

L'AMP chez les blessés médullaires : indications et résultats

Jacqueline Lornage

Département de Médecine de la Reproduction, Hôpital Edouard- Herriot, Lyon

RESUME

Les possibilités de procréation pour les couples où l'homme est tétra ou paraplégique se sont améliorées cette dernière décennie à la fois grâce aux progrès effectués dans le traitement des troubles de l'éjaculation et grâce au développement de nouvelles techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) dont l'ICSI. En effet, la qualité du sperme est souvent altéré. Les indications d'AMP chez les hommes blessés médullaires sont comparables à celles des autres patients présentant une infertilité masculine. Pour guider l'équipe d'AMP dans le choix de la technique, un test de migration-survie associé à une étude morphologique des spermatozoïdes sont nécessaires selon les recommandations de l'OMS (2000) [19]. L'objectif est de privilégier les techniques d'AMP dites plus " légères " telle que l'insémination artificielle avec le sperme du conjoint (IAC) en première intention.

Les résultats en terme de grossesse portent souvent sur de petites séries. Les données mettent en évidence des taux de grossesses cliniques par cycle comparables à ceux des patients non neurologiques.

L'autoconservation de sperme est à programmer assez rapidement dans la prise en charge du patient afin d'éviter de répéter des techniques de prélèvements invasives et douloureuses et par sécurité avant de programmer l'AMP.

Une étude multicentrique serait à envisager afin de réunir toutes les données des centres français.

Mots clés : Blessés médullaires, Assistance Médicale à la Procréation.

I. INTRODUCTION

Les hommes blessés médullaires ont fréquemment des troubles de l'éjaculation, seulement 3 à 15% de ceux-là conservent la possibilité d'éjaculer [5]. Ces hommes sont le plus souvent jeunes. Grâce à l'amélioration de leur ré-intégration sociale et de leur qualité de vie ils souhaitent avoir des enfants. L'obtention de spermatozoïdes éjaculés en antérograde ou en rétrograde est de plus en plus fréquente, proche de 100 % pour certains auteurs [13]. Diverses techniques peuvent être employées pour obtenir une éjaculation: mécaniques (vibromassage, électroéjaculation), pharmacologiques (injections de Néostigmine par voies intra-thécale, sous-cutanée ou per os par exemple). Cependant la qualité des spermatozoïdes est souvent altérée avec des atteintes à la fois de leur mobilité et de leur morphologie [3, 9, 10], avec une fréquence élevée d'anticorps anti-spermatozoïdes [2]. Lors d'échec de recueil de spermatozoïdes, un prélèvement dans les canaux déférents ou une extraction testiculaire (TESE) de spermatozoïdes peuvent être envisagés en dernier recours [4, 5, 17].

L'autoinsémination intra-conjugale reste la technique à proposer en première intention. Lorsqu'elle est impossible, la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sera envisagée. Dans ce travail, nous développons successivement les indications des différents types d'AMP, la place de la cryoconservation de sperme et les résultats en terme de grossesses obtenus en fonction du choix de l'AMP.

Correspondance :

J. Lornage, Département de Médecine de la Reproduction, Hôpital E. Herriot, pavillon L, 5 place d'Arsonval- 69437 LYON Cedex 036 Tél. 04 72 11 77 60. Fax. 04 72 11 69 07. Communication au congrès de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction, Lyon, 5-7 septembre 2001.

II. INDICATIONS

Les indications des techniques d'AMP vont être comparables à celles des autres couples non neurologiques présentant une infertilité masculine.

Pour l'homme, le lieu d'obtention des spermatozoïdes est important à considérer :

soit le sperme et / ou les urines, soit dans le déférent ou les testicules par prélèvement chirurgical. En cas d'échec de recueil de spermatozoïdes éjaculés ou de qualité spermatique très altérée (akinésie totale), le prélèvement chirurgical reste une alternative à ne pas négliger en AMP.

L'évaluation de la fertilité du couple sera faite chez l'homme par un bilan spermatique précis tenant compte des normes OMS et un bilan hormonal de base.

Le spermogramme - spermocytogramme est indispensable.

En dehors des cas d'azoospermie, le rendement en nombre de formes mobiles du test de migration – survie, associé au pourcentage de formes typiques (on parle de tératozoospermie si les formes typiques sont inférieures à 30%) va nous permettre de choisir la technique d'AMP à utiliser selon le guide de l'OMS 2000 [19](Figure 1).

A ce bilan s'ajoutera une étude immunologique par la réalisation soit d'un MAR test (test d'agglutination indirect) sur le sperme ou d'un test aux immunobilles d'agglutination directe sur les spermatozoïdes lavés. La découverte d'Anticorps anti-spermatozoïdes serait plus fréquente chez ces patients blessés médullaires en relation avec les antécédents cliniques comme par exemple des infections urinaires à répétition [16]. L'influence des Anticorps anti-spermatozoïdes sur la fécondance du spermatozoïde est variable mais dans certains cas peut être très péjorative .

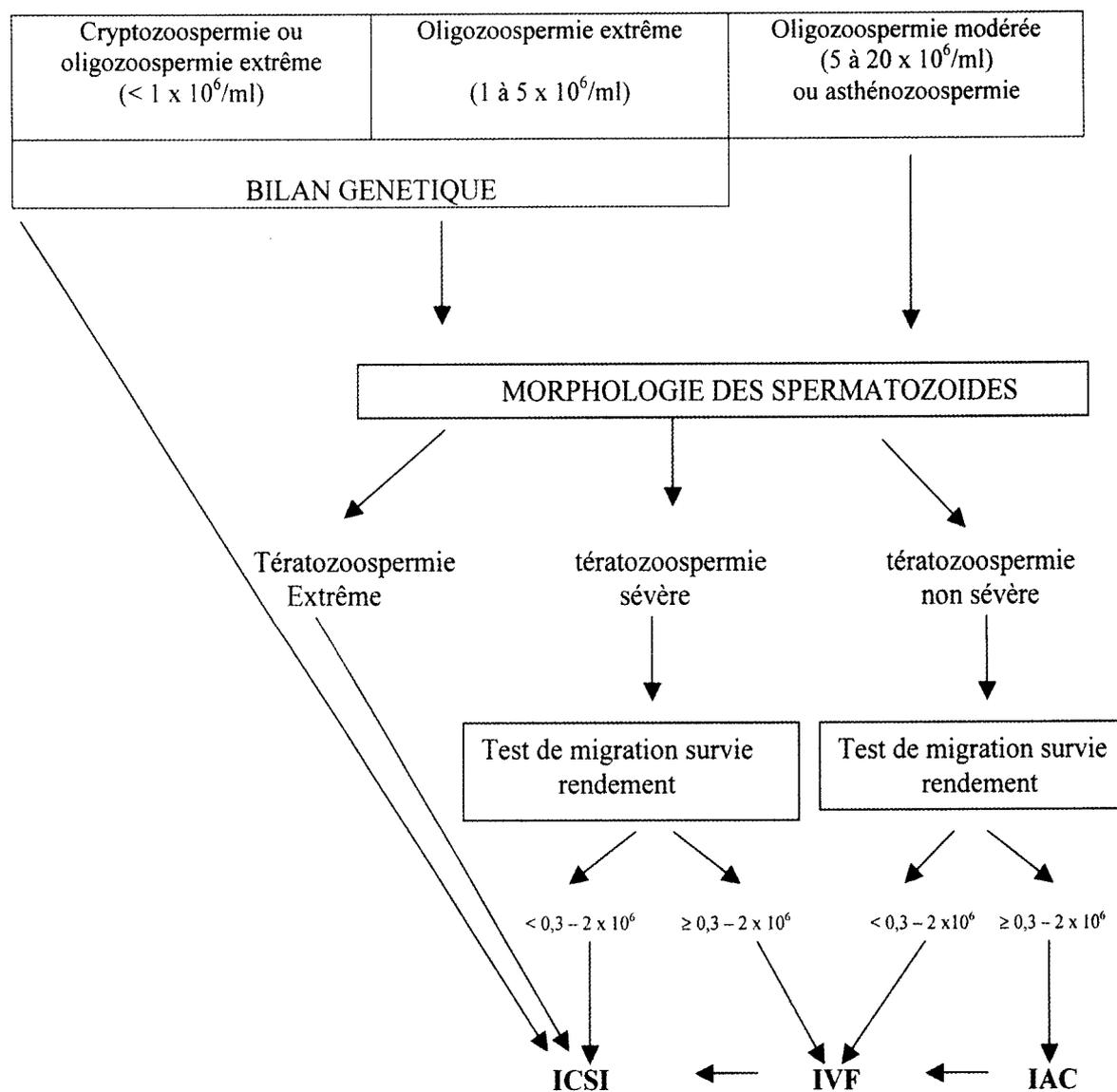


Figure 1 : Conduite à tenir chez le couple où l'homme est infertile, recommandations de l'OMS [19].

Une étude bactériologique du sperme ou des urines (selon le recueil antérograde ou rétrograde) est aussi obligatoire afin d'éviter une contamination de la femme du blessé médullaire en Insémination Artificielle intra-Conjugale (IAC) ou une contamination bactérienne des cultures en Fécondation *in vitro* (FIV).

Le bilan hormonal repose au minimum sur un dosage de FSH et testostérone pour évaluer la spermatogenèse lorsque la production en spermatozoïdes est diminuée. Ce bilan sera plus complet dans les troubles sévères de la spermatogenèse.

Chez la femme

Le bilan gynécologique vise à préciser la qualité de l'ovulation et l'intégrité anatomique des voies génitales féminines. Il doit être complété par une étude de l'interaction glaire - spermatozoïdes en période ovulatoire (Test de pénétration *in vitro*).

La prise en charge en AMP se fera de manière progressive privilégiant les AMP dites plus « légères » de première intention IAC. La technique de Fécondation *in vitro* avec microinjection (ICSI) sera réservée au cas où les spermatozoïdes sont très altérés ou en dernier recours après échec des autres AMP : Insémination artificielle avec le conjoint (IAC), Fécondation *in vitro* classique (FIV).

III. CRYOCONSERVATION

La cryoconservation de spermatozoïdes est à programmer dans deux situations :

- En dehors du cadre d'une AMP lorsqu'il y a un risque de dégradation de la qualité du sperme ou pour éviter de répéter les techniques de recueil trop agressives (électrostimulation).
- Dans le cadre d'une AMP, systématiquement afin de pouvoir conserver des spermatozoïdes qui seront utilisables en cas d'échec de prélèvement le jour de l'ovulation de la femme en IAC ou le jour de la ponction ovarienne en FIV. Il existe une chute variable de la qualité des spermatozoïdes après congélation. Le plus souvent, un prélèvement de spermatozoïdes est fait en synchrone de l'AMP afin de travailler avec des « spermatozoïdes frais ».

La cryoconservation n'est pas toujours possible lorsque les spermatozoïdes sont recueillis dans les urines mais aussi dans les prélèvements chirurgicaux lorsqu'ils sont pauvres. De nouvelles techniques de congélation doivent être utilisées. La congélation de fraction de spermatozoïdes ayant subi un test de migration sur gradient discontinu apparaît donner de meilleurs résultats à la décongélation (12) et permettre d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier de l'autoconservation de spermatozoïdes. L'addition

d'une fraction de plasma séminal à la fraction de spermatozoïdes ayant migré améliore la survie des spermatozoïdes selon les travaux de Donnelly [6]. De plus, des techniques de congélation de petites unités de spermatozoïdes doivent se développer : congélation entre deux bulles dans des paillettes standard afin de concentrer le spermatozoïdes dans de petits volumes de l'ordre de quelques dizaines de microlitres, congélation d'un très petit nombre de spermatozoïdes dans des micro-gouttes de milieu [14], congélation dans des zones pellucides vides [18].

IV. RESULTATS

Les résultats en AMP portent le plus souvent sur des petites séries (tableau 1).

Les résultats en terme d'obtention de grossesse en IAC restent comparables à ceux des autres indications en IAC entre 5 et 13 % en fonction de la qualité spermatique. Le passage en FIV classique doit se faire après échec de 4 cycles d'IAC [1, 3].

Les résultats en taux de grossesses obtenus en techniques de FIV classique sont comparables à ceux obtenus dans les indications tubaires selon Hultling et coll, [8] lorsque les critères d'inclusion sont strictes ; les spermés défectueux étant traités par ICSI.

En ICSI avec des prélèvements chirurgicaux de spermatozoïdes, les taux de grossesses par cycle et les taux de grossesses cumulés par couple sont très satisfaisants. A partir de la série de Wagner et Costa [17], sur 32 tentatives par ICSI pour 14 couples, 7 grossesses évolutives ont été obtenues soit un taux de 21 % de grossesses par cycle et de 50 % par couple. Ces taux sont comparables à ceux de l'étude de Hultling et coll, [8] (tableau 2).

Ces auteurs suggèrent que le potentiel évolutif des embryons serait meilleur dans le cadre d'AMP chez les patients médullaires. Cette hypothèse ne pourra être vérifiée qu'en augmentant la taille de la population en effectuant une étude multicentrique.

La série de patients blessés médullaires ayant bénéficié d'une autoconservation au CECOS de Lyon est petite de 12 hommes et ceci entre 1997 et 2001. La qualité du sperme est très variable avec 8 recueils de sperme et 3 recueils d'urines. Un patient a bénéficié un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes testiculaires avec 5 tentatives de FIV-ICSI sans grossesse évolutive. Un couple a obtenu une grossesse au premier cycle de FIV classique avec le sperme congelé.

V. CONCLUSION

En conclusion, la prise en charge du blessé médullaire en AMP est faite avec la même démarche diagnostique que pour tous les autres patients non neurologiques. Le

Tableau 1 : Résultats obtenus en AMP chez l'homme blessé médullaire: données de la littérature

Auteurs	Techniques d'AMP	Nbre de couples	Nbre de cycles	Nbre de grossesses cliniques/cycle	Taux de grossesses/cycle
N. François et coll.1983 [7]	RAP ou IIV	45	48	43	89.6%
C J Bennett et coll. 1988 [1]	IAIU	10	27	4	14.8%
AA Toledo et coll. 1992 [15]	FIV	9	15 (11 *)	5	33.3% (45.4%**)
M Chalet 1994 [3]	IIC	3	30	1	3.3%
	IAIU	4	16	2	12.5%
	FIV	5	16(12*)	2	12.5%
	FIV+	5	6 (1*)	0	(16.7%**)
	Ponction déférent				
	TEC	2	2 (2*)	1	-
C Hultling et coll.1997 [8]	FIV et ICSI	25	52 (48*)	16 (11 évolutive)	30.7% (33.3%**)
Wagner et Costa, 2000 [17]	FIV+prélèvements chirurgicaux	14	32	7+3	31.3%
Lyon (98-2001)					
IRH	FIV	2	2	1 gemellaire	-
	ICSI	2	3		-
	ICSI+TESE	1	2 (a)	1	-
HEH	ICSI+TESE	1	5 (a)	1-FCS	-
	FIV	1	1 (a)	10	-

IRH : Institut Rhonalpin ; HEH : Hôpital E Herriot ; *cycles de transfert, **taux de grossesse/ transfert, (a) cycles avec sperme " frais ", (b) cycles avec sperme congelé RAP : rapport sexuel ; IIV : insémination intra-vaginal ; IAIU : insémination artificielle intra-utérine ; IIC : insémination intra-cervicale ; FIV : fécondation in vitro ; ICSI : injection intracytoplasmique ; TEC : transfert d'embryon congelé ; TESE : extraction testiculaire de spermatozoïde. FCS : fausse couche****

Tableau 2 : Taux de fécondation et taux d 'embryons obtenus en FIV C et ICSI (Hultling et coll., 1997) [8].

Périodes		Nb total d'ovocytes	Nb d'ovocytes fécondés (%)	Nb d'embryons obtenus (%)
92-94		402	149 (37%)	131 (33%)
94-96	FIV C	51	41 (80%)	39 (76%)
	ICSI	120	110 (92%)	84 (70%)

test migration – survie associé à une étude morphologique des spermatozoïdes sont les examens de choix pour décider de l'AMP, en essayant de privilégier les AMP dites « plus légères » en première intention. Dans les cas de spermés très altérés, la congélation des spermatozoïdes après un test de migration – survie permettrait de conserver chez un plus grand nombre de patients que dans le cas de spermés non traités. Cette sélection des spermatozoïdes par leur migration sur un gradient discontinu de PureSperm (JCD, France) est obligatoire après un recueil dans les urines afin d'éliminer les cellules du tractus urinaire et les débris cellulaires. Les taux de grossesse en AMP sont comparables à ceux obtenus chez les patients non neurologiques. D'autres auteurs ont rapportés un cas de grossesse triple après recueil de sperme par massage prostatique et ICSI [11].

Le nombre de prélèvements chirurgicaux semble avoir diminué ces dernières années du fait de l'obtention le plus souvent de spermatozoïdes éjaculés et de l'utilisation de l'ICSI.

Une étude multicentrique serait intéressante à mettre en place afin de pouvoir préciser nos résultats en terme de grossesses selon l'AMP utilisée et selon le mode de prélèvement des spermatozoïdes.

REFERENCES

1. BENNETT C.J., SEAGER S.W., VASHER E.A., Mc GUIRE E.J.: Sexual dysfunction and electroejaculation in men with spinal cord injury: review. *J. Urol.*, 1988, 139: 453-457.
2. BERETTA G., ZANOLLO A., CHELO E., LIVI C., SCARSELLI G.: Seminal parameters and auto-immunity in paraplegic / quadraplegic men. *Acta Eur. Fertil.*, 1987, 18: 203-205.
3. CHALET M. : Procréation médicalement assistée et paraplégie masculine- Expérience Montpellieraine. *Andrologie* 1994, 2 : 169-177.
4. CHALET M. : Fonction de reproduction de l'homme blessé médullaire : insémination artificielle et fécondation in vitro. In *Sexualité, Fertilité et Handicap*, Paris, Masson, 1996 : 112-121.
5. CHUNG P.H., SANFORD E.J., YEKO T.R., et al. : Assisted fertility using electroejaculation in men with spinal cord injury – a review of literature. *Fertil. Steril.*, 1995, 64 : 1-9.
6. DONNELLY E.T., Mc CLURE N., LEWIS S.E.: Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil. Steril.*, 2001, 76: 892-900.
7. FRANCOIS N., JOUANNET P., MAURY M.: La fonction génito-sexuelle des paraplégiques. *J. Urol.*, 1983, 89, 159-164.
8. HULTING C., ROSEN LUND B., LEVI R.: Assisted ejaculation and in vitro fertilization in the treatment of infertile spinal cord injured men : the role of intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 1997, 12/ 499-502.
9. JOUANNET P., FRANCOIS N., MAURY M. : Evaluation de la fertilité des hommes paraplégiques. *J. Urol.*, 1989, 89 : 169-171.
10. LERICHE A., MONNET M.F., POGU B., PILONCHERY G. : Spermato-genèse et paraplégie. *Andrologie*, 1994, 2 : 133-141.
11. MARINA S., MARINA F., ALCOLEA R. et al.: Triplet pregnancy achieved through intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained by prostatic massage of a paraplegic patient. *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 1546-1548.
12. MORSHEDI M., SCHUFFNER A., HENDREN M., THOMAS D., OEHNINGER S.: Comparison of various preparation methods for the use of cryopreserved-thawed spermatozoa in insemination therapy. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2001, 18: 575-577.
13. SONKSEN J., SOMMER P., BIERING-SORENSEN F.: Pregnancy after assisted ejaculation procedures in men with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1997, 78: 1059-1061.
14. TESTART J., BOUAMAMA N., BRIOT P. : Les nouvelles techniques de conservation de spermatozoïdes en très petit nombre. Ile Journée d'AMP de l'Hôpital Américain de Paris. Sécurité et AMP, 2001, Communication orale.
15. TOLEDO A., TUCKER M.J., BENNETT J.K., et al.: Electroejaculation in combinaison with in vitro fertilization and gamete micromanipulation for treatment of anejaculatory male infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 167: 322-326.
16. TOLLON C., SOULIE M., PONTONNIER F., PLANTE P. : Prévention de la stérilité chez le traumatisé médullaire. *Progrès en Urologie*, 1997, 7 : 203-208.
17. WAGNER L., COSTA P. : L'AMP chez les blessés médullaires : quelles indications pour quels résultats ? *Andrologie*, 2000, 10 : 412-416.
18. WALMSLEY R., COHEN J., FERRARA-CONGEDO T., et al. : The first births and ongoing pregnancies associated with sperm cryopreservation within evacuated egg zonae. *Hum. Reprod.*, 1998, 13: 61-71.
19. WHO: WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge, Cambridge University Press, 2000.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'équipe de l'Institut Rhônalpin (IRH) et particulièrement les docteurs J. ROLLET, Y. Ménézo et B. Nicollet ainsi que de docteur D. Cossaient, responsable du CECOS dans notre département pour les données qu'ils nous ont fournies.

ABSTRACT

Assisted Reproductive Techniques in spinal cord-injured men : indications and results.

Jacqueline LORNAGE

Spinal cord-injured men with ejaculation disorders can have children by means of Assisted Reproduction Techniques (ART). The possibilities of procreation of couples in which the man is paraplegic or tetraplegic, have been improved over the this last decade by progress in the treatment of ejaculation disorders and the development of new ART techniques such as ICSI. Sperm quality is usually impaired in these patients. The indications for ART in spinal cord-injured patients are similar to those of other forms of male infertility. According to WHO recommendations, sperm preparation must be performed together with morphological study of spermatozoa to select the most appropriate ART technique, giving preference to so-called "simple" ART techniques, such as Intra-Uterine Insemination (IUI).

Small studies have been conducted and showed that the clinical pregnancy rate per cycle was comparable to that observed in non-neurological patients.

Autopreservation of sperm must be rapidly programmed to avoid repeated electrostimulation techniques and as a security measure before performing ART.

A multicenter study should be conducted to pool data from all French centres.

Key-Words: Spinal cord injuries, Assisted Reproduction Techniques.