

# Devant une azoospermie ou une oligozoospermie extrême : ICSI ou IAD ?

J.F. GUERIN

Laboratoire de Biologie de la Reproduction, Hôpital Edouard-Herriot, Place d'Arsonval,  
69437 Lyon Cedex 03

## RESUME

**La micro-injection intra-cytoplasmique (ICSI) permet d'obtenir des embryons évolutifs même en cas d'oligozoospermie extrême : elle doit donc être proposée aux couples avant le recours à l'insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD). Les azoospermies posent des problèmes spécifiques, en particulier en cas d'altération profonde de la spermatogenèse, avec persistance de celle-ci dans quelques tubes séminifères seulement. Le risque d'échec de la tentative d'ICSI, dû à l'impossibilité de récupérer des spermatozoïdes dans les biopsies, est élevé. L'IAD constitue alors une solution beaucoup moins lourde. Dans tous les cas, l'avis du couple apparaît primordial.**

**Mots clés :** ICSI, IAD, oligozoospermie, azoospermie.

## HISTORIQUE

Au début des années 80, les rapides succès de la Fécondation in vitro (FIV) ont conduit certains biologistes à penser que cette technique allait résoudre la question des oligoasthénozoospermies, puisque les spermatozoïdes pouvaient être concentrés et déposés à proximité des ovocytes. Les résultats - décevants - ont rapidement confirmé ce que les biologistes du sperme savaient depuis

longtemps : les anomalies du spermogramme constituent en général le reflet d'une perturbation plus ou moins sévère de la spermatogénèse, entraînant des altérations du pouvoir fécondant des spermatozoïdes, aboutissant elles-mêmes à l'impossibilité de se fixer à la zone pellucide, de la traverser, et enfin de fusionner avec la membrane ovocytaire. Aussi, à la fin des années 80, différentes tentatives ont été effectuées pour court-circuiter certaines de ces étapes, en particulier celle représentée par le franchissement de la zone pellucide : dissection partielle de la zona, mécanique ou chimique ("PZD", "zona drilling"), rapidement abandonnée au profit de l'insémination dans l'espace péri-vitellin ("SUZI"). Néanmoins, même cette dernière technique s'est avérée décevante, avec des taux de fécondation et de grossesses respectivement inférieurs à 20% et 10%. De surcroît, l'échec de fécondation était pratiquement certain en cas d'oligo-asthénotératozoospermie (OATS) sévère ... jusqu'à l'apparition de l'ICSI en 1992.

## LE CAS DES OLIGOZOOSPERMIES SÉVÈRES OU EXTRÊMES

La micro-injection intra-cytoplasmique (ICSI) a révolutionné le pronostic du traitement des OATS même sévères, et le vieil adage "il suffit d'un spermatozoïde pour féconder un ovocyte" est ici enfin vérifié, même si la "fécondation" ainsi réalisée n'a

plus rien de physiologique. Sur le plan des résultats, l'ICSI est actuellement largement validée par un grand nombre d'équipes, des résultats impressionnants ayant été fournis en 1995 au Congrès de l'IFFS (Montpellier) par l'équipe ayant développé la technique (Van Steirteghem et al., 1995 : Tableau 1). Fait encore plus remarquable, ni les taux de fécondation, ni les taux de grossesses, n'apparaissent corrélés avec les caractéristiques du sperme (Nagy et al., 1995) ; en d'autres termes, à partir du moment où dans une situation d'oligozoospermie extrême, on parvient à injecter un spermatozoïde vivant par ovocyte mature, les chances sont aussi élevées qu'en cas de perturbations moins sévères du spermogramme. Les seules exceptions sont représentées par l'akinétozoospermie (signant une perturbation du centrosome, lui-même impliqué dans le processus de fécondation), et bien sûr la nécrozoospermie. Aussi, l'oligozoospermie extrême peut relever de l'ICSI au même titre que les hypofertilités masculines classiques, et en prenant les mêmes précautions (caryotype systématique chez le partenaire masculin, information au couple du risque de "transmettre" l'hypofertilité à sa descendance, surtout s'il s'agit de garçons, en relation avec des anomalies géniques portées par le chromosome Y).

**Tableau 1 : Résultats d'une série de 2820 ponctions avec ICSI (d'après Van Steirteghem et al.).**

Cycles	2820	
Ovocytes injectés	29415	
Zygotes	18364	(62,4%)
Transferts	2609	(92,5%)
Grossesses (biochimiques)	964	(34,2%)

## LE CAS DES AZOOSPERMIES

La situation des azoospermies est toute différente. Même si l'équipe belge a rapporté quelques succès dans des cas d'azoospermie

apparente, mais où de rares spermatozoïdes avaient pu être retrouvés après centrifugation, on doit considérer que pour réaliser l'ICSI, il sera nécessaire de pratiquer une intervention chirurgicale afin de prélever des spermatozoïdes dans l'épididyme ou le testicule. Quelle est la limite de ce qui peut être considéré comme de l'acharnement thérapeutique ? Et jusqu'où faut-il aller dans l'interprétation de la loi sur la Bioéthique du 29 Juillet 1994, qui stipule : *"L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur ne peut être pratiquée que comme ultime indication lorsque la procréation médicalement assistée à l'intérieur du couple ne peut aboutir"* (Art. L. 152-6) ? Il n'est pas question ici de fournir des réponses catégoriques, mais seulement des éléments de réflexion.

L'azoospermie a 2 origines, l'une testiculaire ou "sécrétoire", l'autre obstructive ou "excrétoire". Les obstructions sont d'origine congénitale (agénésies épидидymo-vésiculodéférentielles plus ou moins étendues) ou acquises (conséquences d'infections le plus souvent). En principe, il n'y a pas de retentissement sur le testicule, et la spermatogénèse doit être normale. La réalisation de l'ICSI ne pose donc en principe pas de problèmes sur le plan technique, des spermatozoïdes devant être trouvés en quantité suffisante dans l'épididyme, et en tous cas dans le parenchyme testiculaire. Cependant, d'autres problèmes se posent dans le cas des agénésies, d'ordre génétique cette fois : les 2/3 environ des hommes agénésiques sont porteurs d'une mutation simple ou double concernant le locus CFTR ("gène de la mucoviscidose"), la mutation la plus fréquente étant la classique " $\Delta F$  508". Si la théorie de la "double hétérozygotie" s'avère exacte, l'homme transmettra obligatoirement une des deux mutations à sa descendance. Dans tous les cas, il importe donc de rechercher soigneusement l'ensemble des principales mutations possible chez la partenaire. Si la recherche est négative, on peut alors rassurer le couple et de prati-

quer l'ICSI. Dans le cas contraire, il faudrait proposer une amniocentèse avec analyse moléculaire des cellules fœtales ! Est-il éthique et licite d'aller jusque là, et l'insémination avec donneur (IAD) ne représente-t-elle pas une meilleure solution ... et tellement moins lourde ?

Jusqu'à une époque récente, il apparaissait clair que les azoospermies d'origine testiculaire ne pouvaient relever d'aucune technique d'assistance à la procréation, ICSI incluse. Cependant, Silber, Van Steirteghem et Devroey publiaient en 1995 un article intitulé « Sertoli cell only revisited », prouvant qu'on pouvait collecter des spermatozoïdes à partir de biopsies considérées antérieurement comme dépourvues d'éléments de la lignée germinale, et que des embryons étaient obtenus à partir de ces spermatozoïdes ! Ces résultats étaient confirmés ultérieurement sur une série de 15 patients, dont 13 avec ponction positive, et 3 grossesses débutantes (Devroey et al., 1995). Il a été montré depuis que ni le taux plasmatique de FSH, ni le volume testiculaire, ne constituaient de bons éléments prédictifs de la possibilité ou non de trouver des spermatozoïdes, et que même des syndromes de Klinefelter, non mosaïques pouvaient (devaient ?) bénéficier de ce type d'investigation. Ce bel optimisme doit cependant être modéré : dans un pourcentage important de cas, des spermatozoïdes ne sont retrouvés qu'après un nombre impressionnant de biopsies "blanches", parfois une vingtaine ! Le terme d'"acharnement" prend ici tout son sens, et on est même en droit de parler de « mutilation ». La morbidité de telles pratiques a été évoquée récemment lors du congrès de l'ESHRE à Maastricht (1996), où Schlegel a décrit les conséquences de biopsies répétées chez 11 patients : altérations vasculaires et destruction définitive de la lignée germinale pour 3 d'entre eux. Enfin, un problème stratégique se pose classiquement : doit-on faire une biopsie testiculaire préalable

pour juger de la faisabilité de l'ICSI ? Si c'est le cas, on pourra "vider" la gonade des rares spermatozoïdes produits, annihilant ainsi les chances futures. C'est pourquoi un nombre croissant de cliniciens préfèrent tenter « à l'aveugle » la ponction simultanée des spermatozoïdes et des ovocytes. Cependant un problème éthique aigu se pose alors : celui de risquer d'effectuer "pour rien" chez la partenaire, tout un processus de stimulation, puis de ponction des ovaires, dont le coût et la pénibilité ne sont pas négligeables. Là encore, le recours à un sperme de donneur paraît constituer une solution plus satisfaisante, en tous cas beaucoup plus simple.

## EN CONCLUSION

Les oligozoospermies, même sévères, peuvent bénéficier de l'ICSI avec des chances raisonnables de succès, et il apparaît licite de proposer cette technique avant le recours à l'IAD. En revanche, les situations d'azoospermie posent des problèmes spécifiques, en particulier : dans les cas d'agénésie vésiculo-déférentielle, lorsque le risque génétique pour le conceptus est élevé ; dans les azoospermies sécrétoires, en raison du caractère aléatoire de la découverte de spermatozoïdes et des risques iatrogènes - Le rapport "coût / bénéfice" - la notion de coût étant comprise au sens plein du terme - doit toujours être évalué à l'aune du bon sens et de la raison, sans oublier un acteur trop souvent écarté des décisions : il s'agit du couple lui-même, avec ses désirs, mais aussi ses appréhensions, ses angoisses - rationnelles ou non - qu'on ne doit pas entraîner, sous prétexte d'un espoir ténu d'obtenir une grossesse avec ses propres gamètes, ou d'une interprétation rigide des termes de la Loi, dans une procédure hautement technicisée mais dont il n'a pas estimé la lourdeur et la pénibilité, et qui ne pourra que retentir négativement sur son équilibre psychique.

## REFERENCES

1. DEVROEY P., LIU J., NAGY Z., GOOSSANS A., TOURNAYE H., CAMUS M., VAN STEIRTEGHEM A., SILBER S. : Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non obstructive azoospermia. Hum. Reprod. 1995, 10, 1457-1460.
2. NAGY Z.P., LIU J., JORIS H., VERHEYEN G., TOURNAYE H., CAMUS M., DERDE M.P., DEVROEY P., VAN STEIRTEGHEM A.C. : The results of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic parameters. Hum. Reprod. 1995, 10, 1123-1129.
3. VAN STEIRTEGHEM A., LIU J., NAGY P., JORIS H., STAESSEN C., SMITZ J., TOURNAYE H., CAMUS M., LIABAERS I., DEVROEY P. MICRO INSEMINATION. IN B. HEDON, J. BRINGER, P. MARES EDS : Fertility and sterility : a current overview. The Parthenon Publishing Group , New York London 1995, pp 395-404.

## ABSTRACT

### **In case of azoospermia or extreme oligozoospermia : ICSI or AID ?**

**J.F. GUERIN**

**Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) allows to obtain evolutive embryos even in case of extreme oligozoospermia : this technique must thereby be proposed to couples before considering artificial insemination with donor semen (AID). Azoospermia sets some specific problems, particularly in case of deep alteration of spermatogenesis except in rare seminiferous tubules. There is a high risk of ICSI failure because of absence of spermatozoa extracted from testicular biopsies. AID represents therefore a much less heavy solution. In every cases, the opinion of the couple is very important to take in account.**

**Key words :** ICSI, AID, oligozoospermia, azoospermia