

## **Devant une OAT idiopathique : traitement ou assistance médicale à la procréation ?**

J.F. GUERIN

*Université Claude Bernard (Lyon I), Faculté de Médecine Lyon Nord, Laboratoire d'Histologie, Embryologie et Biologie de la Reproduction, 8, Avenue Rockefeller, 69373 Lyon 08*

### **RESUME**

Face aux médiocres résultats obtenus avec les traitements médicamenteux dans l'oligoasthénospermie (OATS), différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont été successivement proposées pour pallier les insuffisances spermatiques. L'insémination intra-utérine (IIU) a constitué la première technique utilisée, et demeure une méthode d'AMP "d'actualité" si les indications sont correctement posées : test post coïtal médiocre et caractéristiques du sperme présentant des altérations peu profondes. Cette notion étant à l'évidence imprécise, il est plus aisé et plus logique de raisonner sur le nombre de spermatozoïdes mobiles disponibles pour l'IIU, après lavage-sélection des gamètes, la borne inférieure oscillant entre 250.000 et 500.000. C'est au cours des 3-4 premiers cycles d'IIU, effectués sous stimulation, que la majorité des grossesses surviennent, et il apparaît peu intéressant de poursuivre les tentatives au delà.

Les fécondations in vitro (FIV) ont été proposées rapidement dans les indications masculines, puisque ce système permet de court-circuiter les étapes de migration des gamètes mâles. L'étude la plus importante est due à FIVNAT

(1995) : elle concerne 1218 FIV pratiquées avec un sperme présentant moins de 500.000 spermatozoïdes mobiles et morphologiquement normaux à l'émission. Les résultats confirment des données plus anciennes, à savoir, si on les compare à celles obtenues dans les indications tubaires : des taux de segmentation (25,7%) et de transfert (57,5%) plus faibles, mais un taux de grossesse clinique par transfert équivalent (25%). Le taux de fausses-couches et de malformations à la naissance n'était pas non plus différent. Le problème est donc essentiellement représenté par le taux plus élevé d'échec d'obtention d'embryons. Les chances de succès sont logiquement corrélés aux caractéristiques du sperme, la numération initiale, avec une borne choisie à 5 millions/ml, apparaissant le paramètre le plus discriminant.

Le recours à la FIV conventionnelle n'est pas possible dans les situations d'insuffisance spermatique sévère (le nombre de spermatozoïdes mobiles et normaux est trop faible) et/ou d'altération fonctionnelle des spermatozoïdes. Différentes techniques, dites de "micro-fécondation assistée", ont été proposées pour aider à franchir, ou court-circuiter les différentes barrières protégeant l'ovocyte. Parmi celles-ci, l'une d'elles s'est avérée très

supérieure aux autres, et a complètement bouleversé le pronostic des hypofertilités masculines, même très sévères : il s'agit de l'injection intra cytoplasmique ou ICSI. Sur une série très importante de 2820 ICSI, Van Steirteghem et al. (1995) ont rapporté un taux moyen de fécondation égal à 70%, 91% des tentatives ayant pu aboutir à un transfert, et un taux de grossesse de 34% par cycle. Aucune corrélation n'a pu être établie avec les paramètres spermatiques. Le taux de malformation, chez 670 enfants nés après ICSI, est de 2,7%, valeur qui n'est pas significativement différente de celle observée après conception naturelle ou FIV. Bien que ces résultats soient rassurants, une étude prospective du suivi des enfants "issus de l'ICSI" est nécessaire et a déjà été mise en place. Le succès de cette technique pose néanmoins des problèmes d'ordre éthique, puisque certains gènes anormaux, contrôlant directement la spermatogenèse ou associés, vont maintenant avoir la possibilité d'être transmis à la descendance.

*Mots-clés : oligoasthénotératozoospermie ; IAC intra-utérine ; FIV ; fécondation assistée ; ICSI*

## INTRODUCTION.

Face à une oligoasthénotératozoospermie, qualifiée d'"idiopathique", aucun traitement médical n'a pu apporter une preuve formelle d'efficacité, lorsque celui-ci a été testé en aveugle contre placebo [29]. Aussi, différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont-elles été successivement proposées pour pallier l'insuffisance spermatique", terme à l'évidence imprécis, voire ambigu. L'évolution des techniques d'AMP s'est effectuée en 3 étapes, puisqu'on a disposé successivement des techniques d'insémination artificielle, intra-utérine (IIU), puis de fécondation in vitro (FIV)

apparues au début des années 1980, enfin d'une évolution toute récente de la FIV : la fécondation dite "assistée", avec sa technique "phare" qui a présentement éclipsé toutes les précédentes : la micro-injection intra-cytoplasmique ou ICSI.

Les succès obtenus par cette dernière technique, en termes de fécondation et de grossesse, sont tels que bon nombre de cliniciens s'interrogent sur le bien-fondé des investigations andrologiques traditionnelles, cliniques et biologiques, ainsi que des tentatives thérapeutiques, dans la mesure où dans tous les cas ou presque, on finira par pratiquer une ICSI. Il n'est pas sans intérêt de rappeler que ce raisonnement avait déjà été entendu lorsque la FIV conventionnelle commençait à être proposée dans les indications masculines [4]. A cette période euphorique avait toutefois rapidement succédé un certain désenchantement. Ceci ne semble pas être le cas pour l'ICSI, où moins en ce qui concerne l'obtention de grossesses. Mais faut-il pour autant abandonner toute stratégie diagnostique, ainsi que tout traitement "hors AMP" ? Cette démarche nous paraît dangereuse, pour différentes raisons qui seront évoquées ultérieurement. Rappelons seulement ici, que la Médecine a toujours considéré qu'un traitement optimisé ne peut se concevoir sans un bon diagnostic préalable, et la Médecine de la Reproduction ne fait pas exception à la règle. Enfin, il nous faut également souligner qu'une technique d'AMP, aussi performante soit-elle, ne constitue qu'une méthode palliative, et non un traitement de l'hypofertilité masculine ; elle ne permet pas non plus d'en identifier la cause.

Dans ce texte, après avoir évoqué rapidement les traitements médicamenteux et leurs effets, nous considérons successivement les différentes techniques d'AMP citées plus haut, en tentant de préciser les thérapies les mieux adaptées aux différentes situations bio-cliniques rencontrées.

## LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE L'OLIGOASTHENOTERATOZOOSPERMIE (OATS) "IDIOPATHIQUE"

Le titre de ce paragraphe, choisi à dessein, appelle deux remarques :

- l'OATS per se est souvent considérée comme une maladie, ou du moins un syndrome responsable de l'infécondité. En fait, elle ne constitue qu'une résultante de perturbations siégeant au niveau soit du testicule (altération de la spermatogénèse) soit des voies excrétrices, sans exclure une atteinte mixte. Il n'est donc pas surprenant qu'elle constitue un "fourre-tout" regroupant un ensemble hétérogène d'étiologies variées, correspondant à des mécanismes physiopathologiques différents, et requérant des thérapies spécifiques.
- Comment définir l'étiquette "idiopathique", élégant terme introduit pour cacher notre ignorance, dans le cadre de l'OATS ? Elle correspondra à la notion d'absence d'étiologie connue, au bout d'un certain nombre d'investigations. La question est de s'entendre sur les limites de celles-ci. Faut-il, par exemple, aller jusqu'à séquencer le gène AzF porté par le chromosome Y, puisqu'on a montré que certaines délétions étaient associées à des perturbations sévères de la spermatogénèse [41] ? Plus simplement, comment peut-on exclure avec certitude une participation excrétoire à l'OATS, sans pratiquer de biopsie testiculaire - tant décriée dans les années 80 - et d'exploration intra-scrotale de l'épididyme [37] ?

Pour la suite de l'exposé, nous considérons que l'OATS a été classée "idiopathique" au terme d'une série traditionnelle d'investigations bio-cliniques. Comme on l'a déjà noté, l'hypofertilité masculine est admise sur la base des caractéristiques du sperme, et de ce fait, l'efficacité des traitements est parfois contrôlée simplement en tenant compte

de l'évolution de ces caractéristiques. Or, même si on note une amélioration, il n'est pas évident que celle-ci soit corrélée avec une élévation du taux de conception (il s'agit là d'une dissociation possible, désormais classiquement admise, entre valeurs du spermogramme et capacité fécondante des gamètes). D'autre part, puisqu'on s'adresse par définition à des spermatozoïdes de concentration faible, cette dernière va tendre à augmenter en vertu de la loi statistique de régression vers la moyenne [3]. Enfin, un des pièges classiques pouvant conduire à l'affirmation erronée de l'efficacité d'un traitement, est représenté par le fait que beaucoup de couples hypofertiles concevront en dehors de toute thérapeutique, pour peu qu'on laisse œuvrer le temps ! Seuls peuvent donc être pris en considération les essais contrôlés et randomisés, impliquant l'existence d'un groupe témoin, une randomisation dépourvue de biais, et une analyse statistique valide [29]. O'Donovan et al. ont identifié 174 études randomisées concernant le traitement de l'infertilité masculine, entre 1966 et Décembre 1990. En effectuant des méta-analyses, concernant exclusivement des travaux respectant les critères précédemment énoncés, le seul traitement qui apparaissait efficace était ... la kallikréine per os. Et pourtant, quelques mois plus tard était publiée une étude, effectuée en double aveugle, démontrant l'absence totale d'effet de ce composé [14]. En incluant des travaux effectués en "cross over", O'Donovan et al. ont observé un effet positif des anti-œstrogènes, (clomifène et tamoxifène). En revanche, les androgènes (undecanoate de testostérone, mestérolone) n'apparaissent pas efficaces. Il est à noter qu'aucune étude concernant les effets des gonadotrophines (HCG, HMG, FSH purifiée) n'a pu être introduite dans la méta-analyse. Un travail d'Acosta et al. [1], indiquait que la FSH purifiée améliorait les taux de succès ... de la fécondation in vitro ; il n'y avait malheureusement pas de groupe témoin, aussi plu-

sieurs études multicentriques sont en cours, pour tester l'efficacité de la FSH recombinante administrée à fortes doses [2].

Un des aspects décevants de la question correspond au fait que même si on diagnostique les causes possibles de l'OATS, une thérapie adaptée donne rarement les effets escomptés (à quelques exceptions près, comme les hypogonadismes hypo-gonadotropes). Ainsi on a pu mettre en évidence, chez certains sujets, un défaut de pulsativité du GnRH [6]. Des traitements ont été expérimentés utilisant une pompe à GnRH : ils n'ont pas été convaincants [7].

### **L'INSÉMINATION ARTIFICIELLE INTRA UTÉRINE (IIU) DANS L'OATS**

En comparant les succès de l'IIU à ceux du rapport sexuel, O'Donovan et al. [29] ont abouti aux mêmes conclusions que pour les anti-androgènes : l'Odd's ratio n'était supérieur à 1 (à la limite de la signification statistique) qu'en incluant les études en "cross over", c'est à dire non réellement randomisées. Sur les 8 retenues, une seule montrait une supériorité significative sur les rapports sexuels [20], mais le nombre de ces derniers était limité à 1 par cycle, au moment de l'ovulation (en tablant sur "l'obéissance" des couples !). Une étude contrôlée plus récente, de type "cross over", a confirmé la supériorité de l'IIU, pratiquée après stimulation par HMG/HCG, sur les rapports sexuels programmés, les taux de grossesse par cycle étant respectivement de 10,3% et 4,2% [27].

L'IIU garde néanmoins sa place dans des situations où le test post coïtal est négatif ou très médiocre, et lorsque les caractéristiques du sperme ne sont pas trop profondément altérées. Elle est parfois souhaitée par des couples en tant qu'AMP "de 1ère intention", qui désirent tenter cette technique avant de passer à une AMP plus lourde représentée par la FIV. Le problème est

de savoir jusqu'à quelles caractéristiques du sperme on peut tenter une IIU, et combien de tentatives pratiquer. Il semble plus logique de considérer le nombre de spermatozoïdes mobiles disponibles pour l'IIU, après lavage et sélection des gamètes, (la technique de séparation sur gradient de Percoll à 2 ou 3 couches est indiscutablement la mieux adaptée à la situation d'OATS). Néanmoins, la notion de "valeur seuil" est toujours arbitraire ; dans une étude récente concernant 900 cycles, Mathieu et al. [23] ont montré que le taux de grossesse par cycle était très bas lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés était inférieur à 250.000 (4%), alors qu'il demeure stable, voisin de 9%, pour des valeurs supérieures. Ces chiffres doivent être de surcroît modulés en fonction du taux de tératozoospermie, paramètre qui n'est pas souvent pris en compte dans les études. La plupart des auteurs s'accordent à limiter le nombre de cycles : 3 à 4 en général, puisque la majorité des grossesses survient dans cet intervalle. Les résultats sont supérieurs si ceux-ci sont pratiqués sous stimulation et monitoring (hMG/hCG ou FSH/hCG) Pour Mathieu et al., le taux cumulé de grossesse à 4 cycles, sur un échantillon initial de 152 couples, était de 25,7%.

### **LA FECONDATION IN VITRO "CONVENTIONNELLE" (FIV)**

Dans la mesure où la FIV autorise un rapprochement étroit des gamètes, et permet souvent d'obtenir une concentration importante de spermatozoïdes mobiles dans l'environnement de l'ovocyte, cette technique a rapidement été proposée pour traiter les insuffisances spermatiques [4]. Néanmoins, les résultats n'ont pas été à la hauteur des espérances, dans la mesure où le taux moyen de fécondation était inférieur à celui obtenu dans le groupe des indications tubaires, et où le nombre d'échecs complets d'obtention d'embryon était au contraire

plus élevé (revue par Englert, [10]). Ces résultats s'observent en dépit du fait qu'on parvient généralement à déposer le même nombre de spermatozoïdes mobiles au contact de l'ovocyte (50.000 à 100.000), que dans les indications tubaires ; ils confirment bien l'adage que l'anomalie du spermogramme constitue la traduction d'une perturbation physiologique touchant les spermatozoïdes, et qu'il ne s'agit pas que d'un problème de nombre. Néanmoins - et ce n'est pas contradictoire - la probabilité des échecs est en relation avec l'intensité des perturbations du spermogramme. Il n'est donc pas surprenant que les résultats des FIV pratiqués pour "indications masculines" soient très variables d'une étude à l'autre, car ils dépendront des critères retenus pour accepter la tentative de FIV. L'étude la plus importante publiée jusqu'à présent est celle due à FIVNAT [13], puisqu'il s'agit d'une étude multicentrique portant sur une période de 6 ans, (1988-1993), et concernant 1218 ponctions en vue de FIV, avec un sperme présentant à l'émission, le jour de la tentative, moins de 500.000 spermatozoïdes mobiles et morphologiquement normaux : le taux moyen de segmentation était de 25,7% (Tableau 1). 57,5% des ponctions ont pu bénéficier d'un transfert, le nombre moyen d'embryons étant de 2,4. 175 grossesses cliniques ont été obtenues, représentant des taux de grossesse par ponction et par transfert, respectivement de 14,4% et 25%. Ces résultats

peuvent être comparés à ceux obtenus dans les stérilités tubaires, sur une période de 5 ans (1989-1993), tirés du bilan FIVNAT précédent [12] : les taux de grossesses cliniques par ponction et par transfert étaient respectivement de 19,6% et 22,8%. Le nombre moyen d'embryons transférés pouvait être estimé, à partir des différents tableaux, à une valeur de 2,8, et le taux de transfert était supérieur à 80%. Il apparaît donc clairement que la difficulté, dans ces indications masculines, est d'obtenir des embryons, mais qu'à partir du moment où cette condition est réalisée, les chances d'implantation sont au moins égales à celles des embryons obtenus dans les indications tubaires. Dans la mesure où le nombre moyen des embryons transférés est plus faible : (2,4 vs 2,8) et que le taux de grossesses multiples est légèrement plus élevé dans les indications masculines (34,3% vs 30,6%), on peut même considérer que le taux d'implantation est plus élevé.

Les données "FIVNAT" [13] ont permis d'analyser le rôle des paramètres spermio- logiques, en ayant choisi des valeurs seuil de 5 millions/ml, 10% de mobilité totale, et 10% de formes normales, respectivement pour la numération, la mobilité, et la téra- tozoospermie. Concernant le taux de seg- mentation, c'est la numération qui a exercé l'effet dominant, et la téra- tozoospermie l'ef- fet moindre. A titre d'exemple, pour une numération < 5 millions/ml, la configura-

**Tableau 1 : Comparaison des résultats de la FIV selon l'indication.**

Indications	Taux de Clivage	Transfert/ Ponction	Grossesse/ Ponction	Grossesse/ Transfert
Masculine a (années 1988-1993)	25,7%	57,5%	14,4%	25,0%
Tubaire isolée b (années 1989-1993)	> 50%	> 80%	19,6%	22,8%

a D'après FIVNAT [13]

b D'après FIVNAT [12]

tion la plus favorable (taux de mobilité et de formes normales tous deux > 10%) n'a permis d'obtenir que 19,7% d'embryons. Au contraire, pour une numération > 5 millions, la configuration la plus défavorable (mobilité et formes normales < 10%) a permis d'obtenir 28,1% d'embryons. Concernant le taux de grossesse clinique, ni la numération ni la mobilité n'avaient d'effet significatif. Il était impossible d'analyser le rôle de la morphologie, compte tenu d'un biais de sélection exercé par les centres eux-mêmes : dans le groupe des tératozoospermies sévères, la numération et la mobilité étaient beaucoup plus élevées, indiquant que la plupart des équipes réfutent les spermatozoïdes pour lesquels la tératozoospermie sévère n'est pas compensée par une numération et une mobilité suffisante [13].

Il apparaît à l'évidence extrêmement intéressant de pouvoir prédire l'issue de la tentative sur la base des caractéristiques du sperme. L'équipe de Mathews [9] a proposé un modèle de régression avec 2 variables : le % de formes normales dans le sperme, et le % de mobilité après sélection des spermatozoïdes. La valeur seuil choisie pour définir un échec ou un succès de fécondation n'était pas voisine de zéro comme cela semblait logique, mais égale à 35% des ovocytes fécondés, ce qui peut paraître élevé. Néanmoins, ce modèle a pu prédire 77% de fécondation médiocre (< 35%), et 95% de fécondation acceptable (> 35%). Pour chacune des 2 variables considérées, le chiffre de 20% constituait une valeur seuil, un paramètre pouvant difficilement compenser l'autre.

L'observation d'un taux élevé de grossesse clinique lorsqu'un transfert peut être réalisé confirme des données déjà anciennes [10], mais va à l'encontre de certaines études montrant que lorsque le sperme est altéré, la qualité embryonnaire est médiocre [33, 35], et son développement retardé [18]. Nous reviendrons sur cette question avec l'ICSI, où elle se pose de

manière plus cruciale. Dans la FIV en tout cas, l'enquête FIVNAT a révélé que le taux de fausse-couche (9,8%) et le taux de malformation à la naissance (1,7%) n'étaient pas significativement différents de ceux observés dans des indications non masculines (respectivement 14,7% et 3,3%).

## LES MICRO-FECONDATIONS ASSISTEES

Différentes techniques ont été utilisées dans le but d'augmenter les chances de fécondation en cas d'insuffisance spermatique. L'élimination des cellules du cumulus s'est vite révélée sans intérêt. En revanche, plusieurs études ont montré que l'augmentation de la concentration de gamètes mâles autour de l'ovocyte, obtenue en général par insémination en micro-goutte, améliorerait les chances de fécondation [17, 38]. Cependant, les taux de grossesses demeureraient bas, surtout en cas de tératozoospermie sévère [38], et on peut émettre l'hypothèse que des spermatozoïdes altérés, présents en très forte concentration autour de l'ovocyte, vont générer des dérivés oxygénés susceptibles d'altérer à leur tour l'œuf.

Il est apparu rapidement que la zone pellucide (ZP) constituait un obstacle majeur à la fécondation, un des arguments étant représenté par le faible nombre généralement observé de spermatozoïdes liés à la ZP, dans les échecs de fécondation. Aussi, différentes techniques, dites de "micro-fécondation assistée", ont été proposées pour franchir cet obstacle : la création d'une brèche dans la pellucide, par des méthodes chimiques utilisant du tyrode acide (technique du "zona drilling") ou mécaniques ("partial zona dissection" [5]) ont constitué les premières techniques utilisées dans l'espèce humaine, à la suite d'expérimentations effectuées chez la souris ; cependant les résultats ont été très décevants [19]. En particulier, il était impossible de contrôler

le nombre de spermatozoïdes pénétrant à travers la brèche dans l'espace péri-vitellin, nombre qui dépendait lui-même de la mobilité propre des gamètes mâles [6]. La technique d'insémination sous la zone pellucide (SUZI), apparaissait plus logique et a donné de meilleurs résultats. Néanmoins, ceux-ci n'ont jamais été à la hauteur des espérances, en termes de fécondations et de grossesses, [11, 28, 31, 36] et le nombre des fécondations polyploïdes était toujours élevé. Les taux de fécondation ne dépassaient en général pas 20%, les taux de grossesse par transfert étaient voisins de 10%, et inférieurs si on les exprimait par ponction. De surcroît, les SUZI pratiquées dans les cas d'OATS sévère se soldaient généralement par des échecs. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce faible "rendement" de la technique SUZI. La première est en relation avec la réaction acrosomique (RA) : il est bien admis que seuls des spermatozoïdes ayant effectué la RA peuvent fusionner avec la membrane ovocytaire. De nombreuses méthodes ont été proposées pour élever la proportion de spermatozoïdes (RA+) dans la population capacité. Malheureusement, si on se limite à des inducteurs physiologiques, comme le liquide folliculaire, ou la progestérone à concentration physiologique, le taux de RA plafonne autour de 20% [25]. Cette observation peut expliquer la nécessité d'injecter plusieurs spermatozoïdes (jusqu'à 30 selon O'Neill et al. [31]) : les taux de fécondation augmentent avec le nombre injecté, mais la proportion des œufs polyploïdes s'élève parallèlement [31].

Ces résultats médiocres, surtout en cas d'OATS sévère, peuvent s'expliquer par des anomalies siégeant au niveau de la dernière étape de la fécondation propre dite : la fusion des membranes gamétiques. Cette hypothèse est en accord avec le postulat déjà plusieurs fois évoqué ici : L'OATS constitue le reflet de perturbations multifocales de la spermatogénèse, concernant en particulier les récepteurs membranaires du gamète mâle.

Il apparaissait donc logique - quoique hasardeux - de court-circuiter cette ultime barrière : c'est ce que réalise l'ICSI, dont les premiers succès ont été décrits en 1992 [32], et qui s'est très rapidement montrée supérieure à toutes les autres techniques de fécondation assistée. En 1993, Van Steirteghem et al. [40] ont effectué une étude comparative contrôlée entre SUZI et ICSI, sur des ovocytes provenant à chaque essai de la même cohorte : le résultat a été probant puisque les taux de fécondations diploïdes ont été respectivement de 4% et 73% ; les auteurs ont rapidement observé que les taux de grossesse étaient au moins aussi élevés que ceux obtenus dans les FIV conventionnelles pour indication féminine, et que ni les taux de fécondation, ni ceux de grossesse, n'étaient corrélés avec les caractéristiques initiales du sperme, ce qu'ils ont confirmé récemment [39]. Cette dernière observation contredisait ainsi l'hypothèse émise pour expliquer les faibles taux d'implantation des embryons "SUZI" (outre la difficulté à les obtenir) : les spermatozoïdes provenant d'hommes très hypofertiles, même s'ils parviennent à fusionner avec l'ovocyte, génèrent des embryons de mauvaise qualité.

Van Steirteghem et al. [96] ont récemment rapporté les résultats d'une série très importante de 2820 cycles avec ICSI, au cours desquels près de 30.000 ovocytes ont été micro-injectés aboutissant à 62,4% d'œufs fécondés ; 91% des tentatives ont permis un transfert, le taux de grossesse par cycle étant de 34% (Tableau 2).

**Tableau 2 : Résultats d'une série de 2820 ponctions avec ICSI (d'après Van Steirteghem et al [39]).**

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

La description de l'ICSI, puis l'expansion extraordinaire de cette technique, ont rapidement soulevé des inquiétudes et des interrogations, concernant en particulier l'absence totale de sélection "naturelle" du spermatozoïde fécondant. Bien qu'elle soit indiscutable, on peut néanmoins s'interroger sur l'efficacité de la sélection qui s'opère au cours de la fécondation in vitro, voire in vivo [16]. En effet, il n'existe pas de relation évidente entre la capacité fécondante d'un spermatozoïde et la qualité de son génome, hypothèse vérifiée dans le modèle hétérospécifique "homme-hamster" où près de 15% des gamètes "fécondants" étaient porteurs d'une anomalie chromosomique, numérique ou structurale [22, 34]. Les conditions mêmes de l'ICSI pourraient constituer des avantages sur les autres techniques d'AMP dans certaines circonstances. Ainsi, il est vraisemblable que les spermatozoïdes fournis par des sujets avec OATS soient susceptibles de présenter des anomalies de la condensation chromatienne. Ceci peut être préjudiciable dans un modèle de FIV conventionnelle, mais le sera beaucoup moins en ICSI. Les résultats des auteurs précités [21, 26] sont rassurants : le taux de malformations, chez 670 enfants conçus par ICSI, a été de 2,7% (18 malformations), valeur non significativement différente de celle observée après FIV conventionnelle ou conception naturelle. Aucun type particulier de malformation ne semble émerger de cette série, qui est cependant trop courte pour conclure avec certitude. 491 amnio ou chorio-centèses ont été effectuées, montrant 6 anomalies de novo du caryotype (1,2%), dont 5 portaient sur les gonosomes (1%) avec 2 Klinefelter. Ce chiffre est un peu plus élevé que le taux attendu dans la population générale [26]. En plus de ces 6 anomalies du caryotype, 6 autres étaient représentées par des anomalies structurales mineures (inversions, translocations), héritées du père. On peut en conclure que ces anomalies n'étaient pas en relation avec la technique d'ICSI per se,

mais avec l'hypofertilité masculine. Il apparaît donc licite d'effectuer un caryotype somatique dans les cas d'insuffisance spermatogénétique, puis un caryotype du fœtus si une anomalie est détectée chez le père. Bien que les résultats de l'ICSI soient globalement rassurants quant à la qualité du conceptus, une étude prospective multicentrique du suivi des enfants conçus par ICSI est nécessaire, et a déjà été mise en place au niveau européen. On doit en effet considérer que ce concept de "qualité du conceptus" ne doit pas se limiter aux critères obstétricaux classiques définis au moment de la naissance : la contribution essentielle du gamète mâle est bien entendu de nature génomique, mais il ne faut pas négliger l'existence de facteurs épigénétiques (apport du centrosome, facteur d'activation ovocytaire ...), encore imparfaitement connus [24], mais dont les effets pourraient s'exercer tardivement au cours de l'ontogénèse.

## CONCLUSION

Au contraire des traitements médicaux qui demeurent décevants dans l'ensemble, différentes techniques d'AMP peuvent être proposées dans le cadre de l'oligoasthénospermie qualifiée d'idiopathique. On en distingue principalement trois, qui sont l'IIU, la FIV conventionnelle, et la micro-injection ou ICSI. Le choix s'effectue en fonction des caractéristiques du sperme, l'IIU constituant la technique la plus exigeante tandis que l'ICSI est réalisable dès que quelques spermatozoïdes vivants peuvent être récupérés. Il n'est pas toujours évident de choisir, en première intention, entre IIU et FIV, dans la mesure où il existe un large chevauchement dans les limites respectives d'acceptabilité. La 1ère apparaît moins invasive, et autorise une fécondation in vivo. Cependant, si la grossesse n'apparaît pas, il est impossible de savoir s'il y a eu ou non fécondation, et on ne sait rien du pouvoir fécondant des spermatozoïdes. La FIV conventionnelle est beau-

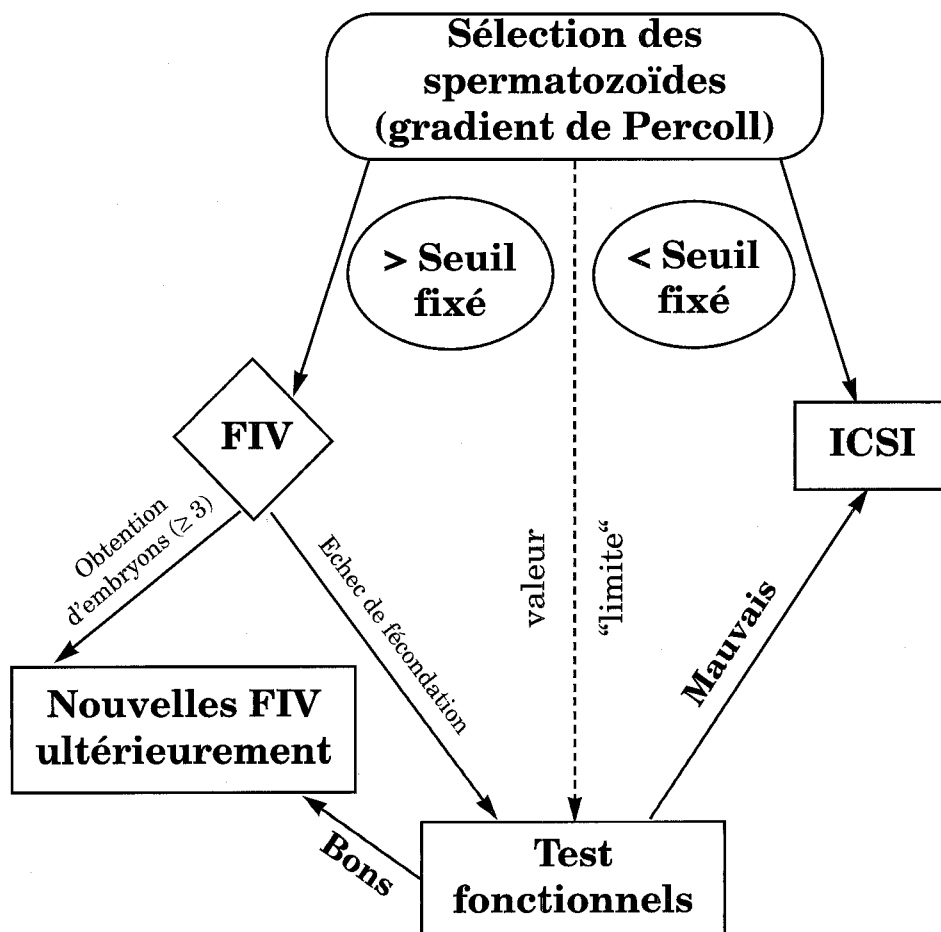


coup plus informative, mais le risque d'échecs d'obtention d'embryons est d'autant plus élevé que les anomalies du sperme sont sévères. De surcroît, certaines anomalies spécifiques (dyskinésies flagellaires, anomalies des récepteurs membranaires, etc.) rendront impossible la pénétration des différentes barrières de l'ovocyte, en dépit d'un nombre satisfaisant de spermatozoïdes mobiles déposés au contact de l'œuf.

La technique d'ICSI a complètement bouleversé le pronostic d'obtention d'embryons en cas d'hypofertilité sévère, les résultats, en termes de fécondation ainsi que de grossesse, n'étant pas corrélés avec les caracté-

ristiques du sperme. L'ICSI représente une technique beaucoup plus lourde que la FIV conventionnelle, et constitue une surcharge de travail pour le laboratoire. Il n'est donc pas question de la proposer de manière systématique, mais au contraire d'affiner les tests fonctionnels portant sur les spermatozoïdes, afin de proposer la technique d'AMP la mieux adaptée : en d'autres termes, l'objectif est d'identifier les patients pour lesquels le risque d'échec en FIV conventionnelle est trop élevé, et qui requièrent une ICSI (Figure 1). Ceci justifie le titre d'un article récent de Cummins et Jequier [8] : "Treating male infertility needs more clinical andrology, not less".

Figure 1 : FIV ou ICSI : organigramme de décision.



## REFERENCES

1. ACOSTA AA, KHALIFA E, OEHNINGER SO : Pure human follicle-stimulating hormone has a role in the treatment of severe infertility by assisted reproduction : Norfolk's total experience. *Human Reprod* 1992, 7 : 1067-1072.
2. BAKER G, BRINDEN P, JOUANNET P, LOUMAYE E, Van STEIRTEGHEM A, WINSTON R : Treatment of severe male infertility with pure follicle stimulating hormone (FSH) the need for a properly controlled multicenter trial. *Human Reprod* 1993, 8 : 500-501.
3. BAKER HWG, KOVACS GT : Spontaneous improvement in semen quality : regression towards the mean. *Int J Androl* 1985, 8 : 421-426.
4. COHEN J, EDWARDS R, FEHILLY C, FISHEL S, HEWITT J, PURDY J, ROWLAND G, STREPTOE P, WEBSTER J : In vitro fertilization: a treatment for mal infertility. *Fertil Steril* 1985, 43 : 422-432.
5. COHEN J, WALTER H, WRIGHT G, KORT H, MASSEY J, MITCHELL D : Partial zona dissection of human oocytes when failure of zona penetration is anticipated. *Human Reprod* 1989, 4 : 435-442.
6. COHEN J, SCHATTMAN G, SUZMAN M, ADLER A, ALIKANI M, ROSENWAKS Z : Micromanipulating human gametes in «The infertile male : advanced assisted reproductive technology». *Reprod Fertil Dev* 1994, 6 : 69-83.
7. CROTTAZ B, SENN A, REYMOND MJ, REY F, GERMOND M, GOMEZ F : Follicle-stimulating hormone bioactivity in idiopathic normogonadotropic oligoasthenozoospermia: double-blind trial with gonadotropin-releasing hormone. *Fertility and Sterility* 1992, 57 : 1034-1043.
8. CUMMINS JM, JEQUIER AM : Treating male infertility needs more clinical andrology, not less. *Hum Reprod* 1994, 9 (7) : 1214-1219.
9. DUNCAN WW, GLEW MJ, WANG WS, FLAHERTY SP, MATTEWS CD : Prediction of in vitro fertilization rates from semen variables. *Fertil Steril* 1992, 59 : 1233-1238.
10. ENGLERT Y : La fécondation in vitro pour oligoasthénospermie non spécifique. In Y Englert, JF Guérin, P Jouannet (Eds) : *Stérilité masculine et procréations médicalement assistées*. Doin, Paris 1989, pp 123-135.
11. FISHEL S, TIMSON J, LISI F, RINALDI I : Evaluation of 225 patients undergoing subzonal insemination for the procurement of fertilization in vitro. *Fertil Steril* 1992, 57 : 840-849.
12. FIVNAT, présenté par A Bachelot, J Testart R Rufat, H Logerot-Lebrun, J de Mouzon : Bilan FIVNAT 1993. *Contracept Fertil Sex* 1994, 22 : 278-281.
13. FIVNAT, préparé par L Janny, J de Mouzon, A Bachelot, B Amer-Rossin : Les résultats de la FIV classique dans les hypofertilités masculines. *Contracept Fertil Sex* 1995, 23 : 498-501.
14. GLEZERMAN M, LUNEN FELD E, POTASHNICK G, HULEIHEL M, SOFFER Y, SEGAL S : Efficacy of kallikrein as a treatment for oligozoospermia and asthenozoospermia: a double blind assay. *Fertil Steril* 1993, 60 : 1052-1056.
15. GROSS KM, MATSUMOTO AM, SOUTHWORTH MD, BREMNER WJ : Evidence for decreased luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in men with selective elevations of follicle-stimulating hormone. *J of Clinic Endocrinol and Metab* 1985, 60 : 197-202.
16. GUERIN JF : La technique d'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI) est-elle dangereuse ? *Contracept Fertil Sex* 1995, 23 : 145.
17. HALL J, FISHEL S, GREEN S, FLENNING S, HUNTER A, STODDART N, DOWELL K, THORNTON S : Intracytoplasmic sperm injection versus high insemination concentration in vitro fertilization in cases of very severe teratozoospermia. *Human Reprod* 1995, 10 : 493-496.
18. JANNY L, MENEZO Y : Evidence for a strong paternal effect on human preimplantation embryo development and blastocyst formation. *Mol Reprod Dev* 1994, 38 : 36-42.
19. JEAN M, BARRIERE P, SAGOT P, L'HERMITE A, LOPES P : Utility of zona pellucida drilling in cases of severe semen alterations in man. *Fertil Steril* 1992, 57 : 591-596.
20. KERIN J, PEEK J, WARNES G, KIRBY C, JEFFREY R, MATTEWS C : Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1984, i : 533-534.
21. LIEBAERS I, BODUELLE M, LEGEIN J, WILKENS A, Van ASSCHE E, BUYSSE A, WISANTO A, DEVROEY P, Van STEIRTEGHEM AO : Follow-up of children born after intracytoplasmic sperm injection. in B Hedon, J Bringer, P Mares (Eds): *Fertil Steril : a current verview*. The Parthenon publishing group, New York London 1995, pp 409-412.
22. MARTIN RH, KO E, RADEMAKER A : Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes. *Am J Med Genet* 1991, 39 : 321-331.

23. MATHIEU C, ECOCHARD R, BIED V, LORNAGE J, CZYBA JC : Cumulative conception rate following intra-uterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Human Reprod* 1995, 10 : 1090-1097.
24. MENEZO Y, DALE B : Paternal contribution to successful embryogenesis. *Human Reprod* 1995, 10 : 1326-1328.
25. MORTIMER D : In vitro induction of the human sperm acrosome reaction. *in* P Fénelon, J Parinaud (Eds): Human sperm acrosome reaction. Colloque Inserm Vol 236, Les Editions INSERM 1995, pp 295-314.
26. NAGY ZP, LIU J, JORIS H, VERHEYEN G, TOURNAYE H, CAMUS M, DERDE MP, DEVROEY P, Van STEIRTEGHEM AC : The results of intra cytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic parameters. *Human Reprod* 1995, 10 : 1123-1129.
27. NAN PM, COHLEN BJ, VELDE ER, Van KOOLJ RJ, EIMERS JM, Van ZONNEVELD P, HABBE-MA JDF : Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility ? A controlled study. *Human Reprod* 1994, 9 : 2022-2026.
28. NG S, BONGSO A, SATHANANTHAN H, RATNAM SS : Micromanipulation: its relevance to human in vitro fertilization. *Fertil and Steril* 1990, 53 : 203-219.
29. O' DONOVAN PA, VANDEKERCKOVE P, LILFORD RS, HGHES E : Treatment of male infertility : is it effective ? Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. *Human Reprod* 1993, 8 : 1209-1222.
30. OEHNINGER S, ACOSTA AA, MORSHEDI M, VEEK L, SWANSON RJ, SIMMONS KF, ROSENWAKS Z : Corrective measures and pregnancy outcome in IVF patients with severe sperm morphology abnormalities. *Fertil Steril* 1988, 50 : 283-287.
31. O' NEILL C, RYAN JP, CATT JW, PIKE L, KRZY-MINSKA UB : Injection of multiple sperm into the perivitelline space as a treatment of male infertility. *In* «The infertile male: Advanced Assisted Reproductive Technology. *Reprod Fertil Dev* 1994, 6 : 51-56.
32. PALERMO G, JORIS H, DEVROEY P, Van STEIRTEGHEM AO : Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992, 340 : 17-18.
33. PARINAUD J, MIEUSSET R, VIERTEZ G, LABAL B, RICHAILLEY G : Influence of sperm parameters on embryo quality. *Fertil Steril* 1993, 60 : 888-892.
34. PELLESTOR F : Fréquences et distributions de l'aneuploïdie dans les gamètes humains : différences en fonction du sexe. *Ann Genet* 1991, 34 : 70-75.
35. RON-EL R, NACHUM H, HERMAN A, GOLAN A, CASPI E, SOFFER Y : Delayed fertilization and poor embryonic development associated with impaired semen quality. *Fertil Steril* 1991, 55 : 338-344.
36. SAKKAS D, LACHAM O, GIANAROLI L, TROUNSON A : Sub-zonal micro injection (SUSM) in cases of severe male factor infertility and repeated IVF failure. *Fertil Steril* 1992, 57 : 1279-1288.
37. SCHOYSMAN R : L'oligospermie épидидymaire. *Reprod Nutr Develop* 1988, 28 : 1339-1345.
38. TUCKER M, WIKER S, MASSEY J : Rational approach to assisted fertilization. *Human Reprod* 1993, 8 : 1778.
39. Van STEIRTEGHEM A, LIU J, NAGY P, JORIS H, STAESSEN C, SMITZ J, TROURNAYE H, CAMUS M, LIEBAERS 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.
40. Van STEIRTEGHEM AC, NAGY Z, JORIS H, LIU J, STAESSEN C, SMITZ J, WISANTO A, DEVROEY P : High fertilization and implantation rates after intra cytoplasmic sperm injection. *Human Reprod* 1993, 8 : 1061-1066.
41. VOGT P, CHANDLEY AC, HARGREAVE TB, KEIL R, MA K, SHARKEY A : Microdeletions in interval 6 of the Y chromosome of males with idiopathic sterility point to disruption of AZF, a human spermatogenesis gene. *Hum. Genet.* 1992, 89 : 491-496.

## ABSTRACT

**J.F. GUERIN**

**Because poor success obtained with medical treatments in oligo asthenoterato-spermia (OATS) various assisted reproductive techniques (ART) have been successively proposed in these cases. Intra-uterine insemination (IUI) was the first technique to be used, and remains an interesting technique if the indication is correct : abnormal post coital test and semen**

characteristics no deeply altered ; practically : not less than 250.000, or better 500.000 motile sperm after washing and selection of male gametes. Most pregnancies occur during the 3 or 4 first cycles, under ovarian stimulation.

In vitro fertilization (IVF) was early proposed in male sterility's, since this system allows to by pass the steps of sperm migration within the female genital tract. The most important study published until now is due to FIVNAT (1995), and concerns 1218 IVF performed with semen characteristics below 500.000 motile and morphologically normal sperm per ml. Conclusions confirm previous data : compared to female indications, cleavage rates and transfer rates per transfer are equivalent. Rates of miscarriages and birth anomalies were not different. This the main difficulty consists in obtaining embryos. Chances of success were logically correlated to semen characteristics ; the most discriminant factor was represented by the initial sperm concentration, with a cut-off value equal to 5 millions/ml.

Conventional IVF is not indicated in cases of severe alterations of semen characteristics and/or functional sperm disturbances. Various techniques so-called "assisted micro-fertilization techniques" were proposed in order to by pass the different barriers surrounding the oocyte, but one indeed highly superior to all the others : the intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Van Steirteghem et al. have recently reported data concerning 2820 ICSI : the fertilization rate was equal to 70%, the proportion of transfers was 91%, with a pregnancy rate equal to 34%. There was to correlation with semen characteristics. The rate of malformations was 2,7% not different of that observed after either natural conception or IVF. Nevertheless, this highly successful technique raises some ethical questions : for example, some abnormal genes, involved in spermatogenesis regulation or not, have not the ability to be transmitted to the next generations.

*Key words* : oligo-astheno-teratozoospermia ; intra-uterine artificial insemination : IVF ; assisted fertilization : ICSI.