

EXPLORATION DE L'AZOOSPERMIE

Participants : D^r Keith Jarvi, Toronto; D^r Kirk Lo, Toronto; D^r Anthony Fischer; D^r John Grantmyre, Halifax; D^r Armand Zini, Montréal; D^r Victor Chow, Vancouver; D^r Victor Mak, Toronto

Document de consensus sur l'évaluation et la prise en charge de l'azoospermie

Un comité a été créé à la demande de l'AUC pour élaborer un guide de pratique pour l'évaluation et la prise en charge de l'azoospermie. Les membres du comité, tous ayant des compétences spécifiques dans l'exploration et la prise en charge de l'infertilité masculine, ont été sélectionnés dans diverses régions du Canada, afin de représenter les différences de pratique dans ces régions.

Introduction et renseignements généraux

L'infertilité ou l'hypofertilité touche 15 % des couples canadiens, l'homme contribuant au problème de fertilité dans près de la moitié de ces cas. Jusqu'à 20 % des hommes consultant pour un problème de fertilité sont atteints d'azoospermie. Ces hommes peuvent être catégorisés selon les cas suivants :

- 1) azoospermie prétesticulaire (2 % des cas d'azoospermie; due à une anomalie au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse; diagnostic : hypogonadisme hypogonadotrope);
- 2) insuffisance testiculaire ou azoospermie non obstructive (49 à 93 % des cas; même si le terme d'insuffisance testiculaire semble évoquer une absence totale de spermatogenèse, les hommes atteints d'insuffisance testiculaire présentent en fait soit une spermatogenèse réduite (hypospermatogenèse), soit un arrêt de la maturation des spermatozoïdes à une phase précoce ou tardive de la spermatogenèse ou une absence totale de spermatogenèse, notée dans les cas d'aplasie germinale)¹⁻⁵;
- 3) obstruction post-testiculaire ou éjaculation rétrograde (7 à 51 % des cas; spermatogenèse normale mais présence d'azoospermie obstructive ou d'éjaculation rétrograde)¹⁻⁵.

Un autre groupe d'hommes présentent une incapacité à éjaculer pouvant avoir pour cause une lésion de la moelle épinière, une incapacité psychogénique à éjaculer ou une lésion neurologique (lésion touchant les nerfs sympathiques après dissection d'un ganglion lymphatique rétropéritonéal, par exemple).

Afin de mieux comprendre la prise en charge de l'azoospermie, il importe de bien comprendre également les techniques de reproduction assistée (comme la fertilisation *in vitro*). Depuis les années 70, des percées dans les technologies de reproduction assistée ont permis d'offrir des traitements potentiellement efficaces pour un taux allant jusqu'à 98 % des couples où le partenaire masculin présentait un problème d'infertilité⁶. Ces percées importantes avaient peu à voir avec les techniques utilisées pour améliorer la qualité du sperme mais reposaient sur des technologies de reproduction assistée (TRA). Ces programmes utilisaient des techniques pour augmenter le nombre d'ovules parvenus à maturité en manipulant l'environnement hormonal des femmes à l'aide d'hormones exogènes (induction de l'ovulation) suivies des interventions suivantes :

- 1) insémination temporisée (période calculée pour maximiser le taux de grossesse, soit par rapports sexuels ou par insémination intra-utérine à l'aide du sperme nettoyé du partenaire), ou
- 2) fertilisation *in vitro* (FIV) (des ovocytes sont prélevés des ovaires puis incubés avec le sperme dans un plat de Pétri, ou
- 3) injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (IICS), où les spermatozoïdes sont injectés directement dans le cytoplasme de l'ovocyte.

Toutes les techniques ci-dessus sont très utilisées pour traiter les couples dont l'homme est la source du problème de fertilité. Aux États-Unis en 2003, 122 872 cycles de FIV et d'IICS ont été effectués et ont entraîné plus de 35 785 naissances⁶. Aux États-Unis, cette même année, on a évalué que > 1,0 % de tous les nouveau-nés étaient le résultat de l'utilisation de techniques de FIV ou d'IICS. Au Danemark, ce taux atteint 5 %.

Grâce à l'IICS, il est maintenant possible de provoquer une grossesse avec tout spermatozoïde vivant (avec ou sans motilité) provenant du sperme ou de tout autre point de l'appareil reproducteur masculin. Même les hommes atteints d'azoospermie peuvent désormais subir un prélèvement de spermatozoïdes jumelé à la technique d'IICS. Les spermatozoïdes peuvent être prélevés de toute partie de l'appareil reproducteur et utilisés avec la technique d'IICS. Ces hommes avaient auparavant des chances très limitées d'avoir des enfants qui leur soit biologiquement reliés. Des taux de grossesse de près de 50 % par cycle d'IICS (femmes de moins de 35 ans) sont prévus, ces taux étant indépendants du point de prélèvement des spermatozoïdes⁶.

Antécédents et évaluations initiales des cas d'azoospermie

Après qu'au moins 2 analyses de sperme ont confirmé une azoospermie, il faut procéder à une évaluation comprenant les antécédents du patient, un examen physique et des épreuves de laboratoire et d'imagerie.

Les antécédents doivent inclure les renseignements suivants :

- 1) antécédents d'infertilité : durée, infertilité primaire ou secondaire, traitements antérieurs, libido et activité sexuelle;
- 2) bilan de santé général, en portant plus particulièrement attention à la présence de diabète et de problèmes respiratoires;
- 3) antécédents d'infections génito-urinaires soupçonnées ou confirmées;
- 4) exposition à des agents pouvant avoir un impact négatif sur la spermatogenèse, y compris, mais sans s'y limiter :
 - a. des médicaments comme les traitements hormonaux/stéroïdiens, des antibiotiques (sulfasalazine), des alpha-bloquants, des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, des agents chimiothérapeutiques;
 - b. des facteurs environnementaux comme des pesticides ou une chaleur excessive au niveau des testicules;
 - c. des drogues illicites comme la marijuana ou une consommation excessive d'alcool.
- 5) interventions chirurgicales au niveau de l'appareil reproducteur (hydrocéclectomie, varicocéclectomie, etc.)
- 6) antécédents d'anomalies génétiques chez le patient ou dans sa famille.

Si l'homme a déjà pris l'un des agents susmentionnés, il doit en interrompre la prise; une seconde analyse de sperme aura lieu 3 à 6 mois plus tard. En cas de maladie ou lésion grave récente ou en présence de signes d'une infection récente des voies reproductrices, la seconde analyse de sperme doit avoir lieu au moins 3 mois après que le patient a récupéré de cette maladie.

L'examen physique doit inclure un examen minutieux général avec emphase particulière sur l'examen du scrotum (taille et consistance des testicules, présence de varicocèles et évaluation de leur grade et canal déférent palpable).

L'examen initial dépendra des résultats des évaluations.

Réduction du volume de sperme

Si le volume de l'éjaculat est réduit (< 1,5 mL) et confirmé par des tests répétés, il faut chercher à déterminer en discutant avec le patient s'il s'agit d'un phénomène secondaire (une partie de l'échantillon a coulé hors du contenant, le patient a eu de la difficulté à fournir l'échantillon, etc.) ou d'un cas réel de faible volume de sperme.

Un faible volume de sperme peut être dû aux facteurs suivants :

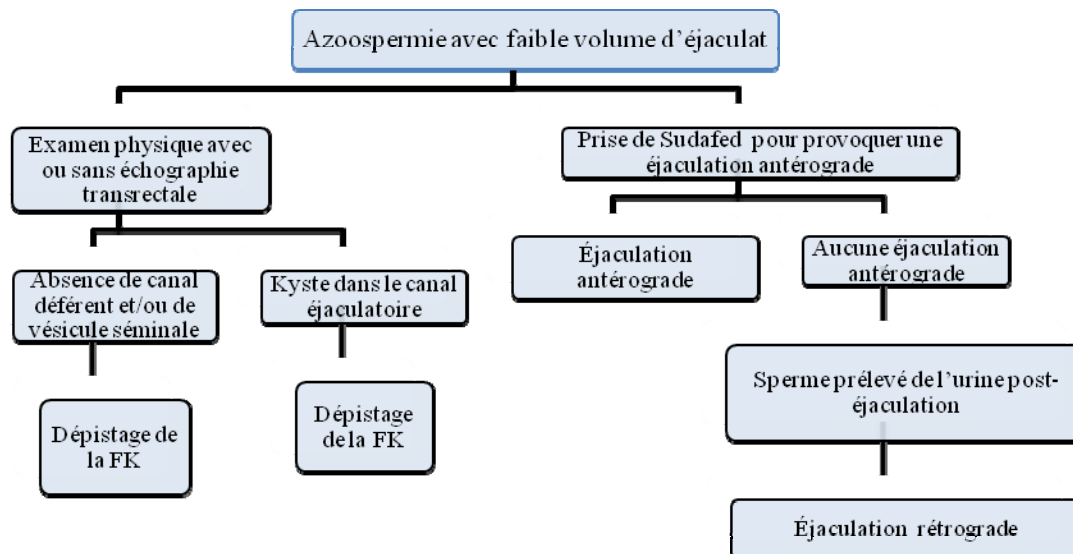
- 1) absence de canal déférent ou de vésicules séminales ou anomalies touchant ces structures;
- 2) éjaculation rétrograde;
- 3) absence d'éjaculation.

Une analyse de l'urine évacuée après éjaculation devrait permettre de cerner les cas d'éjaculation rétrograde. Il arrive aussi parfois que la prise d'un agoniste alpha (prise de Sudafed ou autre agent juste avant l'analyse de sperme) transformera une éjaculation rétrograde en éjaculation antérograde. Les hommes atteints de diabète présentent souvent une éjaculation rétrograde ou une absence d'éjaculation.

L'examen physique aidera à déterminer la présence des canaux déférents dans le scrotum et une échographie transrectale déterminera si les vésicules séminales et les canaux déférents à proximité de la prostate sont normaux. En cas d'absence des canaux déférents et/ou des vésicules séminales, on considère que l'homme a 80 % de chances d'être porteur d'une altération génétique associée à la fibrose kystique⁷. Un test de dépistage de la fibrose kystique doit être effectué chez tous les hommes présentant une absence de canaux déférents ou de vésicules séminales (recommandation de grade A).

L'obstruction du canal éjaculatoire est décelée par échographie transrectale et habituellement accompagnée d'une dilatation des vésicules séminales (habituellement > 1,5 cm). Aucune vasographie n'est requise et doit être évitée chez les hommes présentant une obstruction du canal éjaculatoire (données probantes de niveau 3, recommandation de grade C). En présence d'obstruction du canal éjaculatoire, l'homme a environ 25 % de chances d'être porteur d'une altération génétique associée à la fibrose kystique⁷. Un test de dépistage de la fibrose kystique doit être effectué chez tous les hommes présentant des kystes au niveau du canal éjaculatoire.

Algorithme pour l'exploration de l'azoospermie en présence d'un faible volume d'éjaculat



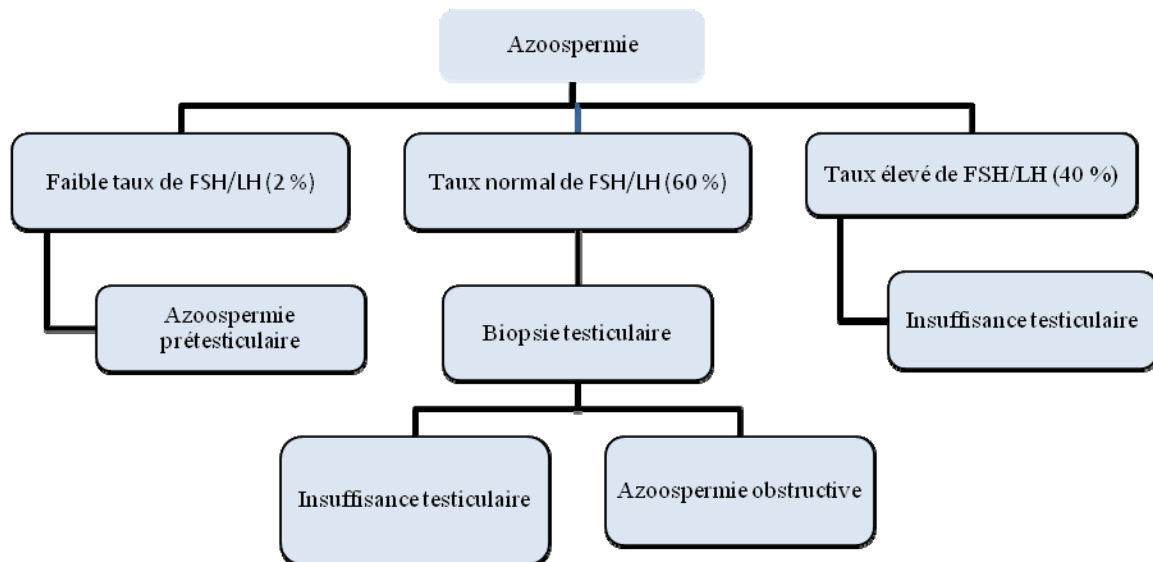
Distinguer les causes de l'azoospermie en présence d'un volume normal d'éjaculat

Tel que mentionné plus haut, les causes de l'azoospermie peuvent être classées ainsi :

- 1) azoospermie prétesticulaire (2 %; cause liée à l'hypothalamus ou à l'hypophyse)
- 2) insuffisance testiculaire ou azoospermie non obstructive (49 à 93 %)
- 3) obstruction post-testiculaire (7 à 51 %; spermatogenèse normale mais azoospermie obstructive)

La catégorisation de l'azoospermie peut souvent se faire en fonction des taux de LH et de FSH. Le diagnostic d'azoospermie prétesticulaire est relativement peu compliqué : les taux de LH et de FSH sont faibles et les taux de testostérone sont normaux ou faibles. Les hommes présentant des taux élevés de FSH et de LH et de petits testicules (les deux) sont atteints d'azoospermie non obstructive. Cependant, les hommes ayant des taux normaux de FSH et de LH pourraient être classés en azoospermie non obstructive ou obstructive⁸. Malheureusement, il n'existe aucune méthode non invasive pour distinguer une azoospermie obstructive d'une azoospermie non obstructive chez ce groupe d'hommes. Il faut habituellement procéder à une biopsie testiculaire pour établir un diagnostic définitif.

Algorithme pour déterminer les causes d'une azoospermie avec volume normal d'éjaculat



Plusieurs articles publiés récemment ont porté sur l'emploi de biomarqueurs du sperme et du sérum pour distinguer les formes obstructive et non obstructive de l'azoospermie⁸⁻²⁰. Un certain nombre d'auteurs ont mentionné l'emploi des taux sériques d'inhibine B pour évaluer la fonction testiculaire^{8, 11-14, 16, 17, 21}. Même si les taux d'inhibine B sont généralement plus bas en présence d'une dysfonction testiculaire importante et sont non décelables par biopsie testiculaire en présence d'aplasie germinale, en cas d'arrêt de la maturation ou d'hypospermatogenèse évalués par biopsie testiculaire, ces taux peuvent se révéler identiques à ceux observés chez les hommes présentant une spermatogenèse normale. Actuellement, les taux sériques d'inhibine B n'offrent pas un avantage clinique considérable : lorsque les taux de FSH sont élevés, les taux d'inhibine B sont habituellement faibles (ces deux résultats indiquant une insuffisance testiculaire), tandis qu'en présence de taux normaux de FSH, les taux d'inhibine B sont généralement aussi normaux (ces résultats indiquant dans les deux cas une azoospermie obstructive ou non obstructive) (données probantes de niveau 3; recommandation de grade C).

Il n'existe actuellement aucune méthode non invasive permettant de différencier dans la majorité des cas une azoospermie obstructive d'une azoospermie non obstructive. Comme indiqué plus haut, environ 60 % des hommes atteints d'azoospermie auront besoin d'une biopsie testiculaire pour qu'un diagnostic ferme puisse être établi.

Incapacité d'éjaculer

Lorsqu'une cause neurologique claire peut être établie (lésion de la moelle épinière, intervention chirurgicale touchant un ganglion lymphatique rétropéritonéal, etc.), aucune autre évaluation n'est nécessaire avant le traitement. Les hommes présentant une incapacité idiopathique d'éjaculer (particulièrement s'ils sont incapables d'atteindre l'orgasme) devraient consulter un sexologue.

Évaluations génétiques de l'azoospermie

Comme la presque totalité des anomalies congénitales touchant l'hypothalamus sont reliées à des altérations génétiques, les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope devraient consulter un généticien.

En cas d'absence structurelle (canaux déférents) ou d'obstruction (épididymes ou canaux éjaculatoires) des voies reproductrices, il est probable que les anomalies des structures canalaies soient le résultat d'une altération génétique associée à la fibrose kystique. Nous recommandons de suggérer un test de dépistage de la fibrose kystique non seulement à l'homme mais à sa partenaire dans cette situation. Si la présence d'une altération génétique est confirmée, un counselling génétique est suggéré (données probantes de niveau 2; recommandation de grade B).

Les hommes présentant une insuffisance testiculaire devraient se voir offrir une épreuve de caryotypage et de dépistage d'une microdélétion du chromosome Y puis orientés vers un généticien en cas d'anomalies²² (données probantes de niveau 1; recommandation de grade A).

Anomalies génétiques courantes liées à différentes catégories d'azoospermie

	Fibrose kystique	Caryotype	Microdélétion Y
Absence ou obstruction des canaux déférents, des épидидymes ou des canaux éjaculatoires	25 à 80 %		
Insuffisance testiculaire		14 %	1 à 30 %

Prise en charge des hommes atteints d'azoospermie

Les couples bénéficient de plusieurs options pour réaliser leur objectif de fonder une famille. Les options telles que l'adoption, l'utilisation du sperme d'un donneur et une vie de couple sans enfant devraient toujours être abordées avec chaque couple. Les options thérapeutiques présentées ci-dessous sont celles qui permettent au couple d'avoir des enfants ayant un lien biologique avec le partenaire masculin.

Ces options dépendent du diagnostic :

Hypogonadisme hypogonadotrope ou azoospermie prétesticulaire

La stimulation de la spermatogenèse par l'emploi de FSH/LH ou d'analogues de la GnRH constitue le meilleur traitement dans ces cas. Dans plus de 90 % des cas, la spermatogenèse est efficacement stimulée et les hommes parviennent à éjaculer des spermatozoïdes. Ce traitement peut toutefois prendre plus de 6 mois avant de faire effet.

Éjaculation rétrograde

Prendre une dose de Sudafed ou d'un agoniste alpha similaire peut transformer une éjaculation rétrograde en éjaculation antérograde. Si cette méthode n'est pas efficace, il est souvent possible de récupérer le sperme dans la vessie (à l'aide d'un échantillon d'urine évacuée post-éjaculation ou prélevé par cathéter). Le sperme peut ensuite être utilisé avec une des techniques de reproduction assistée. Pour maximiser la qualité du sperme, il est souvent nécessaire de demander aux hommes d'alcaliniser leur urine (pH de 6,5 à 8) à l'aide de médicaments standard.

Azoospermie obstructive : traitée par l'une des méthodes suivantes :

- 1) Prélèvement de sperme dans les voies reproductrices (près de 100 % de probabilité de trouver des spermatozoïdes), puis utilisation du sperme par technique IICS. Le prélèvement peut se faire par aspiration percutanée ou microscopique ouverte de sperme à partir de l'épididyme ou par biopsie percutanée ou ouverte des testicules. Toutes ces méthodes sont acceptables.
- 2) Le contournement ou la réparation de la zone d'obstruction des voies reproductrices est possible chez moins de la moitié des hommes atteints d'azoospermie obstructive²². La zone d'obstruction la plus courante se situe à l'intérieur de l'épididyme. Grâce aux techniques microchirurgicales actuelles, les centres en mesure d'effectuer des vaso-épididymostomies signalent une perméabilité supérieure à 85 % de l'anastomose (la perméabilité se mesure par la quantité de spermatozoïdes présents dans l'éjaculat) et un taux de grossesses spontanées supérieur à 50 %. Cela dit, ce type d'intervention requiert des compétences et de l'expérience en microchirurgie et ne doit être effectué que dans

les centres ayant de telles compétences. Nous recommandons que tous les hommes se voient offrir l'option d'un prélèvement peropératoire de sperme qui sera cryo-conservé en cas d'échec de l'intervention chirurgicale (données probantes de niveau 3; recommandation de grade C).

- 3) Les hommes présentant une obstruction des canaux éjaculatoires pourraient être admissibles à une résection transurétrale des canaux éjaculatoires, qui sera guidée de préférence par échographie transurétrale afin de permettre une excision précise du kyste obstruant le canal éjaculatoire. Il est important d'aviser les hommes des complications potentielles associées à la résection transurétrale de la prostate (RTUP).

Azoospermie non obstructive : L'extraction de sperme testiculaire peut servir à cerner des spermatozoïdes (taux d'efficacité pouvant atteindre 75 %; moyenne : 52 %) qui pourront ensuite être utilisés avec la technique IICS²²⁻²⁹. À l'heure actuelle, la meilleure façon de trouver ces amas de spermatozoïdes est d'effectuer une dissection chirurgicale prolongée des tubules séminifères (extraction de spermatozoïdes testiculaires) (données probantes de niveau 2; recommandation de grade B). On examine ensuite de larges sections de ces tubules séminifères avec un microscope opératoire. Les tubules de plus grand diamètre sont plus susceptibles de montrer une spermatogenèse que les tubules de plus petit diamètre. L'avantage de cette technique par rapport à une biopsie aléatoire courante est qu'elle permet de cerner les parties des tubules séminifères plus susceptibles de contenir des spermatozoïdes avant que le tissu ne soit prélevé du testicule. La probabilité de trouver des spermatozoïdes est plus élevée avec cette technique qu'avec l'ancienne méthode, soit la biopsie aléatoire seule (63 % par rapport à 45 %). Bien que cette intervention soit laborieuse (sa durée peut dépasser 3 heures), les lésions testiculaires sont minimales en raison de la quantité minimale de tissu prélevé²⁸. Les taux de grossesses associés à l'IICS utilisant du sperme prélevé par extraction testiculaire se situent entre 19 et 50 %^{22,25-27,30}. La technique de l'extraction de sperme testiculaire devrait être à la disposition de tous les hommes atteints d'azoospermie non obstructive mais ne doit être effectuée que dans les centres offrant l'IICS.

Incapacité à éjaculer

Dans les cas où l'incapacité à éjaculer est liée à une cause neurologique, on peut recourir à une vibrostimulation ou une électroéjaculation. Ces deux interventions peuvent entraîner une dysréflexie autonome chez les hommes porteurs de lésions de la moelle épinière supérieure. Les échantillons de sperme peuvent ensuite être utilisés avec une TRA. Il arrive fréquemment que de multiples (2 ou 3) interventions à plusieurs semaines d'intervalle soient nécessaires pour optimiser la qualité du sperme. Ces hommes peuvent

aussi parfois présenter une obstruction concomitante de l'épididyme, et une aspiration de sperme sera alors nécessaire.

Dans quels cas d'azoospermie faut-il recourir à une biopsie testiculaire?

Tel que mentionné précédemment, près de 60 % des hommes auront besoin d'une biopsie testiculaire pour vérifier si l'azoospermie est post-testiculaire (spermatogenèse normale) ou testiculaire (insuffisance testiculaire avec aplasie germinale, arrêt de la maturation ou hypospermatogenèse). Cependant, il faut réserver la biopsie testiculaire aux hommes dont le diagnostic aura un impact sur la prise en charge. Par exemple, une biopsie testiculaire sera déconseillée si le couple ne montre aucun intérêt pour les options de traitement potentielles subséquentes (p. ex. aspiration de sperme + IICS, vaso-épididymostomie).

Si le couple est disposé à considérer les autres options thérapeutiques susmentionnées, la biopsie doit être effectuée soit :

- 1) comme mesure diagnostique seulement (la biopsie percutanée ou ouverte sont toutes deux des méthodes acceptables). Les résultats permettront ensuite d'orienter les traitements subséquents;
- 2) comme phase initiale du plan général de traitement. Une fois les résultats de la biopsie connus, on peut procéder à une intervention chirurgicale avec reconstruction et/ou prélèvement de sperme (en présence de spermatogenèse active) ou extraction de sperme testiculaire (en présence d'insuffisance testiculaire).

Une biopsie testiculaire bilatérale diagnostique n'est généralement pas requise. En cas de différence importante dans la taille des deux testicules, effectuer la biopsie sur le testicule le plus volumineux.

Quel est le rôle de la varicocélectomie dans le traitement de l'azoospermie?

Il s'agit d'un thème qui alimente encore les débats. Certaines données montrent qu'un petit pourcentage d'hommes atteints d'azoospermie liée à une insuffisance testiculaire pourrait bénéficier d'un traitement des varicocèles cliniques. Il est considéré raisonnable d'offrir aux hommes atteints de varicocèles cliniques et d'insuffisance testiculaire une chirurgie de réparation des varicocèles, mais il est important de les informer de la faible probabilité que cette intervention entraîne une quelconque amélioration des paramètres liés au sperme (données probantes de niveau 4; recommandation de grade D).

Quel est le rôle de l'hormonothérapie dans le traitement de l'azoospermie?

Mis à part la prise en charge des hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope, l'emploi d'hormones pour traiter les hommes atteints d'azoospermie est à déconseiller. L'emploi d'androgènes est contre-indiqué (données probantes de niveau 1; recommandation de grade A.)

RÉFÉRENCES

1. Fogle R. H., Steiner A. Z., Marshall F. E. et Sokol R. Z. Etiology of azoospermia in a large nonreferral inner-city population. *Fertil Steril* 86, 197-9 (2006).
2. Jarow J. P., Espeland M. A. et Lipshultz L. I. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 142, 62-5 (1989).
3. Fedder J., Cruger D., Oestergaard, B. et Petersen G. B. Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 82, 1463-5 (2004).
4. Wang C., So S. Y., Wong K. K., So W. W. et Chan S. Y. Chronic sinopulmonary disease in Chinese patients with obstructive azoospermia. *J Androl* 8, 225-9 (1987).
5. Matsumiya K. *et al.* Clinical study of azoospermia. *Int J Androl* 17, 140-2 (1994).
6. Services U. D. o. H. a. H. (ed. US Department of Health and Human Services, C. f. D. C. a. P.) (2005).
7. Mak V. et Jarvi K. A. The genetics of male infertility. *J Urol* 156, 1245-56; discussion 1256-7 (1996).
8. von Eckardstein S. *et al.* Serum inhibin B in combination with serum folliclestimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 2496-501 (1999).
9. Chen D. Y., Wang J. J., Huang Y. F. et Zhou K. Y. Relationship between lipocalin-type prostaglandin D synthase and alpha-glucosidase in azoospermia seminal plasma. *Clin Chim Acta* 354, 69-76 (2005).
10. Mitchell V., Brabant S., Koscinski I., Hermand E. et Rigot J. M. [Proacrosin, an acrosomal marker for the detection of spermatogenic cells in ejaculates from azoospermic men]. *Gynecol Obstet Fertil* 32, 779-84 (2004).
11. Bordallo M. A. *et al.* Decreased serum inhibin B/FSH ratio as a marker of Sertoli cell function in male survivors after chemotherapy in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17, 879-87 (2004).
12. Frydelund-Larsen L. *et al.* Inhibin B: a marker for the functional state of the seminiferous epithelium in patients with azoospermia factor C microdeletions. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 5618-24 (2002).
13. Hipler U. C., Hochheim B., Knoll B., Tittelbach J. et Schreiber G. Serum inhibin B as a marker for spermatogenesis. *Arch Androl* 46, 217-22 (2001).
14. Brugo-Olmedo S. *et al.* Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 76, 1124-9 (2001).
15. Zopfgen A. *et al.* Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population. *Hum Reprod* 15, 840-5 (2000).

16. Foresta C. *et al.* Inhibin B levels in azoospermic subjects with cytologically characterized testicular pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50, 695-701 (1999).
17. Foppiani L. *et al.* Inhibin B is a more sensitive marker of spermatogenetic damage than FSH in the irradiated non-human primate model. *J Endocrinol* 162, 393-400 (1999).
18. Diamandis E. P. *et al.* Seminal plasma biochemical markers and their association with semen analysis findings. *Urology* 53, 596-603 (1999).
19. Fujisawa M. *et al.* Telomerase activity in the testis of infertile patients with selected causes. *Hum Reprod* 13, 1476-9 (1998).
20. Kret B., Milad M. et Jeyendran R. S. New discriminatory level for glucosidase activity to diagnose epididymal obstruction or dysfunction. *Arch Androl* 35, 29-33 (1995).
21. Hu Y. A. et Huang Y. F. [A serum marker of spermatogenesis--inhibin B]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 8, 57-60 (2002).
22. Schlegel P. N. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev* 16, 561-72 (2004).
23. Kim E. D., Gilbaugh J. H. 3rd, Patel V. R., Turek P. J. et Lipshultz L. I. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 157, 144-6 (1997).
24. Gil Salom M. [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. *Arch Esp Urol* 57, 1035-46 (2004).
25. Schiff J. D. *et al.* Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 6263-7 (2005).
26. Raman J. D. et Schlegel P. N. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 170, 1287-90 (2003).
27. Chan P. T., Palermo G. D., Veeck L. L., Rosenwaks Z. et Schlegel P. N. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 92, 1632-7 (2001).
28. Schlegel P. N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 14, 131-5 (1999).
29. Schlegel P. N. *et al.* Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 49, 435-40 (1997).
30. Colpi G. M. *et al.* Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 57, 99-107 (2005).
31. Schlegel P. N. et Kaufmann J. Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 81, 1585-8 (2004).