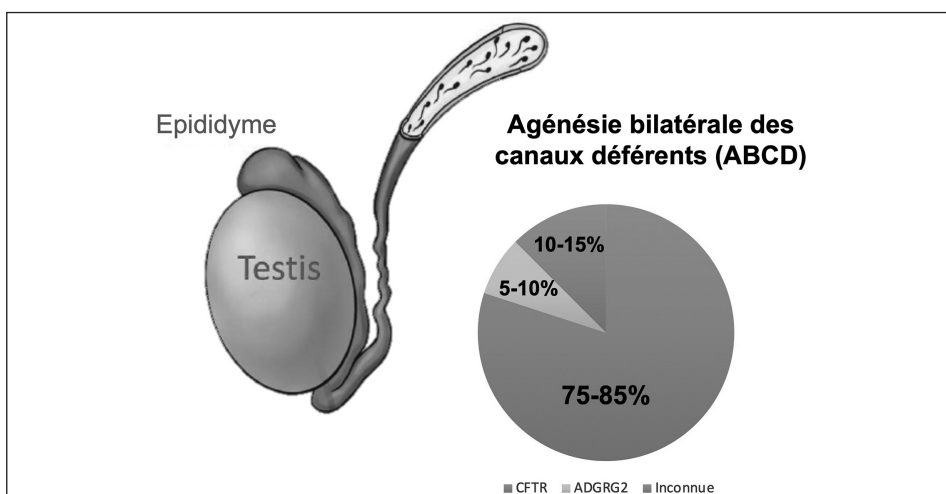


Figure 2. - **Représentation schématique des différentes causes génétiques d'azoospermie obstructive liée à une agénésie bilatérale des canaux déférents.**

couplé aux protéines G, ont été rapportées dans des familles consanguines où certains mâles présentaient une azoospermie obstructive sans mutation du gène *CFTR* [5-7]. Ces mutations seraient responsables d'environ 5 à 10% des ABCD [4].

Dans 10 à 15 % des cas, aucune anomalie génétique n'est retrouvée mais impose néanmoins le recours à un conseil génétique compte tenu de la possible transmission à la descendance (Figure 2).

Il existe également des **obstacles épидидymaires acquis**, dont l'origine infectieuse n'est le plus souvent que présumée plus qu'authenticifiée, les germes les plus fréquemment évoqués étant le gonocoque et certaines souches de *Chlamydiae*. Ils sont probablement les plus fréquents mais plus difficiles à diagnostiquer. Ils sont principalement évoqués en cas d'antécédents documentés d'infections génitales et en présence d'une leucospermie (présence de polynucléaires neutrophiles dans l'éjaculat au-delà d'un million par mL). Au contraire des patients ayant une ABCD, chez ces patients, le canal déférent est palpable, parfois gros ou présentant des nodules séquellaires d'infections génitales à bas bruit. De manière plus rare, il existe des obstacles séquellaires de chirurgie: l'évidente vasectomie, plus rarement une séquelle de chirurgie de hernie inguinale bilatérale.

La prise en charge de l'infertilité de ces patients est habituellement assez simple puisqu'il n'y a pas d'atteinte de la spermatogenèse. Lorsque la réparation des canaux est possible, celle-ci se fera de manière chirurgicale, par anastomose épидидymo-déférentielle ou vasovasostomie le cas échéant [8]. Mais la technique la plus couramment admise - et la plus simple - pour obtenir des spermatozoïdes est un prélèvement épидидymaire par aspiration à la seringue (appelé PESA ou TESA, pour *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration* ou *TEsticular Sperm Aspiration*) effectué sous anesthésie locale qui permet d'obtenir des spermatozoïdes dans 82 à 100% des cas selon les séries [9, 10], sans risques particuliers. Dans de rares cas, ou selon l'habitude des équipes, une biopsie testiculaire (TESE, pour *TEsticular Sperm Extraction*) est réalisée et donne des résultats avoisinants les 100% de réussite [8, 9], mais avec plus d'effets secondaires (saignements, hématomes), bien que globalement observés dans moins de 5% des cas [8].

Un des **diagnostics différentiels de l'AO** est celui de l'éjaculation rétrograde, observée en cas de lésions neurologiques et en particulier en cas de neuropathie vésicale chez le patient diabétique, ou après chirurgie prostatique. En raison d'une non-fermeture du sphincter vésical interne (col vésical), une partie du liquide séminal et des spermatozoïdes va pouvoir remonter vers la vessie avant que n'ait lieu l'éjaculation. Habituellement, le spermogramme montre plutôt une oligospermie qu'une azoospermie, mais celle-ci est possible. Dans les formes les plus sévères, il existe parfois une anéjaculation. La prise en charge de cette éjaculation rétrograde peut faire appel à des sympathicomimétiques comme la pseudo-éphédrine, dans le but d'induire des contractions du col vésical [11, 12]. En cas d'échec, on réalisera une centrifugation des urines post-éjaculatoires qui permettra d'isoler un culot de spermatozoïdes utilisables dans les techniques classiques d'assistance médicale à la procréation [12, 13].

AZOOSPERMIES NON OBSTRUCTIVES (ANO)

Dans ce cas de figure, l'ANO est directement liée à une altération de la spermatogenèse qui se traduit par un petit volume testiculaire (< 10 mL). Habituellement, les ANO sont classées selon le niveau anatomique de l'atteinte primitive: testiculaire ou pré-testiculaire,

qui conditionnera le profil hormonal observé chez le patient. L'atteinte de la spermatogénèse n'est pas forcément associée à une atteinte leydigienne, expliquant que les patients n'aient pas tous des signes d'hypogonadisme et que l'ANO puisse parfois constituer le seul motif de consultation. L'expertise clinique de l'endocrinologue est indispensable pour bien distinguer les différentes étiologies puisque cela conditionne directement la prise en charge qui en découlera.

1. ANO pré-testiculaires

Les déficits gonadotropes, qu'ils soient congénitaux ou acquis, sont à l'origine d'ANO testiculaires. Néanmoins, chez ces patients, c'est le tableau d'hypogonadisme qui est habituellement au premier plan et qui sera confirmé par les dosages hormonaux révélant une baisse de la testostérone en regard de taux de FSH et de LH anormalement normaux ou bas (Figure 3). Il s'agit d'une cause rare d'infertilité masculine (moins de 5 % des cas), mais facilement curable car accessible à un traitement par gonadotrophines exogènes, la fonction testiculaire étant en fait normale mais non stimulée.

Lorsque le *déficit gonadotrope est congénital*, le diagnostic est habituellement porté en raison d'un retard pubertaire associé à un aspect eunuchoïde, une pilosité pubienne et axillaire réduite, voire absente, une gynécomastie et un volume testiculaire habituellement très réduit, les testicules conservant une consistance « molle ». Les troubles de la libido sont possibles mais ne sont pas forcément constants. Mais, compte tenu d'une grande variabilité phénotypique, le diagnostic peut être porté bien après la puberté.

Devant un tel tableau, il faudra bien entendu évoquer une cause génétique et l'orientation du génotypage sera grandement aidée par l'enquête familiale, mais surtout par la recherche d'une anosmie ou d'une hyposmie en lien avec une hypoplasie des bulbes olfactifs, visible sur les imageries dédiées, qui traduit un syndrome de Kallmann. Bien que la génétique ait permis d'identifier de nombreux gènes impliqués dans le syndrome de Kallmann et aussi dans les hypogonadismes hypogonadotropes normosmiques (Tableau 2),

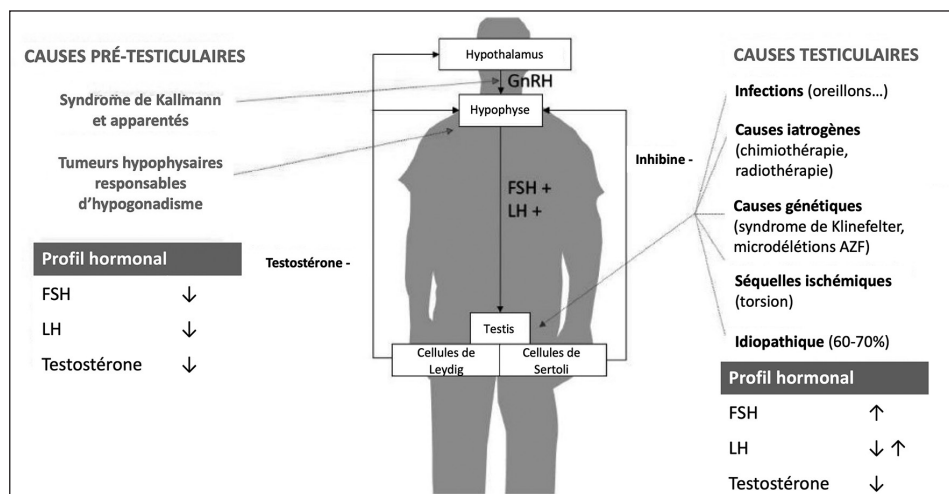


Figure 3. - Représentation schématique des différentes étiologies d'azoospermie non obstructive et profil hormonal correspondant.

Gènes	Fonction
FGFR1, FGF8, HS6ST1, SOX10, CHD7	Différenciation embryonnaire des neurones à GnRH
KAL1 (ou ANOS1), PROK2, PROKR2, CHD7, WDR11, SEMA31, FEZF1, NSMF (ou NELF)	Migration des neurones à GnRH
TAC3 (ou NKB), TACR3 (ou NK3), KISS1, KISS1R, DMLX2, OTUD4, RNF216, PNPLA6, LEP, LEPR, PCSK1, NROB1	Régulation du fonctionnement des neurones à GnRH
GNRH1	Synthèse de la GnRH
GNRHR	Action de la GnRH

Tableau 2. - **Principaux gènes impliqués dans la survenue d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital selon leur site d'action.** GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone.

on considère que 60 % des situations restent encore sans cause génétique déterminée/identifiée [14, 15]. Par ailleurs, certaines familles présentent parfois des anomalies géniques complexes, avec coexistence de plusieurs types de transmission, expliquant également la variabilité phénotypique observée. Il faut également retenir que, dans 10 à 20 % des cas, il a été décrit une amélioration, voire une rémission complète du déficit gonadique dans le temps, accentuant encore la variabilité phénotypique de ces individus [15-17].

Lorsque le *déficit gonadotrope est acquis*, les signes cliniques sont habituellement plus frustes, en particulier lorsqu'il survient après la puberté. Les signes prédominants sont alors les troubles de la libido, associés à une asthénie; la pilosité est rarement modifiée ou très tardivement. Le volume testiculaire diminue progressivement, en fonction de la durée d'installation de l'hypogonadisme. Le diagnostic est assez facile à évoquer dès lors que les antécédents du patient sont bien connus et documentés: séquelles thérapeutiques (chirurgie et/ou irradiation cérébrale ou corps total), adénome hypophysaire sécrétant ou non, tumeurs (bénignes ou malignes) du système nerveux central, séquelles infectieuses, pathologies infiltratives, hypophysite auto-immune, syndrome de la selle turcique vide, séquelles d'apoplexie hypophysaire ou de traumatisme crânien sévère. La découverte de l'hypogonadisme acquis peut également permettre le diagnostic d'adénome hypophysaire (le plus fréquent étant le prolactinome) ou d'hémochromatose familiale, en cas de signes généraux associés (mélanodermie, arthralgies en particulier) [15].

Lorsque le *diagnostic étiologique de l'ANO pré-testiculaire n'est pas évident*, il faudra évoquer une cause iatrogène, médicamenteuse, en particulier l'utilisation de stéroïdes anabolisants qui exercent un feed-back négatif sur la sécrétion de LH et de FSH et sont donc responsables d'une diminution de la production intra-testiculaire de testostérone et d'une altération de la fonction sertolienne plus ou moins profonde. Lorsque l'utilisation de ces stéroïdes se réalise dans le cadre du dopage ou d'une consommation «récréative» en salle de sport, le diagnostic est porté sur le contraste entre l'absence de signes d'hypogonadisme et l'effondrement des taux de LH [18, 19]. D'autres thérapeutiques sont également responsables d'une altération de la sécrétion de GnRH et/ou de FSH/LH parmi lesquels les opiacés et les glucocorticoïdes (Tableau 3) [15, 20].

La *prise en charge de l'infertilité* de ces patients repose de manière consensuelle sur l'apport exogène de gonadotrophines. Classiquement, le schéma le plus utilisé était celui de gonadotrophines extractives associant 2 à 3 injections hebdomadaires de 75 à 300 UI de méno-

Classe thérapeutique	Exemple de molécules	Mécanisme(s) d'action
Agonistes et antagonistes de la GnRH	Leuproréline, goséréline	Inhibition de la sécrétion de gonadotrophines
Androgènes	Testostérone, nandrolone	Inhibition de la sécrétion de gonadotrophines
Anti-androgènes	Spironolactone, flutamide Kétoconazole	Inhibition de la synthèse et de l'action de la testostérone
Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase	Finastéride, dutastéride	Inhibition de la synthèse de DHT à partir de la testostérone
Opiacés	Morphine, méthadone	Inhibition de la sécrétion de gonadotrophines
Estrogènes	Estradiol, certaines huiles essentielles (lavande)	Inhibition de la sécrétion de gonadotrophines
Glucocorticoïdes	Prednisone, dexaméthasone	Inhibition de la sécrétion de gonadotrophines
Cannabinoïdes	Tétrahydrocannabinol	Diminution de la motilité spermatique
Antipsychotiques	Rispéridone, chlorpromazine	Inhibition de la sécrétion de gonadotrophines par élévation de la prolactine
Alpha-bloquants	Tamsulosine, silodosine	Ejaculation rétrograde
Chimiothérapie	Cisplatine, cyclophosphamide, vinblastine, methotrexate	Effet direct sur la spermatogénèse

Tableau 3. - **Principales molécules impliquées dans la survenue d'anomalies spermatiques.**
GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; DHT: dihydrotestostérone

trone (comportant à la fois une activité FSH et LH) et 1 à 2 injections de 1 000 à 2 500 UI d'hCG. Actuellement, la FSH et l'hCG recombinantes ont supplanté les produits d'origine extractive (sous couvert d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation [RTU] pour l'hCG recombinante actuellement) [8, 14, 21]. L'adaptation des doses requiert le monitoring régulier de la testostérone et de la FSH, avec des taux sanguins-cibles respectivement > 2,5 µg/L et compris entre 4 et 8 UI/L. Dès lors qu'une spermatogénèse est obtenue, il est conseillé de proposer au patient une auto-conservation spermatique.

Cette stimulation par gonadotrophines exogènes permet d'obtenir une conception naturelle dans la grande majorité des cas, avec un délai moyen de 6 à 9 mois habituellement, pouvant aller jusqu'à 24 mois chez certains patients [8]. Il est conseillé de maintenir le traitement lors du premier trimestre de grossesse compte tenu du risque de fausses-couches dans la population générale. Plusieurs facteurs prédictifs de relance spermatique ont été suggérés, parmi lesquels le taux initial d'inhibine B (reflet de la fonction sertolienne) ainsi que le volume testiculaire (seuil de 4 mL). Néanmoins, les résultats restent contradictoires selon les études considérées. Un seul argument péjoratif est à prendre en compte : l'antécédent de cryptorchidie, qui est associé de manière systématique à des résultats moins bons [8].

Certains auteurs ont proposé d'utiliser l'infusion de GnRH par pompe, comme dans le cadre des aménorrhées hypothalamiques. Cela est théoriquement possible, mais beaucoup plus contraignant que dans le sexe féminin, puisque le temps de port de la pompe va s'étaler sur plusieurs mois, raison pour laquelle les gonadotrophines sont le plus souvent privilégiées [8].

D'autres traitements ont fait l'objet d'études mais sans réel bénéfice démontré, que ce soit l'ajout de citrate de domiphené [13, 22, 23] ou les inhibiteurs de l'aromatase comme l'anastrozole [13, 24, 25]. Ces produits ne doivent donc pas être utilisés en pratique clinique.

2. ANO testiculaires

Les ANO testiculaires ont pour origine primitive une anomalie testiculaire, responsable d'une altération plus ou moins profonde de la spermatogenèse, allant de l'hypospermatogenèse à l'arrêt de maturation spermatique ou, dans les cas les plus extrêmes, au syndrome de cellules de Sertoli isolées, aucune cellule germinale n'étant visible sur les coupes histologiques. Les anomalies de la spermatogenèse prédominent, sans atteinte systématique de la fonction leydigienne, ce qui explique que les patients n'ont pas de signes de déficit androgénique dans la majorité des cas (Figure 3).

L'étiologie génétique la plus fréquente d'ANO testiculaire est le syndrome de Klinefelter, caractérisé par la présence d'un chromosome X surnuméraire (47,XXY), qui affecte 1 naissance mâle sur 600 environ, ce qui représente 3 à 4 % des hommes infertiles et 10 à 12 % des hommes azoospermiques [26-28]. Le tableau clinique est très variable selon la formule caryotypique et le degré de mosaïcisme. Néanmoins, le volume testiculaire est très souvent mesuré inférieur à 4 mL avec des testicules fermes à la palpation, et il existe des signes d'hypoandrie et notamment une gynécomastie. L'impact du chromosome X surnuméraire sur la spermatogenèse reste encore mal compris. En effet, dans la majorité des cas, il existe une apoptose progressive des spermatogonies souches 47,XXY avec une hyalinose et une fibrose extensive et irréversible des tubes séminifères expliquant l'existence de l'azoospermie [26, 29]. Dans de rares cas, il existe une spermatogenèse conservée qui serait liée soit à un pool de spermatogonies souches normales 46,XY (mosaïcisme), soit à la capacité de perdre le chromosome X surnuméraire lors des étapes de la méiose [26, 30]. L'apoptose des cellules germinales survenant progressivement, il est donc possible de retrouver des spermatozoïdes dans les tubes séminifères de ces patients, à qui l'on peut alors souvent proposer une TESE - y compris « préventive » - avec auto-conservation de spermatozoïdes, de manière à pouvoir avoir secondairement recours à une ICSI [31]. Les facteurs pronostiques pour retrouver des spermatozoïdes lors d'une TESE sont l'âge (au-delà de 15 ans et avant 20 ans), un taux de LH inférieur à 17.5 UI/L et un taux de testostérone > 2,1 µg/L [32]. Bien entendu, ce geste devra être fait avant l'introduction d'une androgénothérapie substitutive compte tenu de ses effets délétères sur la spermatogenèse résiduelle [13].

Le second groupe d'étiologies génétiques d'ANO testiculaires correspond aux *microdélétions du bras long du chromosome Y*. Cette région, appelée AZF (pour AZoospermia Factor), comprend de nombreux gènes régulant la spermatogenèse, mais surtout cinq « hot-spots » de recombinaison expliquant une instabilité génique favorable à la survenue de délétions de novo, la plus fréquente concernant AZFc (80 %), puis AZFa (0.5-4 %) et AZFb (1.5 %) [33]. La fréquence de ces délétions dans la population générale est de 1/4 000 mais atteint 5 à 10 % chez les patients présentant une ANO [34, 35]. L'identification de ces microdélétions a un intérêt diagnostique mais surtout pronostique, puisque chacune est responsable d'un phénotype différent (lié aux gènes régulateurs de la spermatogenèse qui sont délétés) : ainsi, les microdélétions d'AZFa ou d'AZFb sont associées à des syndromes de cellules de Sertoli isolées avec une chance nulle de retrouver des spermatozoïdes lors de la biopsie testiculaire (TESE), alors que des spermatozoïdes sont retrouvés dans 50 à 60 % des cas de microdélétions d'AZFc lors de la TESE [15, 26]. Dans ce cas de figure, il sera impératif de prévoir un conseil génétique puisque la microdélétion d'AZFc sera transmise à toute la descendance masculine, avec ses conséquences en termes d'infertilité masculine. Dans ce cadre, les TESE réalisées avec prélèvement frais sont associées à de meilleurs taux de grossesse [8].

D'autres anomalies du chromosome Y peuvent être responsables d'azoospermie, parmi lesquelles la délétion totale du bras long (Yq-) qui emporte toute la région AZF, ou les anomalies structurales (Y en anneau, Y isodicentrique, Y tronqué) dont le retentissement en termes de spermatogenèse dépendra directement de l'atteinte ou non de la région AZF [36, 37]. Parmi les causes génétiques beaucoup plus rares, on retiendra le syndrome de de la Chapelle (une naissance mâle sur 20 000), qui correspond à un mâle à caryotype 46,XX SRY+. Ces patients ont la particularité de porter le gène SRY suite à une recombinaison méiotique au niveau des régions pseudo-autosomales (PAR) des chromosomes X et Y, expliquant ainsi qu'ils aient une différenciation sexuelle complète dans le sens masculin. Néanmoins, ils ne possèdent pas les gènes portés par la région AZF et donc ne peuvent pas avoir de spermatogenèse [38, 39].

Il a également été rapporté des ANO *dans le cadre d'autres anomalies génétiques* : certains syndromes de résistance aux androgènes [40], dans le cas de mutations du gène de la LH [41, 42], du gène de la FSH [43] et du gène du récepteur de la FSH [44]. Plus récemment, il a été évoqué le possible rôle de microdélétions répétées du chromosome X [45] et de mutations du gène *TEX11*, impliqué dans la régulation de la méiose, dans la survenue d'ANO testiculaires [46, 47].

En dehors des causes génétiques, on retiendra les séquelles de chimiothérapie (en particulier les agents alkylants) et de radiothérapie pelvienne ou corps total; les antécédents de cryptorchidie; les antécédents d'orchite (qu'elle soit ourlienne ou d'autre origine virale ou bactérienne); les séquelles ischémiques et traumatiques (en particulier en cas de torsion testiculaire) [15]. L'exposition à des facteurs d'environnement est également à rechercher, dans le cadre le plus souvent d'un syndrome de dysgénésie testiculaire [48].

Néanmoins, il faut bien avoir en mémoire que près de 75% des ANO testiculaires restent *idiopathiques*, traduisant probablement l'intrication de plusieurs facteurs pathogènes (polymorphismes, modifications épigénétiques parmi les 1 500 gènes contrôlant la spermatogenèse, facteurs d'environnement) [15]. Ces patients pourront bénéficier néanmoins d'une TESE ou d'une micro-TESE, dont le résultat ne peut pas être prédit sans identification, en amont, de l'étiologie responsable de l'azoospermie.

EN PRATIQUE, COMMENT RÉALISER MA CONSULTATION ?

Une fois l'azoospermie confirmée sur un second prélèvement, l'interrogatoire s'attachera à rechercher tous les éléments d'orientation diagnostique utiles parmi lesquels :

- la notion de paternité préalable;
- les antécédents d'infections génitales (dont orchites);
- les antécédents traumatiques récents et anciens;
- les antécédents d'intervention chirurgicale pelvienne (cure de hernie inguinale, cure de cryptorchidie);
- les traitements par chimio- et/ou radiothérapies;
- les antécédents familiaux et dans la fratrie;
- l'exposition à des substances toxiques dans le cadre professionnel (pesticides...) et personnel (tabagisme, cannabis);
- les traitements poursuivis, y compris la consommation de traitements hormonaux dans le cadre du dopage ou d'utilisation apparentée.

L'examen physique s'attachera quant à lui à :

- rechercher et palper les testicules dans les bourses en évaluant leur volume (orchidomètre de Prader) et leur consistance;
- rechercher l'existence d'une varicocèle clinique (associée plutôt à une oligospermie qu'à une azoospermie);
- palper l'épididyme à la recherche de séquelles infectieuses (dur, turgescents, globuleux, en chapelet) pouvant être à l'origine d'un obstacle;
- palper le canal déférent;
- examiner les orifices herniaires;
- évaluer le degré d'androgénisation du patient;
- rechercher une gynécomastie associée;
- rechercher des anomalies associées pouvant s'intégrer dans une pathologie syndromique.

Au terme de cet examen clinique, un bilan complémentaire sera prescrit et comprendra au minimum le dosage de la testostérone totale, de la FSH et de la LH dont les résultats permettront d'orienter les examens secondaires, puis la prise en charge aussi bien de l'infertilité (motif de consultation) que de la pathologie générale mise en évidence le cas échéant (Figure 4). Même en l'absence de spermatozoïdes, l'endocrinologue a donc tout son rôle à jouer !

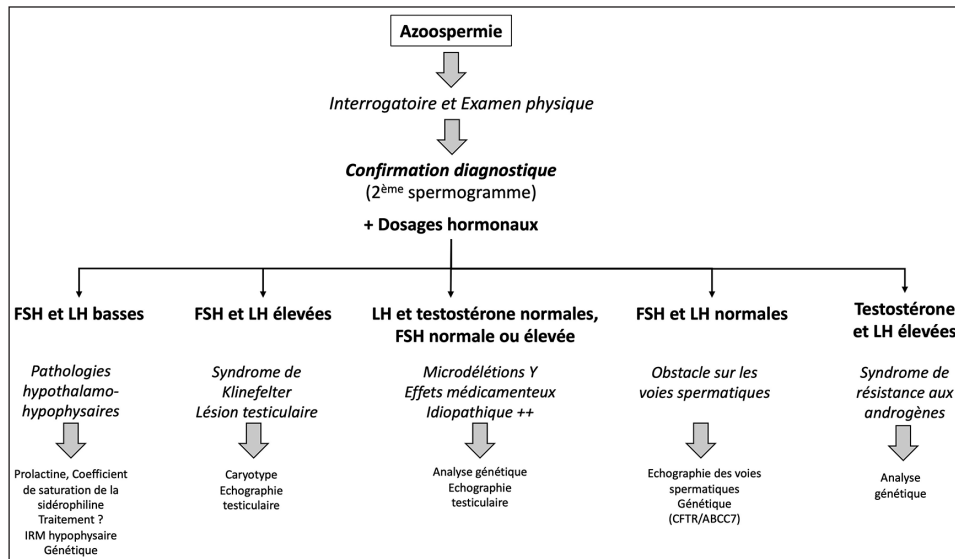


Figure 4. - Arbre décisionnel simplifié pour permettre le diagnostic étiologique d'une azoospermie.

**Département d'Endocrinologie et Reproduction
CHU de Nice, Hôpital de l'Archet
Nice - Cedex 3**

Adresse pour la correspondance : Professeur Nicolas Chevalier, Département d'Endocrinologie-Diabétologie et Reproduction, CHU de Nice – Hôpital de l'Archet, 151 route de Saint-Antoine de Ginestière, CS 23079, 06202 NICE, Cedex 3 - **E-mail :** chevalier.n@chu-nice.fr

AZOOSPERMIA IS A MATTER OF CONCERN
FOR THE ENDOCRINOLOGIST, ISN'T IT?

by **Inès BRAHAM, Héléna HOCQ** and **Nicolas CHEVALIER**
(Nice, France)

ABSTRACT

Defined as the absence of spermatozoa in the ejaculate, azoospermia occurs in about 1% of adult males but represents a main cause of male infertility. Azoospermia can be due to an obstacle on ductal or deferent vas. More often, azoospermia is related to various alterations of spermatogenesis. Its origin remains often undetermined. Genetic causes are rare but explain about 15 to 20% of azoospermia. In some cases, gonadotrophin therapy or testicular biopsy led to spermatozoa retrieval, that can be used for in vitro fertilization. Among these genetic pathologies, some of them are endocrine diseases and require a long-term management by the endocrinologist.

Key-words: azoospermia, infertility, hypogonadism, treatment.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A, Rubin G.** Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Fam Pract.* 2009; **26(4)**: 269-74. - 2. **Flannigan R, Schlegel PN.** Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; **44**: 26-37. - 3. **Babul-Hirji R, Hirji R, Chitayat D.** Genetic counselling for infertile men of known and unknown etiology. *Transl Androl Urol.* 2021; **10(3)**: 1479-85. - 4. **Bieth E, Hamdi SM, Mieusset R.** Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet.* 2021; **140(1)**: 59-76. - 5. **Wu H, Gao Y, Ma C, Shen Q, Wang J, Lv M, et al.** A novel hemizygous loss-of-function mutation in ADGRG2 causes male infertility with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Assist Reprod Genet.* 2020; **37(6)**: 1421-9. - 6. **Khan MJ, Pollock N, Jiang H, Castro C, Nazli R, Ahmed J, et al.** X-linked ADGRG2 mutation and obstructive azoospermia in a large Pakistani family. *Sci Rep.* 2018; **8(1)**: 16280. - 7. **Pagin A, Bergougnoux A, Girodon E, Reboul MP, Willoquaux C, Kesteloot M, et al.** Novel ADGRG2 truncating variants in patients with X-linked congenital absence of vas deferens. *Andrology.* 2020; **8(3)**: 618-24. - 8. **Godart ES, Turek PJ.** The evolution of testicular sperm extraction and preservation techniques. *Fac Rev.* 2020; **9**: 2. - 9. **Persily JB, Vijay V, Najari BB.** How do we counsel men with obstructive azoospermia due to CF mutations? a review of treatment options and outcomes. *Transl Androl Urol.* 2021; **10(3)**: 1467-78. - 10. **Shin DH, Turek PJ.** Sperm retrieval techniques. *Nat Rev Urol.* 2013; **10(12)**: 723-30. - 11. **Mehta A, Sigman M.** Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fertil Steril.* 2015; **104(5)**: 1074-81. - 12. **Shoshany O, Abhyankar N, Elyaguov J, Niederberger C.** Efficacy of treatment with pseudoephedrine in men with retrograde ejaculation. *Andrology.* 2017; **5(4)**: 744-8. - 13. **Choy JT, Amory JK.** Nonsurgical Management of Oligozoospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; **105(12)**. - 14. **Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dode C, Dunkel L, et al.** Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; **11(9)**: 547-64. - 15. **Tournaye H, Krausz C, Oates RD.** Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; **5(7)**: 544-53. - 16. **Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al.** Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007; **357(9)**: 863-73. - 17. **Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierio J, Dwyer A, et al.** Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest.* 2007; **117(2)**: 457-63. - 18. **Nieschlag E, Vorona E.** Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015; **16(3)**: 199-211. - 19. **Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB.** The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl.* 2012; **33(4)**: 515-28. - 20. **Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC.** The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev.* 2010; **31(1)**: 98-132. - 21. **Fraietta R,**

Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics* (Sao Paulo). 2013; **68 Suppl 1**: 81-8. - **22. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M.** Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*. 2013; **1(5)**: 749-57. - **23. Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, Barbaggio F, Calogero AE, La Vignera S.** Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; **20(12)**: 1517-25. - **24. Shoshany O, Abhyankar N, Mufarreh N, Daniel G, Niederberger C.** Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril*. 2017; **107(3)**: 589-94. - **25. Del Giudice F, Busetto GM, De Berardinis E, Sperduti I, Ferro M, Maggi M, et al.** A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl*. 2020; **22(4)**: 360-7. - **26. Cioppi F, Rosta V, Krausz C.** Genetics of Azoospermia. *Int J Mol Sci*. 2021; **22(6)**. - **27. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al.** European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021; **9(1)**: 145-67. - **28. Vloeberghs V, Verheyen G, Santos-Ribeiro S, Staessen C, Verpoest W, Gies I, et al.** Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men? *PLoS One*. 2018; **13(7)**: e0200300. - **29. Davis SM, Rogol AD, Ross JL.** Testis Development and Fertility Potential in Boys with Klinefelter Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015; **44(4)**: 843-65. - **30. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J.** Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2000; **74(5)**: 925-9. - **31. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, et al.** Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017; **23(3)**: 265-75. - **32. Rohayem J, Fricke R, Czeloth K, Mallidis C, Wistuba J, Krallmann C, et al.** Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology*. 2015; **3(5)**: 868-75. - **33. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al.** Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996; **5(7)**: 933-43. - **34. Krausz C, Casamonti E.** Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum Genet*. 2017; **136(5)**: 637-55. - **35. Lo Giacco D, Chianese C, Sanchez-Curbelo J, Bassas L, Ruiz P, Rajmil O, et al.** Clinical relevance of Y-linked CNV screening in male infertility: new insights based on the 8-year experience of a diagnostic genetic laboratory. *Eur J Hum Genet*. 2014; **22(6)**: 754-61. - **36. Lange J, Skaletsky H, van Daalen SK, Embry SL, Korver CM, Brown LG, et al.** Isodiscentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes. *Cell*. 2009; **138(5)**: 855-69. - **37. Kim JW, Park SY, Ryu HM, Lee DE, Lee BY, Kim SY, et al.** Molecular and clinical characteristics of 26 cases with structural Y chromosome aberrations. *Cytogenet Genome Res*. 2012; **136(4)**: 270-7. - **38. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schuring AN, Nieschlag E.** Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; **92(9)**: 3458-65. - **39. Wu QY, Li N, Li WW, Li TF, Zhang C, Cui YX, et al.** Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. *BMC Urol*. 2014; **14**: 70. - **40. Massin N, Bry H, Vija L, Maione L, Constancis E, Haddad B, et al.** Healthy birth after testicular extraction of sperm and ICSI from an azoospermic man with mild androgen insensitivity syndrome caused by an androgen receptor partial loss-of-function mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; **77(4)**: 593-8. - **41. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu PM, et al.** Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med*. 2004; **351(25)**: 2619-25. - **42. Valdes-Socin H, Salvi R, Thiry A, Daly AF, Pralong FP, Gaillard R, et al.** Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; **94(1)**: 3-4. - **43. Lindstedt G, Nystrom E, Matthews C, Ernest I, Janson PO, Chatterjee K.** Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSHbeta gene mutation. A syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high lutropin and normal serum testosterone concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 1998; **36(8)**: 663-5. - **44. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT.** Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet*. 1997; **15(2)**: 205-6. - **45. Lo Giacco D, Chianese C, Ars E, Ruiz-Castane E, Forti G, Krausz C.** Recurrent X chromosome-linked deletions: discovery of new genetic factors in male infertility. *J Med Genet*. 2014; **51(5)**: 340-4. - **46. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Ropke A, Berman AJ, Jaffe T, Olszewska M, et al.** X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med*. 2015; **372(22)**: 2097-107. - **47. Yang F, Silber S, Leu NA, Oates RD, Marszalek JD, Skaletsky H, et al.** TEX11 is mutated in infertile men with azoospermia and regulates genome-wide recombination rates in mouse. *EMBO Mol Med*. 2015; **7(9)**: 1198-210. - **48. Chevalier N, Fenichel P.** Le syndrome de dysgénésie testiculaire en 2018. *Médecine de la Reproduction*. 2018; **20(3)**: 184-91.