

Prise en charge de l'infécondité dans les troubles de l'éjaculation : avis conjoints de l'andrologue, du biologiste et du gynécologue

Management of infertility in ejaculatory disorders: joint opinion of the andrologist, the biologist and the gynecologist

F. Marcelli · M. Leroy · G. Robin · P. Saint-Pol · J.-M. Rigot · V. Mitchell

Reçu le 6 octobre 2009 ; accepté le 15 octobre 2009
© SALF et Springer-Verlag France 2009

Résumé Quatre-vingts pour cent des hommes qui présentent des troubles de l'éjaculation sont en âge de procréer, mais seul 5 à 10 % en sont spontanément capables. Du sperme antérograde et/ou rétrograde peut être recueilli par éjaculation assistée en association à des traitements pharmacologiques (chlorhydrate de minodrine–vibroéjaculation). En cas d'échecs de recueil de sperme et d'azoospermie, l'extraction chirurgicale des spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires permet d'obtenir des spermatozoïdes, en quantité généralement moins importante que les techniques d'éjaculation assistée, mais non infectés et dépourvus de plasma séminal (souvent délétère dans les troubles de l'éjaculation). Même en cas d'éjaculation antérograde, il est impératif de recueillir les urines systématiquement à la recherche d'une éjaculation rétrograde, fréquente dans les troubles de l'éjaculation. Au laboratoire, l'analyse du sperme et de l'urine s'effectue par

les méthodes de routine standardisées. La plupart des hommes présentant des troubles de l'éjaculation ont un sperme de mauvaise qualité (asthénospermie, nécrospermie, leucospermie). Les étiologies de la dégradation des paramètres du sperme sont multifactorielles, d'origine centrale et périphérique (testiculaire et extratesticulaire). Optimiser la qualité du sperme et des spermatozoïdes reste un challenge d'actualité dans les troubles de l'éjaculation. Si la cryopréservation doit être systématique, l'utilisation du sperme frais optimisé a généralement la préférence. Réussir à obtenir du sperme offre au couple une chance de grossesse naturelle (rarement) grâce à une éjaculation coïtale, par auto-insémination, par insémination intra-utérine, par fécondation in vitro conventionnelle (FIVc) ou injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) dans l'ovocyte. Dans les troubles de l'éjaculation, la prise en charge de la fécondité de l'homme doit être la plus rapide possible. Elle s'effectue conjointement à celle de la femme par une équipe coordonnant l'andrologue, le biologiste et le gynécologue.

F. Marcelli · J.-M. Rigot
Service d'andrologie, hôpital Albert-Calmette,
Groupe de recherche EA4308,
CHRU–faculté de médecine de Lille,
boulevard du Professeur-Jules-Leclercq,
F-59037 Lille cedex, France

M. Leroy · G. Robin
Département de gynécologie et de médecine de la reproduction,
hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU–faculté de médecine de Lille,
F-59037 Lille cedex, France

P. Saint-Pol
CECOS, hôpital Albert-Calmette,
CHRU–faculté de médecine de Lille,
boulevard du Professeur-Jules-Leclercq,
F-59037 Lille cedex, France

V. Mitchell (✉)
Laboratoire de spermologie, hôpital Albert-Calmette,
Groupe de recherche EA4308,
CHRU–faculté de médecine de Lille,
boulevard du Professeur-Jules-Leclercq,
F-59037 Lille cedex, France
e-mail : v-mitchell@chru-lille.fr

Mots clés Éjaculation · Sperme · Fécondance · Procréation · Bilan féminin

Abstract It is estimated that eighty percent of men who present ejaculatory disorders would like to procreate but only 5–10% from them can do it. Ejaculation can be achieved by assisted-techniques used in association with pharmacological treatment. In cases of failure of ejaculation and azoospermia, epididymal and testicular surgical sperm extraction allows obtaining spermatozoa. Less numerous than those obtained in ejaculated sperm, these surgical spermatozoa offer the advantage to be not infected by bacteria and by seminal plasma. The quality of sperm is evaluated by conventional spermologic methods and it is important to analyze presence of spermatozoa in the urine together with that in ejaculated sperm. In ejaculatory disorders, the quality of sperm is often impaired and the mobility and vitality of

spermatozoa are abnormal. Numerous bacteria and leucocytes are also present. These changes seem to be related to many factors located in the seminal plasma rather than central and testicular damages. As in fertile and infertile man, cryopreservation causes a decrease in conventional variables. However, taking into account the difficulty to obtain sperm, all patients with ejaculatory disorders would benefit from semen cryopreservation. In order to achieved successful pregnancy, several fertility treatment are available: home insemination with semen obtained by vibroejaculation, intrauterine insemination, in vitro fecondation, or intracytoplasmic sperm injection. Counselling couples undergoing such treatment program needs coordinated efforts of different specialities, which may involve andrology, biology and gynaecology.

Keywords Ejaculation · Sperm · Fertility · Procreation

Abréviations

AMH : hormone antimüllérienne

AMP : assistance médicale à la procréation

FIV : fécondation in vitro

FSH : hormone folliculostimulante

ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

IUI : insémination intra-utérine

LH : hormone lutéinisante

Introduction

Quatre-vingts pour cent des hommes qui présentent des troubles de l'éjaculation sont jeunes et en âge de procréer. Le désir de paternité est désormais revendiqué par ces hommes. Dans certaines circonstances, la fertilité peut être entravée par un dysfonctionnement de l'éjaculation. Seuls 5 à 10 % des hommes présentant des troubles de l'éjaculation sont capables de procréer spontanément [1]. Ainsi, la première étape thérapeutique des dysfonctionnements éjaculatoires consistera à définir la réalité du trouble et son lien avec la problématique de fertilité. Secondairement, selon les possibilités de restauration du réflexe éjaculatoire, des tentatives de recueil de sperme seront réalisées. Actuellement, la prise en charge multidisciplinaire des couples dont l'homme présente un trouble de l'éjaculation permet d'obtenir fréquemment une grossesse. Dans ce contexte, le challenge repose sur l'obtention d'une éjaculation antérograde ou rétrograde puis sur l'obtention de spermatozoïdes dont la qualité guidera le choix de la technique de procréation.

Après un rappel sur les techniques de collecte du sperme, nous envisagerons les modalités d'évaluation au laboratoire du sperme et de l'urine chez les hommes présentant des troubles de l'éjaculation. Puis seront analysées les conséquences des troubles de l'éjaculation sur la spermatogénèse. La

question de l'amélioration de la qualité du sperme et celle de la cryopréservation seront posées. Enfin, nous envisagerons le choix de la technique de procréation chez ces couples dont l'homme présente des troubles de l'éjaculation.

Rappels physiopathologiques

La fonction sexuelle masculine est une séquence d'événements qui comprend le désir, l'érection, l'éjaculation, et l'orgasme. L'éjaculation est, elle aussi, constituée d'une séquence bien organisée d'événements neuromusculaires et glandulaires aboutissant à l'expulsion de sperme au niveau du méat urétral. L'éjaculation normale consiste en l'émission d'un liquide, élaboré par les glandes du tractus génital et d'une partie des spermatozoïdes du canal épидидymodéférentiel, dans l'urètre postérieur. La phase d'émission est associée à la fermeture du col vésical qui joue le rôle de « sphincter génital ». La phase d'expulsion nécessite les contractions rythmiques des muscles lisses de l'urètre et des glandes, ainsi que les muscles lisses du périnée. Ce processus comprenant émission–expulsion est hautement contrôlé par des centres médullaires et supracorticaux. La synchronisation de ces étapes est maintenant mieux connue. Elle est contrôlée par un groupe d'interneurones dénommés LSt pour spinothalamique lombaire. De siège L1–L2, ce groupe de neurones a des interconnexions avec les centres médullaires thoracolombaires (contrôlant la phase d'expulsion) et sacrés (contrôlant l'émission via le système végétatif et l'expulsion via les afférences motrices du nerf pudental) et des projections descendantes spinothalamiques. Tout processus altérant ce contrôle, quel que soit son niveau d'atteinte, peut entraîner une dysfonction éjaculatoire.

Les causes des troubles de l'éjaculation sont variées : atteintes médullaires (blessés médullaires, sclérose en plaque), atteintes périphériques (syndromes de la queue-de-cheval, neuropathies diabétiques), spina bifida, atteintes iatrogènes chirurgicales ou toxiques (curage lomboaortique, chirurgies prostatiques, chirurgie colorectale, neuroleptiques, antidépresseurs), atteinte fonctionnelle psychogène. Elles conduisent à différents tableaux d'éjaculation prématurée, retardée, de faible volume, asthénique, rétrograde, douloureuse, absence d'éjaculation (anéjaculation antérograde et rétrograde).

Traitement du sperme dans les troubles de l'éjaculation

Collection du sperme et des spermatozoïdes

Les méthodes (éjaculation assistée) qui permettent d'obtenir du sperme et des spermatozoïdes incluent des traitements

pharmacologiques, des techniques mécaniques et des techniques chirurgicales.

Traitements pharmacologiques

Les traitements médicaux se placent parmi les méthodes de traitement de l'éjaculation rétrograde et de l'anéjaculation les moins invasives. Les molécules utilisées pour obtenir une éjaculation sont très nombreuses [2]. Elles exercent leur action sur les systèmes nerveux. Ce sont soit des agonistes alpha-adrénergiques, soit anticholinergiques et anti-histaminiques, qui augmentent le tonus sympathique ou diminuent le tonus parasympathique de la vessie.

Le chlorhydrate de minodrine (Gutron) est la molécule la plus utilisée pour obtenir une éjaculation chez les blessés médullaires en alternative des techniques invasives d'éjaculation assistée et chirurgicales. Il stimule les récepteurs alpha-adrénergiques périphériques et augmente le tonus du sphincter de la vessie. Son rôle clé serait de moduler le centre thoracolombaire expliquant sa fréquente utilisation conjointe à la vibroéjaculation qui, elle, recruterait les afférences sensitives du centre sacré. Leur association permettrait l'activation du groupe LSt. En pratique quotidienne, il convient dans un premier temps de définir la posologie seuil du Gutron permettant de déclencher les événements neurovégétatifs (horripilations, poussées tensionnelles, céphalées), en montant les doses par pallier de 2,5 mg. La prise en charge s'effectue en milieu hospitalier sous contrôle médical et monitoring tensionnel.

L'imipramine, antidépresseur tricyclique alpha-adrénergique, augmente la pression de l'urètre postérieur. Son emploi reste limité à l'indication de la correction d'un trouble de l'éjaculation par neuropathie diabétique.

Des études ont été menées pour évaluer l'efficacité et les limites de ces molécules [2]. Proposées en première intention pour le traitement de l'éjaculation rétrograde, et en association avec la vibroéjaculation, ces substances offrent actuellement une chance réaliste de concevoir un enfant naturellement.

Traitements mécaniques

Vibroéjaculation

D'introduction plus récente que l'électroéjaculation [3], le principe de cette technique est basé sur la stimulation de l'arc réflexe. Le gland est riche en récepteurs sensitifs, et l'application d'un stimulus vibratoire engendre des influx nerveux véhiculés par le nerf dorsal de la verge qui est la voie afférente de l'arc réflexe. L'éjaculation garde un caractère clonique. Son taux de succès est de 50 à 63 % [4,5]. Lorsque le réflexe de triple retrait des membres inférieurs lors de la stimulation plantaire est présent, le vibromassage est efficace dans 75 % des cas [6]. Le sperme serait de

meilleure qualité que celui obtenu par électroéjaculation. En pratique, le vibreur est appliqué sur le frein du prépuce à la fréquence de 100 Hz avec une amplitude de stimulation de 2,5 mm pour un temps de stimulation de trois fois trois minutes. Certains auteurs proposent une double application antérieure et postérieure afin de potentialiser le recrutement sensitif. Il est important également de réaliser un contre appui du vibreur sur la verge. Dans certains cas, cette méthode permet l'auto-insémination à domicile.

Électroéjaculation endorectale

C'est une technique ancienne qui fut d'abord utilisée en milieu vétérinaire puis appliquée à l'homme chez les blessés médullaires [7]. Le principe repose sur la stimulation électrique des nerfs végétatifs pelviens à l'aide d'une sonde intrarectale. Elle utilise une sonde à électrode rigide et une stimulation électrique sinusoïdale des nerfs végétatifs pelviens. Elle est indiquée dans le cas de paraplégie complète sur le plan sensitif. Cependant, il existe un risque de lésion de la muqueuse rectale par électrolyse ou hyperthermie. Une préparation avec lavement doit être indiquée au préalable. Dans 9 à 41 % des cas, il existe une éjaculation partielle ou totale. Dans la plupart des cas, l'éjaculation n'est pas franche mais se borne à une émission de sperme s'écoulant par le méat urétral. La vessie est préalablement cathétérisée afin de drainer l'urine dans un sac, en ayant soin de ne pas utiliser de gel lubrifiant délétaire pour le sperme. En 1981, Brindley [8] a obtenu une éjaculation antérograde chez 43 % des 89 patients traumatisés médullaires. La première grossesse par électroéjaculation et IIU a été obtenue en 1975.

Massage prostatique

Le massage prostatique est une méthode non invasive pour obtenir une éjaculation. Cette technique vient en complément des précédentes afin de potentialiser le réflexe éjaculatoire, en particulier lorsqu'il y a orgasme sans émission. Il convient de masser par voie endorectale la prostate et les vésicules séminales pour purger les sécrétions glandulaires.

Selon la méthode d'éjaculation assistée et l'étiologie des troubles de l'éjaculation, le taux de succès de récupération de sperme est variable. L'électroéjaculation serait la méthode la plus performante (76 à 89 %) et le massage prostatique utilisé seul la moins performante (30,2 à 60 %) [9]. Cependant, dans notre centre en particulier, l'électroéjaculation n'est pas envisagée de première intention compte tenu de sa lourdeur de mise œuvre impérativement médicalisée.

Méthodes chirurgicales

En cas d'échec de ces méthodes d'éjaculation assistée et en cas d'azoospermie, on aura recours aux méthodes chirurgicales

de récupération des spermatozoïdes. L'intervention peut se faire sous anesthésie générale, locorégionale ou locale.

Au niveau de l'épididyme pour récupérer des spermatozoïdes épидидymaires, par ponction percutanée des spermatozoïdes ou PESA (*percutaneous epididymal sperm aspiration*), ou par aspiration microchirurgicale des spermatozoïdes épидидymaires ou MESA (*microchirurgical epididymal sperm aspiration*). Le site préférentiel de l'extraction des spermatozoïdes est la tête de l'épididyme. Un massage doux de l'épididyme facilite l'aspiration.

Au niveau du testicule par TESE (*testicular sperm extraction*) : il s'agit d'un prélèvement chirurgical qui consiste en une ou plusieurs micro-incisions du testicule pour récupérer les spermatozoïdes intratesticulaires. L'albuginée est ouverte et la pulpe fait saillie. Dans notre centre, l'abord testiculaire est préféré, car le risque d'infection est inexistant, ce qui n'est pas le cas des prélèvements chirurgicaux effectués dans les voies génitales et glandulaires.

En résumé, les techniques non invasives de collection du sperme (vibroéjaculation, électroéjaculation) permettent généralement d'obtenir une quantité plus importante de spermatozoïdes que les techniques chirurgicales. Dans ces dernières, en revanche, les spermatozoïdes sont dépourvus de plasma séminal, qui comme nous le verrons plus loin peut avoir un effet très délétère sur la qualité des spermatozoïdes.

Modalités d'évaluation au laboratoire de la qualité des spermatozoïdes dans le sperme et dans l'urine

Dans les troubles de l'éjaculation, du sperme éjaculé peut être obtenu dans certains cas. Il peut correspondre à la totalité de l'éjaculation antérograde ou à une fraction de celle-ci. En pratique, même en cas d'éjaculation antérograde, il est donc impératif de recueillir et d'analyser parallèlement au sperme éjaculé les urines systématiquement à la recherche d'une éjaculation rétrograde au laboratoire. L'analyse du sperme et de l'urine s'effectue par les méthodes de routine standardisées et évalue les paramètres spermatiques conventionnels (spermo-gramme-spermocytogramme). La mobilité des spermatozoïdes étant souvent très altérée dans les troubles de l'éjaculation, la détermination du pourcentage de spermatozoïdes vivants est un paramètre particulièrement important à définir.

L'urine sondée est immédiatement placée dans une solution isotonique contenant du magnésium, du glucose et du bicarbonate de sodium (Tyrode) pour être analysée. Sitôt au laboratoire, le pH et le volume de l'urine sont mesurés, et les spermatozoïdes recherchés dans quelques microlitres d'urine. L'urine centrifugée, le culot est repris dans un milieu de culture et analysé pour les paramètres spermatiques conventionnels : numération, mobilité, vitalité et morphologie des spermatozoïdes. Les critères de « positivité spermatique » d'une analyse d'urine postéjaculatoire ne sont pas

établis, mais il est consensuel que la présence de plus de dix spermatozoïdes au fort grossissement permet d'affirmer l'éjaculation rétrograde. En pratique ici dans le contexte des troubles de l'éjaculation, l'urine est considérée comme « positive » dès lors qu'un spermatozoïde est observé.

Dans notre expérience, il apparaît toujours difficile d'interpréter les dosages des marqueurs séminaux dans les troubles de l'éjaculation dans le sperme et dans l'urine. Des phénomènes obstructifs et une réduction des sécrétions des glandes génitales sont fréquemment associés dans les troubles de l'éjaculation.

Qualité du sperme et de la spermatogénèse dans les troubles de l'éjaculation

La qualité du sperme dans les troubles de l'éjaculation est variable. En effet, de nombreux facteurs pourraient influencer la qualité du sperme : le niveau de la lésion, le temps écoulé entre le traumatisme et l'évaluation du sperme, la méthode utilisée pour la collection du sperme n'en sont que quelques exemples. Momen et al. [9] observent un changement de la qualité du sperme dans un délai très court pendant la phase aiguë d'une à deux semaines après le traumatisme. Cela pose un réel problème, car il n'y a en général pas de prise en charge possible de l'infertilité dans cette phase pour des raisons psychologiques et physiques très compréhensibles. Cela explique également qu'il y ait peu d'études dans cette phase aiguë et courte. La qualité du sperme de l'homme présentant des troubles de l'éjaculation est un paramètre dynamique, et susceptible d'évoluer dans le temps. Il y a très rapidement suppression de la spermatogénèse et diminution des taux sériques de la FSH et de la LH en réponse au traumatisme. Les interventions (anesthésie, chirurgie), les traitements pharmacologiques, la carence alimentaire sont autant de facteurs générant des modifications du déroulement de la spermatogénèse mais également du stockage et du parcours des spermatozoïdes dans les voies génitales masculines.

La méthode d'éjaculation assistée influence la qualité du sperme. En règle générale, les paramètres spermatiques sont moins bons quand le sperme est obtenu par électroéjaculation que par vibroéjaculation. Il n'a pas été formellement démontré de relation entre la qualité du sperme et la fréquence des éjaculations [9].

Indépendamment de la méthode de collection assistée du sperme, la plupart des hommes présentant des troubles de l'éjaculation ont un sperme de mauvaise qualité. Le volume de l'éjaculat est généralement normal (valeurs de référence : 2 à 6 ml). La numération totale et la concentration/ml des spermatozoïdes sont également le plus souvent normales (≥ 40 millions/éjaculat et ≥ 20 millions/ml, respectivement), voire augmentées. Dans la très grande majorité des cas, la mobilité des spermatozoïdes est diminuée (mobilité $a + b < 45\%$ et $a < 15\%$: asthénozoospermie).

Parallèlement, le pourcentage de spermatozoïdes vivants diminue (< 60 % : nécrozoospermie). Les leucocytes sont nombreux (> 1 million/ml : leucospermie). Il n'y a pas à proprement parlé de térazoospermie mais Momen et al. [9] observent une augmentation du pourcentage d'anomalies avec présence de vacuoles au niveau de la tête des spermatozoïdes. Les spermatozoïdes présentent dans la majorité des cas des anomalies axonémales et flagellaires [10], donnant un substrat cytologique à l'asthénozoospermie.

L'asthénozoospermie est plus marquée lorsque l'éjaculation est obtenue par électroéjaculation versus vibroéjaculation probablement suite à une augmentation du stress oxydatif [11]. La mobilité des spermatozoïdes aspirés dans les canaux déférents est supérieure à la mobilité des spermatozoïdes éjaculés. Cette constatation revient à penser que le plasma séminal est délétère pour les spermatozoïdes. Dans les troubles de l'éjaculation, certains constituants du plasma séminal sont augmentés : dérivés actifs de l'oxygène, chlore, anticorps antispermatozoïdes. À l'inverse, des constituants favorisant la mobilité des spermatozoïdes sont diminués (fructose, somatostatine, albumine, enzymes) [9]. Quelle que soit la méthode de collection du sperme, le pourcentage de spermatozoïdes avec ADN fragmenté ainsi que les mitochondries inactives sont augmentés chez les traumatisés médullaires [11].

De manière générale, les méthodes de routine standardisées évaluant les paramètres spermatiques conventionnels sont suffisantes pour apprécier la fécondance du sperme. Chez les hommes diabétiques avec troubles de l'éjaculation pour lesquels il s'agit d'une subfertilité plutôt que d'une infertilité, la valeur des paramètres spermatiques conventionnels apparaît insuffisante [12]. Dans cette pathologie, les études concernent de petites cohortes et les résultats sont controversés. La diminution de la mobilité spermatique serait quasi constante [13–17]. La numération et la concentration des spermatozoïdes seraient augmentées, ainsi que les formes anormales [13,17,18]. Des altérations « moléculaires » (ADN fragmenté et ADN mitochondrial) plutôt que « cellulaires » prévaudraient dans la qualité du sperme des hommes diabétiques, avec un taux moyen de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes de 53 versus 32 % dans le groupe témoin.

Mécanismes d'altérations des paramètres du sperme, modèles animaux

Les étiologies de la dégradation des paramètres du sperme dans les troubles de l'éjaculation sont multifactorielles. Elles peuvent être centrales et périphériques (testiculaires et extratesticulaires).

Causes centrales

L'état de l'axe hormonal gonadique des blessés médullaires est variable. Les dosages hormonaux sériques et urinaires

sont normaux dans la moitié des cas. Dans l'autre moitié, les taux sériques de la FSH et de la LH sont diminués [4,9]. Les études expérimentales chez les modèles animaux écartent la déficience de l'axe gonadotrope comme cause prédominante de l'infertilité chez les blessés médullaires. Dans ces modèles, des altérations profondes mais temporaires de l'axe gonadotrope surviennent trois jours après le traumatisme et sont restaurées à 14 jours [19]. Chez l'homme, la sévérité des altérations de l'axe gonadotrope est corrélée à la sévérité du traumatisme [20]. La FSH et la LH sont diminuées pendant six semaines chez le paraplégique et pendant quatre mois chez le tétraplégique. L'axe corticotrope est également atteint avec une sécrétion anormale de cortisol. L'hyperprolactinémie, souvent observée, peut également contribuer à l'hypofonctionnement testiculaire [21,22].

Causes périphériques

Causes testiculaires

Lors de l'examen histopathologique du tissu testiculaire, la spermatogenèse est quasiment normale chez 40 % des hommes dans notre série, indépendamment de la sévérité du traumatisme et du délai entre le traumatisme et l'examen. Il semblerait donc que les altérations quasi constantes du sperme éjaculé trouvent des causes extratesticulaires plutôt que testiculaires. En cas de spermatogenèse altérée, on observe une maturation anormale et une diminution du nombre des cellules germinales qui peut être importante. Elles seraient expliquées, d'une part, par une augmentation de la température scrotale (1 à 2 °C) due à un changement de la thermorégulation par le système nerveux autonome et, d'autre part, par la stase induite par la pression vésicale. Dans un modèle de souris sympathectomisée [23], les volumes testiculaires diminuent significativement deux semaines après la lésion, avec 50 % de diminution après six semaines. Les altérations histologiques des tubules séminipares s'installent durant la phase aiguë. Le nombre de cellules germinales matures diminue après un mois, la gaine péricubulaire disparaît, des vacuoles apparaissent. L'expression de gènes impliqués dans la mobilité de spermatozoïdes diminue par suite d'une transcription défectueuse.

Causes extratesticulaires

Les facteurs extratesticulaires contribuant à la détérioration du sperme sont multiples. Chez l'homme, 50 % des spermatozoïdes sont stockés dans la queue de l'épididyme et les canaux déférents. Un défaut d'innervation sympathique de l'épididyme et des canaux déférents inhibe le mouvement péristaltique des spermatozoïdes qui s'accumulent dans ces canaux. Les variations de température scrotale sont associées à une diminution de la mobilité des spermatozoïdes qui

stagnent dans les canaux épидидymodéférentiels. Inversement, une étude expérimentale a montré que la stase des spermatozoïdes dans l'épididyme et les canaux déférents n'a pas de conséquence sur leur fécondance [24].

Dans les troubles de l'éjaculation, le plasma séminal est très largement mis en cause dans les altérations spermatiques et le défaut de fécondance des spermatozoïdes. La mobilité des spermatozoïdes d'hommes féconds mis au contact d'un plasma séminal d'un blessé médullaire diminue. Inversement, des spermatozoïdes lavés de blessé médullaire au contact de plasma séminal d'hommes féconds augmentent significativement leur mobilité [25]. La prostate et les vésicules séminales pourraient sécréter des facteurs négatifs, car la mobilité des spermatozoïdes aspirés dans les canaux déférents est supérieure à celle du sperme éjaculé et du sperme des vésicules séminales [26]. La fréquente leucospermie induit la production de dérivés actifs de l'oxygène entraînant des dommages oxydatifs sur la membrane phospholipidique des spermatozoïdes. Le taux de fructose est souvent diminué, ce qui génère une perte d'énergie pour les spermatozoïdes.

La stase des sécrétions prostatiques, les infections basses récurrentes du tractus urinaire (très rare chez l'homme fertile ou infertile sans troubles de l'éjaculation), la contamination urinaire du sperme pendant l'éjaculation assistée, l'exposition du sperme à du matériel toxique en plastique, la stase dans le tractus génital qui équivaut à une obstruction générant la nécrospermie, la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes à titre élevé sont autant de facteurs nocifs sur la fécondance des spermatozoïdes [4].

De façon plus générale, s'ajoute un effet délétère des thérapeutiques chroniques administrées chez ces patients, de la santé générale et de l'hygiène de vie parfois défectueuses, d'une infertilité préexistante, de la fréquence de l'apnée du sommeil (40 %), de l'augmentation de la masse graisseuse due à l'immobilisation, et de la diminution de la fréquence des éjaculations.

Peut-on améliorer la qualité du sperme dans les troubles de l'éjaculation ?

Étant donné le caractère multifactoriel des paramètres affectant la qualité de l'éjaculation et la qualité du sperme, on peut agir à différents niveaux pour tenter d'optimiser, d'une part, le recueil des spermatozoïdes et, d'autre part, la qualité du sperme.

La priorité est de restaurer l'éjaculation antérograde. En effet, le sperme urinaire se trouve dans un environnement hostile à la fécondance des spermatozoïdes : le pH urinaire est acide et les bactéries sont nombreuses. Dans la situation de vessie pleine, le col vésical tend à se fermer pendant le rapport, favorisant ainsi une éjaculation antérograde.

Lorsqu'une éjaculation antérograde ne peut être obtenue, on peut tenter d'optimiser le recueil rétrograde. L'éjaculation rétrograde se définit comme la propulsion du sperme de l'urètre postérieur dans la vessie. L'éjaculation rétrograde peut être complète (pas de fraction antérograde) ou incomplète (fraction antérograde minimale). Une alcalinisation des urines, 24 à 48 heures avant le recueil, avec la prise orale de bicarbonate de sodium, ou l'alcalinisation directe du milieu de l'urine ou du bicarbonate de sodium instillé dans la vessie avant la cathétérisation, permettent d'amener le pH à un niveau compatible avec la survie des spermatozoïdes. Une des priorités est de contrôler les infections, même si celles-ci n'ont pas d'effet patent sur la numération des spermatozoïdes et sur les taux de grossesse. La prise en charge des troubles urinaires, liés à l'atteinte neurologique par l'amélioration de la vidange vésicale et à la diminution du régime à haute pression vésicale, améliore la spermatogenèse [10,27]. Au niveau du sperme, en inactivant les cytokines par l'ajout d'anticorps monoclonaux dans le liquide séminal, on améliore l'asthénospermie lorsqu'elle n'est pas majeure [10,28].

L'efficacité des vibroéjaculations et électroéjaculations répétées pour améliorer la qualité du sperme est variable. Avec deux à trois éjaculations quotidiennes, elle permet dans certains cas d'améliorer la vitalité des spermatozoïdes et la térazospermie à plus long terme [10,26].

Malgré les progrès de prise en charge des troubles de l'éjaculation depuis quelques années, optimiser la qualité du sperme et des spermatozoïdes reste un challenge d'actualité.

Doit-on cryopréserver ?

Le principe de l'autoconservation du sperme date de 1946, et les premières naissances obtenues avec du sperme congelé datent des années 1950. La cryopréservation du sperme est une technique médicale bien établie visant à maintenir le potentiel fécondant des spermatozoïdes dans l'azote liquide. Il n'existe pas de valeur seuil des paramètres standard du sperme avant cryopréservation, car la FIV/ICSI ne nécessite qu'un spermatozoïde vivant par ovocyte.

Dans les troubles de l'éjaculation, selon les cas, la cryopréservation peut concerner du sperme éjaculé, des spermatozoïdes urinaires, des spermatozoïdes épидидymaires et des spermatozoïdes testiculaires.

En théorie, la cryopréservation n'a pas d'effet différent sur la qualité des spermatozoïdes des spermes post-traumatiques et des spermes normaux. Cependant, la qualité du sperme dans les troubles de l'éjaculation est très mauvaise avec une nécrospermie importante et une mobilité des spermatozoïdes très diminuée. Ainsi, les conséquences de la congélation de ces spermes seraient plus néfastes que celles de la congélation des spermes normaux ou peu altérés. Cela est d'autant plus vrai que les spermatozoïdes présentent

un taux initial important de fragmentation de l'ADN et une activité mitochondriale altérée [1]. Au total, la décongélation du sperme d'hommes traumatisés médullaires peut, elle-même, conduire à une diminution des paramètres spermatozoïdiques et à une augmentation de la fragmentation d'ADN. Systématiquement réalisée, la spermoculture des pailles congelées est souvent positive et en théorie non compatible avec la conservation des pailles. Cependant, selon l'agent bactérien, la situation est évaluée au cas par cas.

Dans la mesure du possible, la cryopréservation du sperme éjaculé et des spermatozoïdes urinaires sera effectuée le plus rapidement possible après le traumatisme (dans les deux semaines), car le sperme se dégrade très rapidement. Ainsi, pendant la phase aiguë, il sera possible d'obtenir et de congeler du sperme quasiment normal obtenu par éjaculation assistée.

Par expérience, l'utilisation de sperme frais est plus efficace en termes de fécondance que celle de sperme congelé [29]. Lorsque le sperme est de très mauvaise qualité, la cryopréservation offre moins d'intérêt que l'utilisation du sperme frais optimisé même pour la FIV/ICSI [1].

Proposer la cryopréservation doit cependant être systématique dans les troubles de l'éjaculation. En effet, le sperme cryopréservé constitue « une roue de secours » permettant de mener à bien l'AMP même en cas d'échec d'éjaculation le jour de la tentative, au terme d'un traitement lourd et contraignant pour la conjointe.

Procréation dans les troubles de l'éjaculation

Réussir à obtenir du sperme offre au couple une chance de grossesse : naturelle (rarement) grâce à une éjaculation coïtale, par auto-insémination, par IIU, par fécondation in vitro conventionnelle (FIVc) ou injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

Techniques de procréation assistée dans les troubles de l'éjaculation

L'auto-insémination permet au couple « autonome » de tenter la fécondation à domicile, en limitant le coût et la médicalisation. Après repérage de l'ovulation par tests urinaires ou par surveillance échographique, le couple recueille dans un flacon stérile après vibromassage le sperme qui est injecté dans le vagin à l'aide d'une seringue de 10 ml. Environ 40 % des couples pratiquant cette technique obtiendraient une grossesse [30,31].

L'IIU offre des taux de grossesse de 8 à 12,5 % par cycle [32]. Elle nécessite donc plus d'essais pour aboutir que la FIV, mais reste globalement avantageuse en termes de coût et de pénibilité [33]. Après quatre cycles infructueux, l'insémination ne doit pas être poursuivie, mais relayée par la FIV. Même chez la patiente normo-ovulante, une stimulation ovarienne pauci-

folliculaire par injection de gonadotrophines est recommandée pour augmenter l'efficacité. Elle impose une surveillance par échographie et des dosages hormonaux sanguins (estradiol E2, LH) pendant quelques jours. L'insémination est réalisée le lendemain d'une augmentation du taux de la LH, ou 36 heures après déclenchement de l'ovulation par HCG. Le sperme est injecté au fond utérin à l'aide d'un cathéter.

La FIVc et l'ICSI permettent entre 30 et 60 % de grossesse par cycle [30,34]. Une stimulation ovarienne multifolliculaire par injections de gonadotrophines est associée à une inhibition hypophysaire par antagoniste de la GnRH en cours de stimulation, ou plus souvent par injections au préalable d'agoniste de la GnRH (« protocole long » : environ quatre semaines d'injections). La surveillance comporte des échographies et des dosages hormonaux pendant plusieurs jours. Une ponction ovarienne échoguidée a lieu sous neuroleptanalgésie, et le transfert des (souvent deux) embryons est réalisé à l'aide d'un cathéter utérin deux à trois jours après ponction. Les embryons surnuméraires peuvent être cryopréservés pour offrir une chance supplémentaire d'implantation.

Choix de la technique de procréation assistée

Les paramètres spermatozoïdiques et les paramètres féminins conditionnent le choix de la technique.

Paramètres spermatozoïdiques

Compte tenu des perturbations de la qualité du sperme éjaculé et urinaire chez ces patients, une technique de procréation assistée est le plus souvent préconisée. En théorie, sur le plan masculin, le choix de cette technique est fonction des paramètres habituels de numération, mobilité et morphologie des spermatozoïdes. Dans les troubles de l'éjaculation, il faut tenir compte également des difficultés du recueil de sperme, rendant le sperme « rare » donc précieux, et de la mauvaise vitalité des spermatozoïdes. En cas d'éjaculation assistée pharmacologique-mécanique, il sera possible d'obtenir des spermatozoïdes pour effectuer soit des auto-inséminations à domicile (paramètres spermatozoïdiques satisfaisants selon les critères habituels), soit des IIU (au moins un million de spermatozoïdes prospectifs normaux disponibles après préparation). En deçà de ces valeurs, des techniques plus sophistiquées (FIV/ICSI) sont nécessaires, comme en cas de prélèvement testiculaire ou épididymaire.

Paramètres féminins

Les explorations féminines sont indispensables pour éviter de donner un faux espoir en mettant en œuvre des techniques vouées à l'échec, ou au contraire pour accélérer une prise en charge à l'aide de techniques d'AMP sophistiquées, avant

que la réserve ovarienne ne devienne incompatible avec les exigences ovocytaires des techniques.

Exploration anatomique

La conjointe doit bénéficier au minimum d'une hystérosalpingographie, éventuellement complétée en cas d'anomalie par un bilan endoscopique. Des anomalies tubopéritonéales sont susceptibles de conduire à l'échec les « moyens les plus simples » : auto-insémination, IUI.

Évaluation de l'ovulation

Ménothermes, monitoring échographique de l'ovulation, dosage de progestérone en phase lutéale, éventuellement prélèvement d'endomètre renseignent sur l'ovulation. La stimulation ovarienne, systématique pour IUI et FIV, doit également être mise en œuvre pour l'auto-insémination en cas d'ovulation défaillante.

Évaluation de la réserve ovarienne

Les nombreux travaux n'ont à ce jour pas permis d'individualiser le meilleur des marqueurs de la réserve ovarienne [35,36], ni de définir les valeurs précises de leurs normes. Il semble donc judicieux de corrélérer les différents paramètres fiables : interrogatoire, dosages de FSH, 17-bêta-estradiol, AMH, comptage échographique des follicules antraux :

- *interrogatoire* : une baisse de la réserve ovarienne doit être redoutée en cas de cycles menstruels raccourcis et/ou en cas d'antécédents familiaux de ménopause précoce, d'antécédents personnels tels que chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie pelvienne, endométriose, tabagisme ;
- *le dosage de la FSH et du 17-bêta-estradiol* : fiable et facilement accessible, l'inconvénient du dosage de la FSH est sa variabilité imposant que le prélèvement soit réalisé en début de cycle, et répété parfois au cours de plusieurs cycles. Une valeur supérieure à 10 mUI/ml évoque une insuffisance ovarienne débutante. Le dosage de la FSH doit être interprété en fonction de celui du 17-bêta-estradiol. En effet, le rétrocontrôle négatif qu'il exerce peut être responsable d'une valeur « faussement normale » de la FSH. Un 17-bêta-estradiol supérieur à 60 pg/ml le troisième jour du cycle peut évoquer l'insuffisance ovarienne débutante ;
- *l'AMH* sécrétée par les petits follicules antraux et préantraux offre l'avantage de ne pas varier au cours du cycle, ni d'un cycle à l'autre. Elle pourrait constituer un marqueur plus précoce de l'appauvrissement ovarien [37]. Cependant, la technique de dosage de cette hormone reste actuellement difficile à maîtriser et empêche donc une définition précise des normes ;
- *le comptage échographique* : la qualité des échographes et l'expérience des opérateurs permettent actuellement

d'accorder une place de choix dans l'évaluation du potentiel ovarien, au comptage des follicules en début de cycle (j3). Un compte inférieur à cinq follicules de 2 à 10 mm par ovaire traduit une réserve appauvrie [38]. Certains restreignent le comptage aux follicules de 2 à 6 mm [39] ;

- *les tests dynamiques* : les tests dynamiques d'évaluation de la réserve ne méritent plus de place (test au clomiphène, à la FSH) en dehors de la stimulation plurifolliculaire « test » lors d'un premier essai de FIV dont la ponction risque d'être annulée si l'on n'obtient pas cinq follicules à croissance homogène.

Âge féminin

Les marqueurs échographiques et hormonaux fournissent une évaluation folliculaire quantitative et constituent des facteurs prédictifs de la réponse ovarienne à la stimulation, mais non des facteurs prédictifs de la survenue d'une grossesse évolutive. Les chances de grossesse dépendent certes de la quantité ovocytaire, mais surtout de la qualité ovocytaire conditionnée par l'âge civil. Il est désormais admis qu'une valeur élevée de FSH n'a pas la même signification pronostique chez la femme jeune [40]. Les taux de grossesse en procréation assistée sont davantage influencés par l'âge que par les taux de FSH [41].

À partir de 35 ans, le recours aux techniques sophistiquées doit être précipité si la réserve ovarienne le permet. Les techniques sont beaucoup moins performantes pour les patientes de plus de 37 ans. Moins débattu, l'âge des hommes doit également être pris en compte, car susceptible de diminuer les chances de grossesse au-delà de 45 ans [42].

Conclusion

Dans les troubles de l'éjaculation, la production, la maturation, le stockage et le transport des spermatozoïdes sont défectueux. Les changements dans la composition du plasma séminal sont une des causes principales de l'altération de la qualité du sperme. Les anomalies des axes hormonaux, lorsqu'elles existent, ne semblent pas être la cause majeure de la mauvaise qualité spermatique. La cryopréservation, bien qu'entraînant une diminution des variables spermatiques et une augmentation de la fragmentation de l'ADN, doit être systématique. Améliorer la qualité du sperme pourrait améliorer la fécondance des hommes présentant des troubles de l'éjaculation. La nécessité pour l'homme d'une lourde prise en charge spermologique et andrologique très spécialisée impose une évaluation précise de la fertilité féminine. Il est dans ce contexte très difficile d'établir des « normes » pour ces spermatozoïdes souvent « difficiles » selon l'origine antérograde, urinaire ou mixte pour définir les critères de choix habituels de procréation assistée. Seule une étroite collaboration entre

andrologues, gynécologues, biologistes de la reproduction permet de ne pas donner de faux espoirs parfois et d'offrir une réelle chance de grossesse dans la majorité des cas.

Déclaration de conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- da Silva BF, Borrelli M Jr, Fariello RM, et al (2009) Is sperm cryopreservation an option for fertility preservation in patients with spinal cord injury-induced anejaculation? *Fertil Steril*
- Kamischke A, Nieschlag E (2002) Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 25:333-44
- Sobrero AJ, Steam HE, Blair JH (1965) Technic for the induction of the ejaculation in human. *Fertil Steril* 16:765-7
- Naderi AR, Safarinejad MR (2003) Endocrine profiles and semen quality in spinal cord injured men. *Clin Endocrinol* 58:177-84
- Beckerman H, Becher J, Lakhorst GJ (1993) The effectiveness of vibratory stimulation in anejaculatory men with spinal cord injury. *Paraplegia* 31:689-99
- Brindley GS (1984) The fertility of men with spinal injuries. *Paraplegia* 22:337-48
- Horne HW, Paull DP, Munro D (1948) Fertility studies in the human male with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equine. *N Engl J Med* 239:959-61
- Brindley GS (1981) Electroejaculation: its technique, neurological uses. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 44:9-18
- Momen MN, Fahmy I, Amer M, et al (2007) Semen parameters in men with spinal cord injury: changes and aetiology. *Asian J Androl* 9:684-9
- Patki P, Hamid R, Shah J, Craggs M (2007) Fertility following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 45:187
- Restelli AE, Bertolla RP, Spaine DM, et al (2009) Quality and functional aspects of sperm retrieved through assisted ejaculation in men with spinal cord injury. *Fertil Steril* 91:819-25
- Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, et al (2007) Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod* 22:1871-7
- Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi NA, Siddiqi PQ (1993) Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. *Arch Androl* 30:47-54
- Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, et al (2002) Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Reprod* 17:2673-7
- Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, et al (1985) Testicular function and glycemic control in diabetic men. A controlled study. *Andrologia* 17:488-96
- Niven MJ, Hitman GA, Badenoch DF (1995) A study of spermatozoal motility in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 12:921-4
- Padrón RS, Dambay A, Suárez R, Más J (1984) Semen analyses in adolescent diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 21:115-21
- Vignon F, Le Faou A, Montagnon D, et al (1991) Comparative study of semen in diabetic and healthy men. *Diabete Metab* 17:350-4
- Huang HF, Linsenmeyer TA, Li MT, et al (1995) Acute effects of spinal cord injury on the pituitary-testicular hormone axis and Sertoli cell functions: a time course study. *J Androl* 16:148-57
- Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW (1980) Pituitary-testicular axis dysfunction in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 61:402-5
- Cortés-Gallegos V, Castañeda G, Alonso R, et al (1982) Diurnal variations of pituitary and testicular hormones in paraplegic men. *Arch Androl* 8:221-6
- Young RJ, Strachan RK, Seth J, et al (1982) Is testicular endocrine function abnormal in young men with spinal cord injuries? *Clin Endocrinol (Oxf)* 17:303-6
- Rezaian J, Movahedin M, Mowla SJ (2009) CatSper genes expression, semen characteristics and histology of testes in the contusive spinal cord-injured mice model. *Spinal Cord* 47:76-81
- Kempinas WD, Suarez JD, Roberts NL, et al (1998) Rat epididymal sperm quantity, quality, and transit time after guanethidine-induced sympathectomy. *Biol Reprod* 59:890-6
- Brackett NL, Davi RC, Padron OF, Lynne CM (1996) Seminal plasma of spinal cord injured men inhibits sperm motility of normal men. *J Urol* 155:1632-5
- Ohl DA, Menge AC, Jarow JP (1999) Seminal vesicle aspiration in spinal cord injured men: insight into poor sperm quality. *J Urol* 162:2048-51
- Hirsch IB, Paauw DS, Brunzell J (1995) Inpatient management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 18:870-8
- Cohen DR, Basu S, Randall JM, et al (2004) Sperm motility in men with spinal cord injuries is enhanced by inactivating cytokines in the seminal plasma. *J Androl* 25:922-5
- DiMarzo SJ, Huang J, Kennedy JF, et al (1990) Pregnancy rates with fresh versus computer-controlled cryopreserved semen for artificial insemination by donor in a private practice setting. *Am J Obstet Gynecol* 162:1483-8
- Hultling C, Rosenlund B, Levi R, et al (1997) Assisted ejaculation and in vitro fertilization in the treatment of infertile spinal cord-injured men: the role of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 12:499-502
- Sonksen J, Lochner-Ernst D, Brackett NL, et al (2008) Vibratory ejaculation in 169 spinal cord-injured men and home insemination of their partners. *J Urol* 179:656
- Chung PH, Verkauf BS, Mola R, et al (1997) Correlation between semen parameters of electroejaculates and achieving pregnancy by intrauterine insemination. *Fertil Steril* 67:129-32
- Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, et al (2001) Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril* 76:1249-55
- Shieh JY, Chen SU, Wang YH, et al (2003) A protocol of electroejaculation and systematic assisted reproductive technology achieved high efficiency and efficacy for pregnancy for anejaculatory men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 84:535-40
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al (2006) A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 12:685-718
- Nikolaou D (2008) How old are your eggs? *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:540-4
- de Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, et al (2008) Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet* 25:311-22
- Erdem M, Erdem A, Guler I, Atmaca S (2008) Role of antral follicle count in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unexplained subfertility. *Fertil Steril* 90:360-6
- Haadsma ML, Bukman A, Groen H, et al (2007) The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 22:1925-31
- Toner JP (2004) Modest follicle-stimulating hormone elevations in younger women: warm but don't disqualify. *Fertil Steril* 81:1493-5
- Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, et al (2002) Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod* 17:2003-8
- Jardin A (2007) L'âge de l'homme doit-il limiter la prise en charge d'un couple en AMP ? *Gynecol Obstet Fertil* 35:495-7