

AVANT D'ÊTRE PUBLIÉ, CE GUIDE DE PRATIQUE A ÉTÉ PASSÉ EN REVUE PAR LE COMITÉ DES GUIDES DE PRATIQUE DE L'AUC, PAR DES EXPERTS EXTERNES ET PAR LE COMITÉ DE DIRECTION DE L'AUC.

Guide de pratique 2023 de l'Association des urologues du Canada : Évaluation et prise en charge de l'azoospermie

Ryan Flannigan^{1,2}, Borna Tadayon Najafabadi³, Philippe D.Violette⁴, Keith Jarvi³, Premal Patel⁵, Phil Vu Bach⁶, Trustin Domes⁷, Armand Zini⁸, Ethan Grober³, Victor Mak⁹, Marc Anthony Fischer⁴, Peter Chan⁸, Kirk Lo³, Victor Chow¹, Chris Wu¹, John Grantmyre¹⁰, Geneviève Patry¹¹

¹Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B., Canada; ²Département d'urologie, Weill Cornell Medicine, New York, NY, États-Unis; ³Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ⁴Départements de chirurgie et de méthodologie, données et impact de la recherche en santé, Université McMaster, Hamilton, Ont., Canada; ⁵Division d'urologie, Département de chirurgie, Université du Manitoba, Winnipeg, Man., Canada; ⁶Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de l'Alberta, Edmonton, Alb., Canada; ⁷Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de la Saskatchewan, Saskatoon, Sask., Canada; ⁸Division d'urologie, Département de chirurgie, Université McGill, Montréal, Qc, Canada; ⁹Division d'urologie, Département de chirurgie, Mackenzie Health, Richmond Hill, Ont., Canada; ¹⁰Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; ¹¹Division d'urologie, Département de chirurgie, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis, Qc, Canada

RÉVISION : Peter N. Schlegel, Urologie, Weill Cornell Medicine, New York, NY, États-Unis
Matthew Roberts, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa, Ont., Canada

Citer comme suit à l'origine: Flannigan R, Tadayon Najafabadi B, Violette PD *et al.* 2023 Canadian Urological Association guideline: Evaluation and management of azoospermia. *Can Urol Assoc J* 2023;17(8):228-40. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.8445>

Version anglaise publiée en ligne le 15 juin 2023

Annexes disponibles au cuaj.ca (en anglais seulement)

INTRODUCTION

L'infertilité masculine affecte 15 % des couples, une azoospermie étant diagnostiquée chez 1 % de la population masculine générale et chez 10 à 15 % des hommes infertiles. Grâce à des outils diagnostiques bien définis, les cliniciens ne peuvent classer de manière fiable l'azoospermie selon que ses causes sont prétesticulaires, testiculaires ou post-testiculaires. Une prise de décision conjointe est recommandée au moment d'explorer les options thérapeutiques qui s'offrent aux couples cherchant à procréer. L'objectif du présent guide de pratique est de fournir au ou à la clinicien(ne) canadien(ne) une approche de diagnostic et de prise en charge de l'azoospermie. Dans ce but, nous avons produit un exposé en guise de survol et mis en évidence

trois questions cliniques prioritaires dégagées lors d'une évaluation des besoins menée auprès des membres de l'AUC. En ce qui concerne ces sujets prioritaires, nous avons mené une évaluation critique de la documentation publiée à l'aide du cadre décisionnel GRADE (GRADE EtD) afin d'en arriver à des recommandations transparentes et fondées sur les données probantes.

RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

Le Comité a reconnu trois circonstances cliniques particulières dans la prise en charge de l'ANO auxquelles appliquer le cadre décisionnel GRADE en vue d'établir une approche transparente et systématique permettant de faire des choix thérapeutiques éclairés et de formuler des recommandations appropriées. Voir la section *Prise en charge de l'azoospermie* pour une explication détaillée de chaque recommandation.

Chez les hommes atteints d'ANO, la cryoconservation de spermatozoïdes prélevés par voie chirurgicale réduit-elle les taux de naissances vivantes après FIV/ICSI par rapport à l'utilisation de spermatozoïdes et ovocytes frais?

■ RECOMMANDATION 1

Chez la plupart des couples où l'homme présente une ANO, nous conseillons la cryoconservation des spermatozoïdes prélevés par voie chirurgicale et une FIV/ICSI subséquente (*recommandation conditionnelle, très faible certitude des preuves*).

Chez les hommes présentant une ANO secondaire à une insuffisance testiculaire et une varicocèle, la correction de la varicocèle avant le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes et la FIV/ICSI améliore-t-elle les taux de naissances vivantes par rapport à l'observation?

■ RECOMMANDATION 2

Nous conseillons l'observation des varicocèles chez la plupart des couples où l'homme présente une ANO

ACRONYMS

ANO : azoospermie non obstructive
 AO : azoospermie obstructive AUC : Association des urologues du Canada
 AUA : American Urology Association
 CFTR : cystic fibrosis transmembrane regulator
 IC : intervalle de confiance
 EEJ : électro-éjaculation
 EtD : evidence-to-decision
 ETR : échographie transrectale
 FIV : fécondation in vitro
 FSH : hormone folliculo-stimulante
 hCG : gonadotrophine chorionique humaine
 ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
 ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
 LH : hormone lutéinisante
 MDCY : microdélétion du chromosome Y
 MESA : aspiration microchirurgicale de spermatozoïdes épидидymaires
 micro-TESE : extraction testiculaire de spermatozoïdes par microdissection
 NNT : nombre nécessaire à traiter
 PESA : aspiration percutanée de spermatozoïdes épидидymaires
 RR : rapport des risques
 SERM : modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes
 TESA : aspiration testiculaire de sperme
 TPA : techniques de procréation assistée
 TT : testostérone totale
 TURED : résection transurétrale du canal éjaculateur
 VE : vasoépидидymostomie

MÉTHODOLOGIE

Ce guide de pratique comporte deux parties — la première dans laquelle le groupe d'expert·e·s a tenté d'évaluer de manière systématique les domaines prioritaires faisant l'objet d'une controverse par l'application du cadre décisionnel GRADE, et la seconde où on offre un survol des données de base essentielles à la compréhension du sujet.

Ce guide a été élaboré par un groupe de 17 urologues spécialisés, groupe qui a été sélectionné de manière à assurer une vaste représentation géographique des spécialistes canadiens de la reproduction masculine. Dès le départ, chaque membre du groupe a contribué à l'établissement de la portée du guide, de son auditoire et des sujets d'intérêt à couvrir. Parallèlement, on a communiqué avec 10 urologues en milieu non universitaire dans tout le pays pour évaluer les besoins en matière de contenu et de sujets à aborder (voir l'annexe 1 au *cuaj.ca*). Des réunions virtuelles du Comité des guides de pratique ont ensuite été organisées afin de mieux définir la portée du guide, les sujets à discuter et les sujets à évaluer à l'aide de la méthodologie décisionnelle GRADE^{1,2}.

Le groupe d'expert·e·s a évalué la documentation publiée, les lignes directrices existantes de l'AUA³ et le guide de pratique précédent de l'AUC⁴ et a intégré l'opinion des 17 membres du groupe, ainsi que la contribution des 10 urologues en milieu non universitaire, pour arriver à une liste de 26 sujets généraux jugés importants. Le groupe d'expert·e·s a examiné les 26 sujets et a déterminé, sur la base d'opinion d'expert·e·s et d'une analyse de la littérature, qu'il y avait huit sujets controversés pour lesquels une évaluation plus approfondie à l'aide du cadre décisionnel GRADE pourrait offrir une meilleure perspective et bénéficier aux urologues et spécialistes de la reproduction. Compte tenu du temps nécessaire à l'application du cadre décisionnel GRADE et des ressources disponibles, le groupe d'expert·e·s a décidé que seules trois questions controversées et hautement prioritaires pouvaient être abordées dans le présent guide. La sélection des trois sujets à étudier par application du cadre décisionnel GRADE a ensuite été effectuée par consensus du groupe d'expert·e·s. Le groupe reconnaît qu'il peut y avoir d'autres questions importantes qui méritent une évaluation systématique et qui pourront être abordées dans des versions ultérieures de ce guide. Les sujets sélectionnés sont énumérés ci-dessous.

1. Chez les hommes atteints d'ANO, la cryoconservation de spermatozoïdes prélevés par voie chirurgicale réduit-elle les taux de naissances vivantes après FIV/ICSI par rapport à l'utilisation de spermatozoïdes et ovocytes frais?

secondaire à une insuffisance testiculaire et une varicocèle et qui envisagent un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes et une FIV/ICSI par rapport à une varicocélectomie préalable (*recommandation conditionnelle, très faible certitude des preuves*).

Chez les hommes atteints d'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire, l'hormonothérapie néoadjuvante améliore-t-elle les taux de naissances vivantes après FIV/ICSI par rapport à une prise en charge conservatrice?

■ RECOMMANDATION 3

Nous ne conseillons pas l'hormonothérapie adjuvante chez les hommes atteints d'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire dans le but d'améliorer les taux de naissances vivantes après FIV/ICSI (*recommandation conditionnelle, très faible certitude des preuves*).

Azoospermie à volume normal			Azoospermie à faible volume				
Prétesticulaire	Testiculaire	Post-testiculaire					
Azoospermie non obstructive		Azoospermie obstructive			Trouble de l'éjaculation		
Dysfonction hypophyso-hypothalamique	Insuffisance testiculaire/Anomalie de la spermatogenèse	Obstruction épидидymaire	Obstruction du canal déférent	Obstruction du canal éjaculateur ou des VS	Absence d'émission	Anéjaculation	Éjaculation rétrograde

Figure 1. Classifications de l'azoospermie. VS : vésicules séminales.

2. Chez les hommes présentant une ANO secondaire à une insuffisance testiculaire et une varicocèle, la correction de la varicocèle avant le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes et la FIV/ICSI améliore-t-elle les taux de naissances vivantes par rapport à l'observation?
3. Chez les hommes atteints d'ANO secondaire à un hypogonadisme hypergonadotrophique (insuffisance testiculaire), l'hormonothérapie néoadjuvante améliore-t-elle les taux de naissances vivantes après FIV/ICSI par rapport à une prise en charge conservatrice?

La section de discussion du guide donne un aperçu du contexte, de l'évaluation et de la prise en charge standard de l'azoospermie pour un urologue canadien généraliste. Cette section est largement fondée sur des principes cliniques et des opinions d'experts, qui sont énumérés tout au long du document pour plus de clarté, mais qui ne doivent pas être confondus avec une évaluation systématique des données probantes. Définir des scénarios cliniques nécessitant l'aiguillage vers un spécialiste de la fertilité afin de soutenir l'urologue généraliste canadien et d'offrir des soins optimaux aux patients figurait parmi les autres objectifs découlant des discussions du groupe d'experts et de l'évaluation des besoins.

À propos de cadre GRADE

L'approche GRADE permet d'attribuer un niveau de certitude aux données. Selon cette méthodologie, le niveau de certitude a été classé comme étant très faible, faible, modéré ou élevé^{2,5}. Le cadre décisionnel (EtD) a favorisé une approche systématique pour la formulation de recommandations cliniques reposant sur un équilibre des éléments critiques sous-tendant la prise de décision. Ces éléments incluent les effets désirables et indésirables et l'équilibre entre les deux, la certitude des estimations des effets, la rentabilité, l'équité, les ressources requises, les valeurs et préférences des patients, la faisabilité et l'acceptabilité⁵. Le résumé des résultats et les tableaux des données du cadre décisionnel ont été générés à l'aide de l'application GRADEpro GDT et peuvent être consultés en annexe au *cuaj.ca*^{6,7}.

Étant donné que le cadre GRADE et l'approche décisionnelle ont été utilisés pour répondre aux trois questions concernant la prise en charge de l'ANO, les taux de naissances vivantes, les taux de grossesses cliniques et les taux de prélèvement de spermatozoïdes ont été considérés comme des résultats lorsqu'ils étaient disponibles. Les estimations de l'effet pour ces trois questions ont été dérivées des méta-analyses et des revues systématiques existantes les plus récentes et les plus complètes, en reproduisant certaines étapes de la revue pour garantir l'exactitude de la taille des effets. Ces étapes comprenaient l'évaluation globale des revues systématiques et des méta-analyses, l'examen et l'évaluation de la littérature supplémentaire pour repérer les études manquantes, l'évaluation du risque de biais à partir des études originales, puis la réalisation de nouvelles méta-analyses.

La prise de décision conjointe par le ou la clinicien ne et le patient est essentielle pour arriver à une interprétation des recommandations formulées à l'aide du cadre GRADE où les valeurs et préférences du patient occupent une place centrale. Les recommandations sont classées en fonction de leur direction (pour ou contre) et de leur force (forte ou conditionnelle). Une recommandation forte indique que le groupe d'experts estime qu'une majorité considérable de patients serait en accord avec la recommandation après avoir pris connaissance des données probantes dont on dispose. Une recommandation conditionnelle indique que le groupe d'experts estime que la plupart des patients seraient d'accord avec la recommandation, mais qu'une proportion significative ne le serait pas. Ainsi, pour une minorité de patients, il peut être approprié de ne pas suivre la recommandation conditionnelle. Par conséquent, il est essentiel dans le cas des recommandations conditionnelles que le ou la clinicien ne et le patient participent conjointement à la prise de décision en tenant compte des données probantes, ainsi que des valeurs et préférences du patient, afin de parvenir à la « meilleure » ligne de conduite.

INCIDENCE ET DÉFINITION DE L'AZOOSPERMIE

L'infertilité masculine touche 15 % des couples dans le monde, les facteurs masculins contribuant à 50 % des cas⁸⁻¹⁰. La forme la plus grave d'infertilité est appelée azoospermie et se définit par l'absence totale de spermatozoïdes après l'évaluation au microscope de deux échantillons de sperme distincts après centrifugation à 3000 g pendant 15 minutes^{11,12}. L'azoospermie touche 1 % de la population masculine générale et 10 à 15 % des hommes qui se présentent pour une évaluation de la fertilité¹³.

CLASSIFICATION ET CAUSES DE L'AZOOSPERMIE

Il existe plusieurs approches de classification de l'azoospermie (figure 1). La classification anatomique divise les causes selon qu'elles sont prétesticulaire, testiculaires et post-testiculaires.

- **L'azoospermieprétesticulaire**représente2%descas d'azoospermie^{4,14-16}. Elle est définie comme un défaut de production de spermatozoïdes (ANO) dû à une anomalie hypothalamique ou hypophysaire se présentant sous la forme d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (HH). Ce dernier peut être lié à des anomalies congénitales (HH idiopathique normosmique ou HH anosmique, c.-à-d. syndrome de Kallman) ou peut être acquis (tumeur hypophysaire, traumatisme hypophysaire ou hypothalamique, testostérone exogène ou hormonothérapie)¹⁷.
- **L'azoospermieparinsuffisancetesticulaire(ANO)**représente 49 à 93 % des cas d'azoospermie^{4,14-16}. Elle est définie comme un défaut de production de spermatozoïdes dû à une insuffisance testiculaire se présentant sous la forme d'un hypogonadisme hypergonadotrophique. Ce dernier peut être lié à des anomalies congénitales (syndrome de Klinefelter, microdélétions du chromosome Y) ou peut être acquis (chimiothérapie, radiothérapie, etc.). On a souvent recours à l'analyse histopathologique pour sous-caractériser l'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire. Cette classification comprend l'*hypospermatogénèse*, où de rares spermatozoïdes sont repérés, l'*arrêt de maturation*, où la différenciation des cellules germinales s'arrête à n'importe quel stade immature, ou le *syndrome de cellules de Sertoli seulement*, où aucune cellule germinale n'est repérée à l'examen histopathologique.
- **L'azoospermiepost-testiculaire**représente7à51%descas d'azoospermie^{4,14-16}. Elle est due soit à une obstruction de l'appareil reproducteur masculin, qui peut être acquise ou congénitale, comme l'absence de canaux déférents, soit à une anomalie de l'éjaculation en présence d'une spermatogénèse par ailleurs normale.
 - **L'obstruction** peut se produire au niveau de l'épididyme, du canal déférent ou du canal éjaculateur. L'obstruction de l'épididyme peut être acquise à la suite d'une épididymite, peut être idiopathique ou secondaire à une obstruction associée à une vasectomie ou accidentelle comme suite à une intervention chirurgicale au niveau du scrotum dans 10 à 15 % des cas. L'obstruction

du canal déférent peut survenir lors d'une vasectomie, d'une réparation de hernie inguinale ou d'une chirurgie pelvienne. L'obstruction congénitale de l'épididyme ou du canal déférent peut être associée à des mutations du gène *CFTR*. L'obstruction du canal éjaculateur peut être due à des kystes müllériens ou du canal éjaculateur ou être secondaire à l'insertion urétrale d'un instrument.

- **Les anomalies de l'éjaculation** peuvent inclure l'éjaculation rétrograde, l'anéjaculation ou l'absence d'émission. L'éjaculation rétrograde peut être associée à une hyperplasie bénigne de la prostate, à des interventions chirurgicales d'ablation de la prostate (résection transurétrale de la prostate) ou à des médicaments affectant le col de la vessie (alpha-bloquants). L'anéjaculation est le plus souvent associée aux ISRS, mais elle peut également être associée à une hyperprolactinémie et à un faible taux de testostérone, ou être psychogène. L'absence d'émission peut avoir des causes similaires à l'éjaculation rétrograde, mais elle est souvent liée à un dysfonctionnement neurologique, comme dans le cas de lésions de la moelle épinière et de lésions des nerfs pelviens (p. ex. curage ganglionnaire rétropéritonéal)¹⁸.

ÉVALUATION DE L'HOMME ATTEINT D'AZOOSPERMIE

L'examen de l'homme atteint d'azoospermie suivant une approche systématique et algorithmique aboutira à un diagnostic exact dans la plupart des cas, comme le montrent les figures 2 et 3. Certains examens peuvent être effectués par des médecins généralistes et des urologues généralistes, tandis que le diagnostic final et la prise en charge sont mieux assurés par un « expert » en infertilité masculine affilié « à des établissements cliniques appropriés disposant d'un large éventail de compétences cliniques et chirurgicales.

Norme de soins

Les hommes chez qui l'analyse du sperme révèle une azoospermie doivent subir une seconde analyse avec examen au microscope du culot de centrifugation. En plus d'une anamnèse complète et d'un examen physique approfondi, les patients doivent subir une mesure sériée de la FSH, de la TT du matin et de la LH. (Remarque : la mesure de la LH n'est pas nécessaire si le taux de TT est normal; cependant, si le taux de TT

est bas, les mesures de la LH, de l'œstradiol et de la prolactine sont alors indiquées). Ces patients doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie par un·e spécialiste de la reproduction masculine grâce à des tests spécialisés, ainsi qu'une prise en charge médicale et chirurgicale. La partenaire doit également faire l'objet d'une évaluation complète de la fertilité par un·e spécialiste en endocrinologie de la reproduction/infertilité (*principe clinique*).

Anamnèse

L'objectif de l'anamnèse en présence d'infertilité est de cerner les causes sous-jacentes et les facteurs potentiellement modifiables afin d'améliorer les chances de concevoir. Il est également important de comprendre et d'adapter la prise en charge en fonction des objectifs du couple en matière de fertilité. Le tableau 1 résume les principaux points à couvrir lors de l'anamnèse, en plus des questions ouvertes (*opinion d'expert·e·s*).

Examen physique

L'examen physique est extrêmement important pour aider à cerner la cause de l'azoospermie. Le tableau 2 résume les principaux éléments de l'examen physique. On y souligne l'importance de la taille du testicule, de la plénitude de l'épididyme et de la présence du canal déférent (*opinion d'expert·e·s*).

EXAMENS STANDARD (SELON L'OPINION DES EXPERT·E·S)

Obligatoires : Ils incluent deux analyses du sperme, une mesure de la TT sérique le matin et du taux sérique de FSH :

- Le sperme à analyser doit être centrifugé à 3000 g pendant 15 minutes et le culot doit être examiné au microscope pour détecter les rares spermatozoïdes^{11,12}. Le volume de sperme est un élément critique pour l'évaluation ultérieure de l'azoospermie.
- Les taux sériques de TT le matin, de LH et de FSH aident à différencier les causes prétesticulaires, testiculaires et post-testiculaires de l'azoospermie. Une FSH indétectable et un faible taux de TT pointent vers une azoospermie prétesticulaire. Des taux normaux de FSH et de TT évoquent une azoospermie post-testiculaire. Une FSH élevée avec un taux de TT normal ou faible porte à croire à une azoospermie secondaire à une insuffisance testiculaire.

Les **tests facultatifs** comprennent la mesure de la LH, de la prolactine et l'œstradiol si le taux de TT est bas. L'échographie du scrotum n'est pas habituellement demandée, mais peut être envisagée s'il est difficile de procéder à un examen physique ou si on soupçonne la présence d'une masse testiculaire (*opinion d'expert·e·s*).

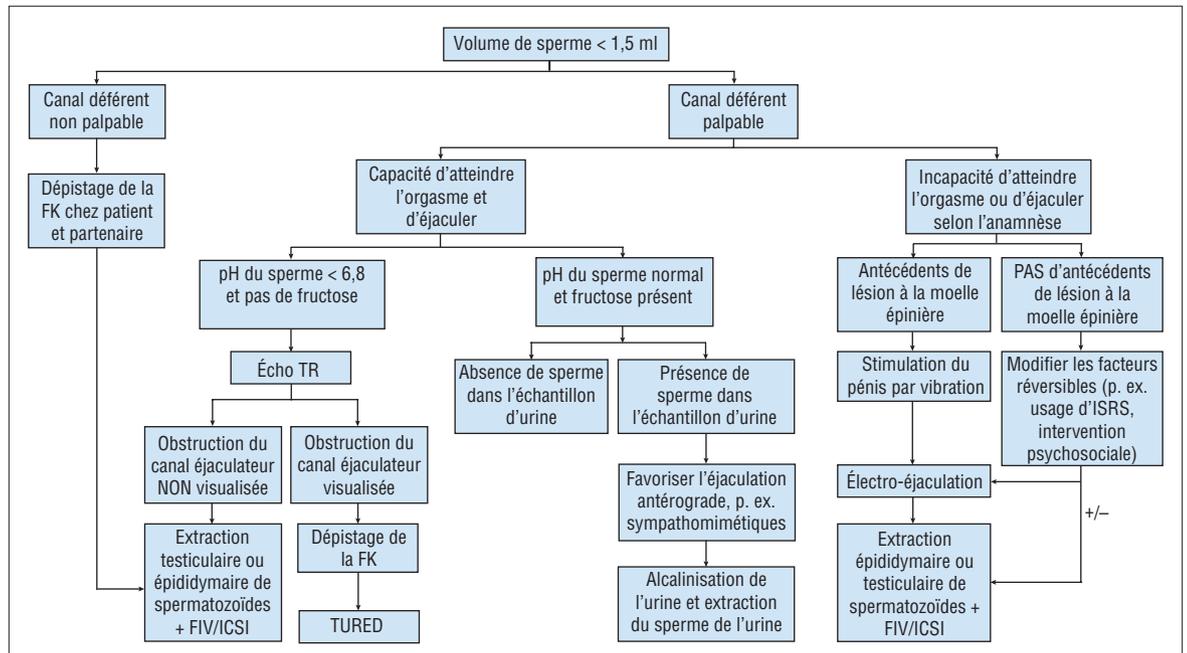


Figure 2. Algorithme de diagnostic et de prise en charge pour l'évaluation de l'azoospermie à volume normal. Remarque : Dans chaque scénario clinique, le counseling concernant le recours à un donneur de sperme, l'adoption ou le renoncement à avoir des enfants sont des options importantes. ANO : azoospermie non obstructive; FIV/ICSI : fécondation in vitro par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes; FSH : hormone folliculo-stimulante; hCG : gonadotrophine chorionique humaine; hMG : gonadotrophine ménopausique humaine; IRM : imagerie par résonance magnétique; MDCY : microdélétion du chromosome Y; micro-TESE : extraction de sperme testiculaire par microdissection; rFSH : hormone folliculo-stimulante recombinante; SERM : modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes..

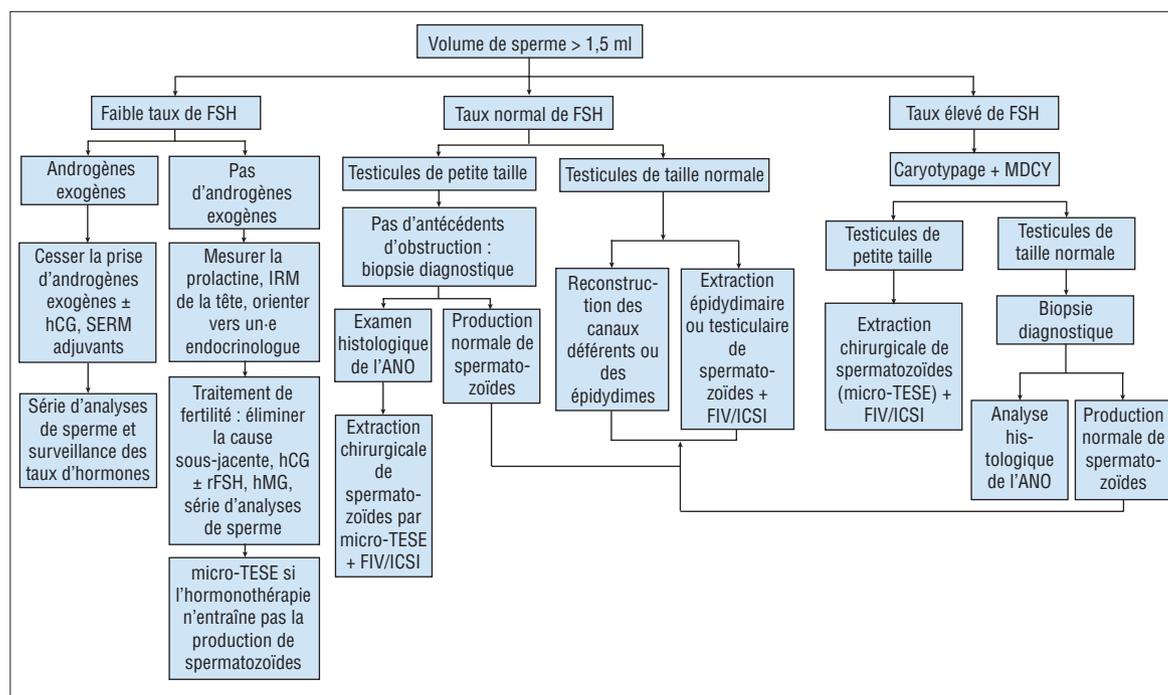


Figure 3. Diagnostic and management flow chart for the evaluation of normal volume azoospermia in males. Note: Counselling for sperm donation, adoption, or child-free living are important options in each clinical scenario. FSH: follicle stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin; HMG: human menopausal hormone; IVF-ICSI: in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection; MRI: magnetic resonance imaging; mTESE: microdissection testicular sperm extraction; NOA: non-obstructive azoospermia; rFSH: recombinant follicle stimulating hormone; SERM: selective estrogen receptor modulator; YCM: Y chromosome microdeletion.

EXAMENS SPÉCIALISÉS (SELON L'OPINION DES EXPERT·E·S)

On procède régulièrement à la détermination du caryotype dans les cas d'azoospermie où on soupçonne une insuffisance testiculaire. Bien que de nombreuses anomalies aient été associées à l'azoospermie, le syndrome de Klinefelter, défini comme la présence d'au moins un chromosome X supplémentaire (c'est-à-dire 47, XXY), est l'anomalie génétique la plus fréquente chez les hommes atteints d'azoospermie et est observée dans 10,8 % des cas secondaires à une insuffisance testiculaire¹⁹. Les autres anomalies chromosomiques peuvent inclure, sans s'y limiter, inversions, translocations et autres anomalies touchant les chromosomes sexuels^{19,20}. Les couples présentant des anomalies caryotypiques peuvent bénéficier d'un counseling génétique.

On procède régulièrement au dépistage d'une microdélétion du chromosome Y (MDCY) dans les cas d'azoospermie où on soupçonne une insuffisance testiculaire. Ce test évalue les délétions de la région du facteur d'azoospermie sur le chromosome Y. Les MDCY souvent recherchées incluent les délétions AZFa, AZFb et AZFc, qu'on note dans 7,5 % des cas d'azoospermie²¹. Aucune extraction de spermatozoïdes n'a été possible en présence de délétions complètes des régions AZFa et AZFb, et il ne faut donc pas tenter cette extraction. Chez les hommes présentant des délétions complètes de la région AZFc, 33 % présen-

taient des spermatozoïdes dans leur éjaculat, tandis que 47 % étaient atteints d'azoospermie et ont bénéficié d'une extraction chirurgicale de spermatozoïdes²². Les couples dont l'homme présente une MDCY peuvent bénéficier d'un counseling génétique.

La recherche de mutations du gène *CFTR* est indiquée chez les hommes présentant une absence de canal déférent (unilatérale ou bilatérale), une obstruction épидидymaire idiopathique ou une absence ou hypoplasie des vésicules séminales à l'échographie transrectale. De nombreuses mutations ont été décrites et les tests couramment utilisés rendent compte de mutations fréquemment observées. Des variantes pathogènes du gène *CFTR* sont repérées chez 80 à 97 % des hommes présentant une absence bilatérale congénitale des canaux déférents^{23,24}. Si des mutations du gène *CFTR* sont repérées chez l'homme, il faut aussi les rechercher chez la partenaire et le couple doit être orienté vers un counseling génétique pour discuter du risque de fibrose kystique chez la progéniture.

L'analyse des urines après l'éjaculation est indiquée en cas d'azoospermie de faible volume (< 1,5 mL) pour évaluer la présence et la quantité de spermatozoïdes dans les urines, afin de confirmer une éjaculation rétrograde.

L'échographie transrectale est indiquée en cas d'azoospermie de faible volume (< 1,5 mL), lorsque le

Tableau 1. Anamnèse dans les cas d'azoospermie

Antécédents médicaux	Principaux points à vérifier
Antécédents liés à la maladie en question	<ul style="list-style-type: none"> - Données démographiques concernant le patient et sa partenaire : âge et origine ethnique - Antécédents reproductifs du patient et de sa partenaire (grossesses, naissances vivantes, fausses couches) - Traitements de l'infertilité reçus à ce jour - Fonction sexuelle : libido, fonction érectile, capacité d'éjaculation, mécanique des rapports sexuels, lubrifiants, fréquence des rapports sexuels, synchronisation avec l'ovulation, suivi de l'ovulation.
Antécédents médicaux	<ul style="list-style-type: none"> - Infections : épидидymite, orchite, maladie systémique récente/fièvre - Anomalies congénitales : testicules non descendus, retard de puberté - Cancers : traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) - Diabète - Traumatisme, torsion testiculaire - Anosmie (c.-à-d. syndrome de Kallman) - Hémianopsie bitemporale (p. ex. tumeur de l'hypophyse) - Problèmes respiratoires (p. ex. fibrose kystique)
Antécédents chirurgicaux	<ul style="list-style-type: none"> - Vasectomie - Orchidectomie - Orchidopexie - Hydrocéclectomie et spermatoéclectomie - Correction de varicocèle - Chirurgie transurétrale de la prostate - Chirurgie rétropéritonéale et pelvienne - Réparation d'une hernie inguinale - Chirurgie cérébrale/hypophysaire
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> - Testostérone/hormonothérapie, stéroïdes anabolisants, suppléments pour sportifs - Agents chimiothérapeutiques - Narcotiques - Alpha-bloquants - Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase - Antibiotiques (p. ex. sulfasalazine) - ISRS
Antécédents sociaux	<ul style="list-style-type: none"> - Tabagisme - Consommation excessive d'alcool - Drogues récréatives - Expositions environnementales (p. ex. chaleur excessive sur les testicules, pesticides, produits chimiques)
Antécédents familiaux	<ul style="list-style-type: none"> - Infertilité - Maladies génétiques

pH du sperme est < 6,8, qu'aucun fructose n'est décelé à l'analyse et que l'analyse des urines après l'éjaculation ne révèle aucun spermatozoïde. La recherche de mutations de *CFTR* est indiquée en cas d'absence ou d'hypoplasie des vésicules séminales et de la portion abdominale du canal déférent, car il y aura 80 % de probabilité qu'une mutation de *CFTR* soit présente²⁵. L'hypertrophie des vésicules séminales (> 1,5 cm de largeur) reflète généralement une obstruction du canal ejaculateur, qui peut s'accompagner d'un kyste dans la prostate²⁶.

Tableau 2. Principales caractéristiques de l'examen physique pour l'évaluation de l'infertilité

Région examinée	Principaux points à vérifier
Organisme entier	<ul style="list-style-type: none"> - Virilisation - Obésité
Scrotum	<ul style="list-style-type: none"> - Taille, consistance et emplacement des testicules - Présence d'une masse - Plénitude de l'épididyme - Canal déférent palpable - Présence et degré de varicocèle
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrices abdominales - Cicatrices inguinales ou scrotales indiquant une réparation de hernie, une orchidopexie, une hydrocéclectomie, etc.
Poitrine	<ul style="list-style-type: none"> - Gynécomastie

La biopsie du testicule n'est pas systématiquement pratiquée dans le cadre de l'évaluation de l'azoospermie. Cet examen doit être mené par des spécialistes de la reproduction masculine et peut être utilisé pour confirmer un diagnostic présumé d'azoospermie obstructive, habituellement dans les situations où l'anamnèse, les résultats de l'examen physique et les évaluations (taux sérique de FSH) pointent vers une cause post-testiculaire de l'azoospermie qui a besoin d'être élucidée. Si une biopsie du testicule est indiquée, elle doit être effectuée unilatéralement si les testicules sont de la même taille. Si les testicules sont de volumes différents, la biopsie doit concerner le plus volumineux des deux.

L'échographie abdominale est indiquée en présence d'un canal déférent non palpable d'un côté ou des deux, l'objectif étant d'évaluer les anomalies embryologiques touchant le canal mésonéphrique (canal de Wolff) (c'est-à-dire agénésie, malformation ou malposition rénales).

Séquençage de l'ADN. Bien que la littérature fasse état d'anomalies portant sur un seul gène^{27,28}, le séquençage systématique du génome entier, de l'exome entier ou de réseaux de gènes n'est pas actuellement indiqué à titre de test clinique de routine.

Les biomarqueurs de l'ANO font l'objet d'études depuis des décennies. L'hormone anti-müllérienne (AMH) et l'inhibine B ont été étudiées, mais ne permettent pas de prédire de manière significative les probabilités d'extraction de spermatozoïdes chez les hommes atteints d'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire²⁹⁻³³. De récents rapports sur le ratio AMH:testostérone ont soulevé un intérêt; cela dit, des données supplémentaires sont requises avant qu'on puisse utiliser ce ratio dans la pratique clinique généralisée.

En résumé, l'anamnèse, l'examen physique et les évaluations en laboratoire aideront le ou la clinicien ne

à délimiter la classe sous-jacente et la cause de l'azoospermie. L'algorithme d'évaluation de l'azoospermie diffère selon qu'il s'agit d'azoospermie à faible volume (figure 2) ou d'azoospermie à volume normal (figure 3).

PRISE EN CHARGE DE L'AZOOSPERMIE

Il faut aviser les couples que leurs options en matière de fertilité peuvent inclure ne pas avoir d'enfants, adopter, utiliser le sperme d'un donneur ou tenter d'avoir des enfants génétiquement apparentés à l'homme. Les approches de prise en charge suivantes visent cette dernière option. Les figures 2 et 3 résument les algorithmes de diagnostic et de traitement de l'azoospermie. La prise en charge de l'azoospermie doit être effectuée par des urologues ayant de l'expertise dans la reproduction masculine et ayant accès aux services avancés d'un centre de fertilité.

Azoospermie prétesticulaire

Le ou la clinicien ne traitant e doit éliminer toutes les causes cernées d'azoospermie prétesticulaire. Les manipulations hormonales avancées doivent être effectuées sous la supervision d'un e spécialiste de la fertilité capable de prescrire les médicaments et d'assurer le suivi de ces patients (*opinion d'expert e s*).

Azoospermie prétesticulaire congénitale

L'azoospermie prétesticulaire congénitale est le plus souvent prise en charge par un traitement par gonadotrophines. Plusieurs médicaments et associations différents peuvent être utilisés, mais dans la plupart des cas, on a recours à la hCG à raison de 1000 à 2500 UI injectées par voie sous-cutanée deux ou trois fois par semaine. L'ajout de FSH recombinante à raison de 75 à 150 UI trois fois par semaine, ou de gonadotrophine ménopausique humaine (hMG), à raison de 75 à 150 UI trois fois par semaine, peut être envisagé après 3 à 6 mois si l'éjaculat ne contient toujours aucun spermatozoïde. D'autres options peuvent inclure une pompe pulsatile à hormone de libération de la gonadotrophine. On pourra obtenir une spermatogenèse dans 80 % des cas au bout de six mois³⁴ et, dans l'ensemble, chez jusqu'à 90 % des hommes traités par gonadotrophines. Le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes à l'aide d'une technique telle que la micro-TESE n'est envisagé qu'après un essai adéquat de traitement par gonadotrophines par un e expert e en reproduction³⁴⁻³⁷ (*opinion d'expert e s*).

Azoospermie prétesticulaire acquise

Il faut cesser l'administration de testostérone exogène, de stéroïdes ou de toute hormonothérapie de manière sécuritaire ou, si ce n'est pas possible, il faut ajouter un traitement par gonadotrophines. On peut faire le suivi

du rétablissement naturel de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HHG) en mesurant les taux sériques de LH, FSH, TT \pm œstradiol et en analysant le sperme tous les 1 à 3 mois. Les clinicien ne s peuvent envisager l'utilisation, hors indication, d'un traitement par gonadotrophines (hCG), de modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM) (p. ex. clomiphène) ou d'inhibiteurs de l'aromatase (IA; p. ex. anastrozole ou létrozole) pour accroître le rétablissement de l'axe HHG. Si ce rétablissement se révèle impossible, le ou la clinicien ne doit recourir à un traitement par gonadotrophines, comme indiqué ci-dessus pour l'azoospermie prétesticulaire congénitale. Si les taux de prolactine sont élevés, il faut procéder à une nouvelle mesure; si le résultat est le même, soumettre les patients à une évaluation endocrinienne spécialisée, par exemple en les orientant vers un e endocrinologue, lorsque le ou la spécialiste de la reproduction traitant e ne dispose pas de l'expertise nécessaire pour poursuivre l'évaluation et la prise en charge (*opinion d'expert e s*).

Azoospermie (ANO) secondaire à une insuffisance testiculaire

Les options à la disposition des couples dont l'homme est atteint d'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire comprennent une tentative de prélèvement chirurgical de spermatozoïdes combinée à la FIV/ICSI, le recours au sperme d'un donneur, l'adoption ou le renoncement à avoir des enfants. Les techniques d'extraction de spermatozoïdes décrites comprennent la TESE³⁸, la cartographie testiculaire par aspiration à l'aiguille fine³⁹ et la micro-TESE⁴⁰. La micro-TESE est la technique la plus acceptée par les spécialistes de la reproduction masculine. Aucun essai contrôlé avec répartition aléatoire n'a comparé les différentes techniques chirurgicales, mais selon les études contrôlées avec examen histopathologique, la micro-TESE a 1,3 fois plus de probabilités d'extraire des spermatozoïdes que la TESE conventionnelle. Ce taux correspond à un NNT de huit, qui baisse à cinq dans les cas de cellules de Sertoli seulement, où l'extraction de spermatozoïdes est 2,3 fois plus probable avec la micro-TESE⁴¹.

La micro-TESE tire parti de l'hétérogénéité intratesticulaire de la spermatogenèse. Elle nécessite l'utilisation d'un microscope chirurgical pour visualiser les tubes séminifères, ce qui permet au ou à la chirurgien ne de sélectionner ceux qui semblent les plus sains et qui contiennent potentiellement des sites de spermatogenèse active. Ce tissu est ensuite disséqué et analysé à l'aide d'un microscope de paillasse pour trouver de rares spermatozoïdes chez 52 % des hommes⁴².

Le sperme utilisé lors de la FIV/ICSI conduit à la fécondation des ovocytes dans environ 57 % des ten-

tatives et permet d'obtenir des taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes allant jusqu'à 39 % et 24 %, respectivement, dans les cas de transferts d'embryons⁴³. Il n'existe aucune différence apparente en ce qui concerne les malformations congénitales chez les enfants de pères atteints d'ANO par rapport aux enfants nés de pères atteints d'AO qui subissent une FIV/ICSI⁴⁴. La micro-TESE peuvent être proposée à tous les hommes atteints d'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire, mais elle ne devrait être entreprise que dans un centre ayant une expertise en micro-TESE et où un laboratoire de FIV/ICSI a une expertise dans le traitement du tissu. Il faut aussi informer les hommes atteints d'ANO de leurs autres options, soit recourir à un donneur de sperme, adopter ou ne pas avoir d'enfants (*opinion d'expert e s*).

Considérations uniques

- Chez les hommes présentant des délétions complètes des régions AZFa ou AZFb, aucun spermatozoïde n'a été trouvé par prélèvement et l'utilité du prélèvement, quelle que soit la technique, est donc négligeable.
- Le choix du moment pour tenter un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes chez les hommes atteints du syndrome de Klinefelter est matière à débat, mais le Comité recommande d'effectuer ce prélèvement au moment où ces hommes souhaitent concevoir ou après la puberté, avant d'entamer un traitement à la testostérone exogène, lorsque ces hommes et leur famille ont été convenablement conseillés et qu'ils souhaitent tenter la cryoconservation⁴⁵ (*opinion d'expert e s*).

RECOMMANDATIONS GRADE

Le groupe a cerné trois circonstances cliniques précises dans la prise en charge de l'ANO pour l'application du cadre décisionnel GRADE afin de garantir une approche transparente et systématique menant à des choix éclairés et des recommandations appropriées. Ces recommandations sont résumées au début du présent guide de pratique et offertes à titre de conseils et non de règles définitives, car la prise de décision conjointe est un élément essentiel pour une prise en charge personnalisée du patient.

Chez les hommes atteints d'ANO, la cryoconservation de spermatozoïdes prélevés par voie chirurgicale réduit-elle les taux de naissances vivantes après FIV/ICSI par rapport à l'utilisation de spermatozoïdes et ovocytes frais?

En se fondant sur les données probantes à sa disposition, le groupe d'expert e s **recommande de façon conditionnelle** la cryoconservation des spermatozoïdes prélevés par microchirurgie chez les hommes atteints d'ANO, en vue de les utiliser dans le cadre d'un cycle subséquent de FIV/ICSI. Cette recommandation doit être considérée comme un principe directeur général, où certains facteurs liés au patient et au couple peuvent favoriser soit l'approche consistant à prélever du sperme frais par micro-TESE en même temps que des ovocytes frais/congelés pour la FIV/ICSI, soit le prélèvement de sperme par micro-TESE dans un premier temps avec cryoconservation et un cycle subséquent de FIV/ICSI. Il convient de noter que la couverture actuelle des soins de santé au Québec favorise le prélèvement de sperme frais jumelé à la FIV/ICSI en raison des économies substantielles réalisées par le couple par rapport à un protocole de cryoconservation. Pour maximiser la probabilité de naissance vivante, indépendamment de toute autre considération, on pourra privilégier un cycle de prélèvement de sperme frais jumelé à la FIV/ICSI. L'annexe 2 (disponible au cuaj.ca) résume de manière transparente les jugements sommaires du groupe d'expert e s concernant les éléments qui sous-tendent la prise de décision clinique en lien avec cette question, à savoir : les effets désirables, les effets indésirables, l'équilibre entre ces effets, la certitude des estimations de l'effet, la rentabilité, l'équité, les ressources nécessaires, les valeurs et les préférences des patients, la faisabilité et l'acceptabilité⁵.

Le groupe d'expert e s a examiné 24 études⁴⁶⁻⁶⁹ de la revue systématique d'Amer et Fakhry menée en 2021⁷⁰, ainsi que d'autres études publiées depuis si elles comprenaient un groupe de comparaison convenable. Le groupe d'expert e s reconnaît que les données probantes présentent des limites importantes, car seules sept des 23 études sur la cryoconservation ont fait état d'une méthodologie tenant compte de l'intention de traiter, c'est-à-dire que les patients étaient inclus dès que des spermatozoïdes avaient été trouvés lors de l'extraction chirurgicale de spermatozoïdes, incluant ainsi les cas où les spermatozoïdes étaient potentiellement inutilisables après la cryoconservation. Dans le cas des autres études, en ne rapportant que les résultats de la FIV/ICSI effectuée avec des spermatozoïdes utilisables, qu'ils aient été frais ou cryoconservés, il est possible qu'elles sous-estiment l'impact négatif de la

cryoconservation sur les résultats primaires et secondaires.

Pour toutes les études rapportant ce type de données, nous calculons un taux de 92,2 % de spermatozoïdes utilisables pour une FIV/ICSI après cryoconservation et décongélation de spermatozoïdes testiculaires prélevés chez des hommes atteints d'ANO, ce qui signifie que 7,8 % des couples pourraient ne pas avoir de spermatozoïdes utilisables après décongélation d'un échantillon cryoconservé. Dans ce contexte, les résultats de la méta-analyse pour le principal critère d'évaluation — le taux de naissances vivantes — ont montré que le RR associé aux cas utilisant du sperme cryoconservé était de 0,77 (IC à 95 % : 0,67 à 0,89) par rapport aux cas utilisant du sperme frais. De même, nous avons effectué une analyse de sensibilité incluant uniquement les sept études avec une méthodologie tenant compte de l'intention de traiter, et notre analyse montre un RR de 0,73 associé à l'utilisation de sperme cryoconservé (IC à 95 % : 0,60 à 0,88). Collectivement, la méta-analyse primaire et les analyses de sensibilité favorisent l'utilisation de sperme frais plutôt que de sperme cryoconservé dans les cas de prélèvement chirurgical de spermatozoïdes jumelé à une FIV/ICSI (voir les annexes 3, 4A, 4B, 5A et 5B pour le résumé de la littérature, l'ampleur de l'effet et le résumé des résultats; disponible au [cuaj.ca](#)).

Coordonner le prélèvement de sperme frais et le prélèvement d'ovocytes en vue d'une FIV/ICSI semble présenter un avantage pour les taux globaux de naissances vivantes, mais cette approche présente des inconvénients potentiels notables par rapport au prélèvement et à la cryoconservation de spermatozoïdes avant le prélèvement d'ovocytes et la FIV/ICSI, tels que des coûts plus importants⁷¹, des inconvénients pour la partenaire qui s'engage à recevoir un cycle de FIV lorsque le recours au sperme d'un donneur de réserve n'est pas souhaité, et l'accès limité à cette logistique dans de nombreux centres. Par conséquent, le groupe d'expert·e·s laisse entendre que la plupart des couples bénéficieraient de la cryoconservation de spermatozoïdes extraits par micro-TESE suivie d'une FIV/ICSI. Cependant, il est également acceptable de coordonner le prélèvement de spermatozoïdes frais et le prélèvement d'ovocytes pour répondre aux besoins de certains couples, par exemple, ceux qui veulent maximiser les probabilités de naissance vivante indépendamment de toute autre considération, les couples disposés à utiliser le sperme d'un donneur de réserve, ou les couples qui vivent au Québec.

Chez les hommes présentant une ANO secondaire à une insuffisance testiculaire et une varicocèle, la correction de la varicocèle avant le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes et la FIV/ICSI améliore-t-elle les taux de naissances vivantes par rapport à l'observation?

Sur la base des données probantes publiées, le groupe d'expert·e·s **recommande de façon conditionnelle d'observer les varicocèles** avant de procéder à un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes chez les patients atteints d'ANO. Cette recommandation doit être considérée comme un principe directeur général, où certains facteurs liés au patient et au couple peuvent favoriser l'approche voulant qu'une correction des varicocèles soit effectuée avant la tentative de prélèvement de spermatozoïdes. Les couples dont la femme est plus jeune peuvent se prêter à une tentative de correction de la varicocèle, lorsque le délai entre la tentative de prélèvement de sperme et la FIV/ICSI ne modifie pas les résultats statistiques de cette dernière. L'annexe 6 (disponible au [cuaj.ca](#)) résume de manière transparente les jugements sommaires du groupe d'expert·e·s concernant les éléments qui sous-tendent la prise de décision clinique en lien avec cette question, à savoir : les effets désirables, les effets indésirables, l'équilibre entre ces effets, la certitude des estimations de l'effet, la rentabilité, l'équité, les ressources nécessaires, les valeurs et les préférences des patients, la faisabilité et l'acceptabilité⁵.

Le groupe d'expert·e·s a examiné trois études sur le prélèvement de spermatozoïdes⁷²⁻⁷⁴, une étude examinant les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes⁷⁴ provenant de plusieurs méta-analyses et revues systématiques récentes⁷⁵⁻⁷⁷, et de nombreuses études évaluant les complications et les récurrences liées à la correction de la varicocèle⁷⁸⁻⁸⁵. Les études de Haydardedeoglu *et al.*⁸⁶ et Kizilkan *et al.*⁸⁷ ont été exclues, car elles s'écartaient des méta-analyses publiées précédemment, en raison de l'absence de varicocèle dans le groupe de comparaison, ne permettant pas de comparer l'effet d'une correction de la varicocèle. Pour le critère principal, soit les taux de naissances vivantes, on a noté un taux de RR de 1,43 (IC à 95 % : 0,34 à 6,11) chez les hommes ayant subi une correction de la varicocèle par rapport aux hommes qui avaient une varicocèle et n'avaient pas subi de correction.

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, le taux de grossesses cliniques a été associé à un RR de 1,75 (IC à 95 % : 0,42 à 7,27) chez les hommes subissant une correction de la varicocèle par rapport aux hommes atteints de varicocèle n'ayant pas été cor-

rigée, et le taux de prélèvements de spermatozoïdes a été associé à un RR de 1,19 (IC à 95 % : 0,82 à 1,73) chez les hommes subissant une correction de la varicocèle par rapport aux hommes ayant une varicocèle qui n'ont pas subi de correction de cette dernière (voir les annexes 7, 8, 9, 10 pour le résumé de la littérature, l'ampleur de l'effet et le résumé des résultats; disponible au *cuaj.ca*). En raison du manque important de données, d'autres études avec des groupes témoins convenables devront être menées pour mieux évaluer le rôle de la correction de la varicocèle dans ce groupe.

Chez les hommes atteints d'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire, l'hormonothérapie néoadjuvante améliore-t-elle les taux de naissances vivantes après FIV/ICSI par rapport à une prise en charge conservatrice?

Sur la base des données probantes publiées, le groupe d'expert e s **recommande de façon conditionnelle de procéder directement au prélèvement microchirurgical de spermatozoïdes** dans le cadre d'une hormonothérapie néoadjuvante, dans le seul but d'améliorer les résultats en matière de fertilité, tels que le taux de naissances vivantes. Cette recommandation doit être considérée comme un principe directeur général, où certains facteurs liés au patient et au couple peuvent favoriser l'approche de l'hormonothérapie néoadjuvante avant la tentative de prélèvement de spermatozoïdes. Les patients atteints d'hypogonadisme symptomatique peuvent toujours bénéficier de thérapies adjuvantes, telles que les SERM et les inhibiteurs de l'aromatase, et de la prise de gonadotrophines, telles que l'hCG. L'annexe 11 (disponible au *cuaj.ca*) résume de manière transparente les jugements sommaires du groupe d'expert e s concernant les éléments qui sous-tendent la prise de décision clinique en lien avec cette question, à savoir : les effets désirables, les effets indésirables, l'équilibre entre ces effets, la certitude des estimations de l'effet, la rentabilité, l'équité, les ressources nécessaires, les valeurs et les préférences des patients, la faisabilité et l'acceptabilité⁵.

Le groupe d'expert e s a examiné les études tirées de la récente méta-analyse de Tharakan et al.⁸⁸ comprenant trois études sur les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes⁸⁹⁻⁹¹ et 12 études évaluant les taux d'extraction de spermatozoïdes⁸⁹⁻⁹⁹. Il convient de noter la vaste hétérogénéité des schémas thérapeutiques utilisés; des analyses de sensibilité pour des schémas particuliers sont incluses dans les annexes 13, 14 et 15 (disponibles au *cuaj.ca*). Les populations de patients étaient également très hétérogènes, comptant des

patients atteints du syndrome de Klinefelter et d'ANO idiopathique, des cas ayant subi une micro-TESE primaire et d'autres, une micro-TESE de rattrapage. En ce qui concerne le principal critère d'évaluation, le RR du taux de naissances vivantes chez les hommes traités par hormonothérapie néoadjuvante était de 0,75 (IC à 95 % : 0,52 à 1,08) par rapport aux hommes qui n'avaient pas reçu de traitement. Quant aux critères d'évaluation secondaires, le RR associé au taux de grossesses cliniques était de 0,94 (IC à 95 % : 0,57 à 1,53) chez les hommes traités par hormonothérapie néoadjuvante par rapport aux hommes qui n'avaient pas reçu de traitement, et le RR associé aux taux de prélèvements chirurgicaux de spermatozoïdes était de 1,40 (IC à 95 % : 1,01 à 1,93) chez les hommes traités par hormonothérapie néoadjuvante par rapport aux hommes qui n'avaient pas reçu de traitement (voir les annexes 12, 13, 14, 15 pour le résumé de la littérature, l'ampleur de l'effet et le résumé des résultats; disponible au *cuaj.ca*). Par conséquent, il ressort que les sous-populations peuvent retirer un bienfait potentiel à mesure que des données supplémentaires de meilleure qualité sont générées et prises en compte. Cela dit, à l'heure actuelle, les populations de patients et les stratégies hormonales néoadjuvantes demeurent mal comprises quand il s'agit d'appuyer l'utilisation généralisée d'hormones néoadjuvantes chez tous les hommes atteints d'ANO.

Azoospermie post-testiculaire (selon l'opinion des expert-e-s)

La prise en charge de l'azoospermie post-testiculaire peut se faire par une reconstruction/correction chirurgicale appropriée, des traitements médicamenteux (absence d'éjaculation), ou par le prélèvement de spermatozoïdes et les techniques de procréation assistée.

Azoospermie obstructive

L'**obstruction épидидymaire** peut être corrigée avec succès par microchirurgie et permettra le transport de spermatozoïdes mobiles dans le sperme dans 48 à 84 % des cas¹⁰⁰, ce qui favorisera une grossesse naturelle dans environ 20 à 50 % des cas¹⁰¹. Diverses techniques chirurgicales ont été décrites pour la VE, la vasoépididymostomie longitudinale avec intussusception étant largement citée avec des taux de réussite respectables^{100,102}, la technique microchirurgicale privilégiée par le ou la chirurgien ne convenant aussi tout à fait. Un microscope chirurgical doit être utilisé pour toutes les interventions de reconstruction épидидymaire. Les patients doivent avoir la possibilité de cryoconserver leurs spermatozoïdes au moment de l'intervention, étant donné que chez un nombre non négligeable de

patients subissant une reconstruction épидидymaire, l'éjaculat après l'intervention ne contiendra toujours pas de spermatozoïdes mobiles. Les patients peuvent également se voir offrir la possibilité de cryoconserver des spermatozoïdes après une reconstruction épидидymaire réussie (présence de spermatozoïdes dans l'éjaculat après l'opération), en cas de défaillance tardive de l'anastomose.

L'obstruction des canaux déférents dans le scrotum, le canal inguinal ou au niveau intra-abdominal peut être corrigée avec succès par microchirurgie afin de permettre le transport des spermatozoïdes mobiles dans le sperme et de favoriser une grossesse naturelle. Il existe de nombreuses techniques offrant des résultats satisfaisants. Il est recommandé de réaliser des anastomoses multicouches à l'aide d'un microscope chirurgical. Les taux de perméabilité varient de 70 à 99,5 %^{101,103}, les taux les plus élevés étant obtenus avec les techniques multicouches à micropoints¹⁰⁴.

Les inversions de vasectomie peuvent être effectuées par des chirurgiens qui possèdent l'expertise clinique et microchirurgicale, et qui disposent d'un microscope chirurgical, et de l'équipement et l'environnement nécessaires pour effectuer une vasovasotomie ou une VE au moment de la reconstruction. Il ne faut pas proposer systématiquement une inversion de vasectomie si le ou la chirurgien ne n'est pas en mesure de réaliser une VE de manière adéquate, car on estime que 13 à 60 % des cas d'inversion de vasectomie nécessitent au moins une VE unilatérale¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, y compris jusqu'à 20 % dans un intervalle d'obstruction de 0 à 3 ans¹⁰⁶, et qu'aucun test diagnostique préopératoire définitif ne permet de déterminer la présence d'une obstruction épидидymaire. Pour déterminer le type de reconstruction requis — canal déférent ou épидидyme — le liquide présent dans le canal déférent doit être évalué au microscope au moment de la reconstruction. Les patients qui souhaitent subir une inversion de vasectomie doivent être informés que le prélèvement de spermatozoïdes et la FIV/ICSI constituent une autre option viable pour les couples qui souhaitent concevoir, ou qu'il est possible d'effectuer un prélèvement de spermatozoïdes en même temps que l'inversion de la vasectomie.

L'obstruction du canal éjaculateur peut être traitée avec succès par TURED. Cette intervention permet d'améliorer les paramètres du sperme chez 59 % des patients atteints d'une obstruction complète et 94 % de ceux atteints d'une obstruction partielle, ce qui se traduit par des taux de grossesses spontanées de 12,5 à 31 %. La meilleure façon d'effectuer une TURED est par échoguidage intraopératoire en temps réel pour dégager avec précision tout kyste du canal éjaculateur.

Il est important de fournir un counseling préopératoire sur les complications chirurgicales potentielles et les risques de réapparition postopératoire d'une sténose¹⁰⁹.

Problèmes d'éjaculation

L'absence d'émission peut être corrigée par EEJ chez presque tous les hommes afin d'obtenir une expulsion de sperme.

L'éjaculation rétrograde peut être traitée par l'utilisation de sympathomimétiques oraux, tels que la pseudoéphédrine à raison de 60 à 120 mg avant l'éjaculation. Dans les cas réfractaires, un échantillon d'urine peut être analysé dans le but d'évaluer la nécessité de recourir à des techniques de procréation assistée. L'alcalinisation de l'urine à l'aide de NaHCO₃ doit être effectuée avant la collecte de l'échantillon pour exploration d'une éjaculation rétrograde afin d'optimiser la qualité du sperme.

L'anéjaculation peut être prise en charge par la modification de tout facteur réversible (p. ex. l'arrêt d'un traitement par ISRS) ou par l'éducation et le counseling psychosexuels, le cas échéant. Il existe peu de données sur l'utilisation de médicaments hors indication, comme la cabergoline¹¹⁰. Dans les cas réfractaires, les spermatozoïdes peuvent être prélevés par EEJ ou directement dans le testicule ou l'épididyme.

En cas de lésions de la moelle épinière, la stimulation du pénis par vibration peut réussir à provoquer l'éjaculation antérograde chez 86 % des hommes dont la lésion est située au niveau T10 ou rostral, et chez 17 % des hommes dont la lésion est au niveau T10 ou caudal¹¹¹. Dans les cas réfractaires, on peut envisager l'EEJ, qui provoque l'éjaculation chez 97 % des hommes¹¹¹. Il est important de surveiller l'apparition d'une dysréflexie autonome et d'être prêt à la prendre en charge chez les hommes atteints de lésions de la moelle épinière traités par stimulation du pénis par vibration ou par EEJ.

Prélèvement de spermatozoïdes en cas d'azoospermie post-testiculaire

Le sperme peut être prélevé dans l'épididyme par voie percutanée (PESA) ou microchirurgicale (MESA). Les spermatozoïdes peuvent également être prélevés directement dans le testicule par voie percutanée (TESA) ou par une petite incision (TESE). Pour obtenir une grossesse, il faut jumeler le prélèvement de spermatozoïdes par ces techniques à une FIV/ICSI. La PESA, la TESE ou la TESA peuvent être réalisées en ambulatoire. Bien que la MESA permette d'extraire une plus grande quantité de spermatozoïdes, elle nécessite un microscope chirurgical généralement associé à une sédation ou à une anesthésie générale et est plus coûteuse. La pratique courante chez les praticiens canadiens ne s

est de proposer la PESA, la TESA ou la TESE pour limiter les coûts; cependant, chacune des méthodes de prélèvement de spermatozoïdes susmentionnées convient dans cette population¹¹².

PRIORITÉS FUTURES DE LA RECHERCHE

L'azoospermie reste un domaine important de la reproduction masculine qui a été très mal desservi en matière de recherche. Le Comité a repéré plusieurs domaines de recherche clinique, translationnelle et fondamentale à considérer comme prioritaires à l'avenir.

Clinique

Presque toutes les données cliniques proviennent de séries de cas rétrospectives et, dans de rares circonstances, de séries prospectives ou d'essais cliniques. Des essais cliniques prospectifs, multicentriques et avec répartition aléatoire permettraient d'élever le niveau de preuves pour l'évaluation et la prise en charge de l'azoospermie. Chez les hommes atteints d'ANO, l'impact de la correction de la varicocèle sur l'extraction de spermatozoïdes, le taux de grossesses cliniques et le taux de naissances vivantes n'a pas encore été définitivement établi. L'utilisation d'un traitement néoadjuvant, y compris SERM, gonadotrophines, inhibiteurs de l'aromatase et autres stratégies, chez les hommes atteints d'ANO secondaire à une insuffisance testiculaire suscite l'intérêt et nécessite une évaluation plus approfondie. De plus, une recherche basée sur les valeurs des patients atteints d'ANO et de leurs partenaires est nécessaire pour mieux comprendre le point de vue des patients sur les voies de traitement et leur impact multidimensionnel.

Translationnel

Il est intéressant de trouver des biomarqueurs et des tests diagnostiques fiables pour prédire la réussite du prélèvement de spermatozoïdes chez les hommes atteints d'ANO. Les technologies permettant de trouver de rares spermatozoïdes chez les patients atteints d'ANO seraient utiles au domaine de la reproduction masculine. Les approches médicales ou régénératives visant à stimuler la production de spermatozoïdes chez les patients atteints d'ANO constituent un enjeu épineux.

Science fondamentale

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'ANO échappe toujours aux scientifiques et aux cliniciens. Par ailleurs, la tenue d'études bien caractérisées évaluant la pathogenèse et les mécanismes biologiques génomiques et moléculaires contribuant

à l'ANO contribueraient grandement au domaine de la médecine de la reproduction. Ces connaissances pourraient conduire à des interventions efficaces pour rétablir la spermatogenèse, en particulier chez les hommes présentant un arrêt de maturation et des anomalies repérables et potentiellement traitables affectant le développement des spermatozoïdes. De même, l'élaboration de stratégies régénératives favorisant la spermatogenèse et la spermiogenèse *in vivo* ou *in vitro* serait très utile au développement de futures interventions thérapeutiques.

CONFLITS D'INTÉRÊTS : Le Dr Flannigan a été membre de conseils consultatifs pour Acerus, a reçu des honoraires de conférencier de la part de Boston Scientific et de Paladin et a reçu un produit de Theralogix pour un essai clinique évaluant l'impact des suppléments antioxydants sur la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes. Le Dr Patel a été consultant pour Boston Scientific et Nestlé Health et a reçu des honoraires de Paladin. Le Dr Mak a été membre de conseils consultatifs pour Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Sanofi et TerSera, et a été conférencier pour AbbVie, Amgen, Astellas, Duchesnay, Ferring, Janssen, Sanofi et TerSera. Le Dr Fischer détient des actions de J&J. Le Dr Chow a participé à une séance de formation pour conférenciers pour Astellas. Le Dr Wu a été membre d'un conseil consultatif pour TerSera (Zoladex) et a donné des conférences appuyées par Astellas et Pfizer. Les autres auteurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers en lien avec le présent guide.

RÉFÉRENCES

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347AD>
- Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well-informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016;353:i2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>
- Schlegel PN, Sigman M, Collura B et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part 1. *Fertil Steril* 2021;115:54-61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.015>
- Jarvi K, Lo K, Grober E et al. The workup and management of azoospermic males. *Can Urol Assoc J* 2015;9:229-35. <https://doi.org/10.5489/cuaj.3209>
- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:158-72. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>
- Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:173-83. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>
- Thoma ME, McLain AC, Louis JF et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril* 2013;99:1324-31e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>
- de Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997;349:787-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08341-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08341-9)
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433>
- Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological A, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2006;86:S202-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.029>
- World Health Organization. Manual: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. July 27, 2021, pages 35-6. À l'adresse <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>.
- Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril* 2006;86:516-23. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.129>
- Fedder J, Cruger D, Oestergaard B et al. Etiology of azoospermia in 100 consecutive non-vasectomized men. *Fertil Steril* 2004;82:1463-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.035>

15. Matsumiya K, Namiki M, Takahara S *et al.* Clinical study of azoospermia. *Int J Androl* 1994;17:140-2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1994.tb01233.x>
16. Jarow JP, Espeland MA, Lipschutz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989;142:62-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38662-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38662-7)
17. Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68Suppl1:81-8. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)09)
18. Otani T. Clinical review of ejaculatory dysfunction. *Reprod Med Biol* 2019;18:331-43. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12289>
19. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H *et al.* Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11Suppl4:1-24; discussion 25-6. https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl_4.1
20. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;44:26-37. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002>
21. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16:14. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0330-5>
22. Yuen W, Golin AP, Flannigan R *et al.* Histology and sperm retrieval among men with Y chromosome microdeletions. *Transl Androl Urol* 2021;10:1442-56. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.03.35>
23. Casals T, Bossas L, Ruiz-Romero J *et al.* Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of the vas deferens: In 50% of cases only one CFTR allele could be detected. *Hum Genet* 1995;95:205-11. <https://doi.org/10.1007/BF00209403>
24. Chillon M, Casals T, Mercier B *et al.* Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995;332:1475-80. <https://doi.org/10.1056/NEJM199506013322204>
25. Jarvi K, McCallum S, Zielenki J *et al.* Heterogeneity of reproductive tract abnormalities in men with absence of the vas deferens: Role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *Fertil Steril* 1998;70:724-8. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00247-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00247-7)
26. Jhaveri KS, Mazrani W, Chawla TP *et al.* The role of cross-sectional imaging in male infertility: A pictorial review. *Can Assoc Radiol J* 2010;61:144-55. <https://doi.org/10.1016/j.caq.2010.01.002>
27. Kherraf ZE, Cazin C, Bouker A *et al.* Whole-exome sequencing improves the diagnosis and care of men with non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet* 2022;109:508-17. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.01.011>
28. Nagirnaja L, Morup N, Nielsen JE *et al.* Variant PNLDC1, defective piRNA processing, and azoospermia. *N Engl J Med* 2021;385:707-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028973>
29. Alfano M, Ventimiglia E, Locatelli I *et al.* Anti-Mullerian hormone-to-testosterone ratio is predictive of positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia. *Sci Rep* 2017;7:17638. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17420-z>
30. Ballestra JL, Balasch J, Calafell JM *et al.* Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15:1734-8. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1734>
31. Vermaeve V, Tournaye H, Schiettecatte J *et al.* Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17:971-6. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.971>
32. Zarezadeh R, Fattahi A, Nikanfar S *et al.* Hormonal markers as non-invasive predictors of sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:2049-59. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02176-3>
33. Fenichel P, Rey R, Poggiali S *et al.* Anti-Mullerian hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14:2020-4. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.8.2020>
34. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68Suppl 1:75-9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)08)
35. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2000;161:73-88. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00227-0](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00227-0)
36. Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:731-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03746.x>
37. Flannigan R, Bach PV, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol* 2017;6:745-52. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.07.07>
38. Devroey P, Liu J, Nagy Z *et al.* Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10:1457-60. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/10.6.1457>
39. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: Correlation to biopsy and results of organ «mapping» for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997;49:743-8. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00154-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00154-4)
40. Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: Sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 1998;4:439. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.4.439>
41. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM *et al.* Sperm retrieval rates by micro-TESE vs. conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia – the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update* 2020;26:603-5. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa006>
42. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R *et al.* Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for non-obstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;104:1099-103e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136>
43. Achermann APP, Pereira TA, Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: Summary of current literature. *Int Urol Nephrol* 2021;53(11):2193-2210. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02979-4>
44. Esteves SC, Agarwal A. Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: Case series and systematic review. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68Suppl1:141-50. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)16](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)16)
45. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F *et al.* Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:265-75. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx008>
46. Friedler S, Raziel A, Soffer Y *et al.* Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia—a comparative study. *Fertil Steril* 1997;68:892-7. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00358-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00358-0)
47. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R *et al.* Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14:1794-801. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1794>
48. Habermann H, Seo R, Cieslak J *et al.* In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 2000;73:955-60. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00416-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00416-7)
49. Friedler S, Raziel A, Strassburger D *et al.* Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: A comparative study. *Hum Reprod* 2002;17:3114-21. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.12.3114>
50. Sousa M, Cremades N, Silva J *et al.* Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. *Hum Reprod* 2002;17:1800-10. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.7.1800>
51. Wu B, Wong D, Lu S *et al.* Optimal use of fresh and frozen-thawed testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients. *J Assist Reprod Genet* 2005;22:389-94. <https://doi.org/10.1007/s10815-005-7481-y>
52. Hauser R, Yogev L, Amit A *et al.* Severe hypospermatogenesis in cases of non-obstructive azoospermia: Should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? *J Androl* 2005;26:772-8. <https://doi.org/10.2164/jandrol.05044>
53. Konc J, Kanyo K, Cseh S. The effect of condition/state of testicular spermatozoa injected to the outcome of TESE-ICSI-ET cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.06.004>
54. Akarsu C, Caglar G, Vicdan K *et al.* Pregnancies achieved by testicular sperm recovery in male hypogonadotropic hypogonadism with persistent azoospermia. *Reprod Biomed Online* 2009;18:455-9. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60119-8](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60119-8)
55. Karacan M, Alwaeely F, Erkan S *et al.* Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril* 2013;100:975-80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.031>
56. Abdel Raheem A, Rushwan N, Garaffa G *et al.* Factors influencing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome in men with azoospermia. *BJU Int* 2013;112:258-64. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11714.x>
57. Tavukcuoglu S, Al-Azawi T, Al-Hasani S *et al.* Using fresh and frozen testicular sperm samples in couples undergoing ICSI-microTESE treatment. *J Reprod Infertil* 2013;14:79-84.
58. Madureira C, Cunha M, Sousa M *et al.* Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology* 2014;2:623-31. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00231.x>
59. Park YS, Lee SH, Lim CK *et al.* Effect of testicular spermatozoa on embryo quality and pregnancy in patients with non-obstructive azoospermia. *Syst Biol Reprod Med* 2015;61:300-6. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1056885>
60. Schachter-Safrai N, Karavani G, Levitas E *et al.* Does cryopreservation of sperm affect fertilization in non-obstructive azoospermia or cryptozoospermia? *Fertil Steril* 2017;107:1148-52. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.009>
61. Okuyama N, Obata R, Oka N *et al.* Long-term clinical outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for infertile men. *Reprod Med Biol* 2018;17:82-8. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12073>

62. Falah K. Intracytoplasmic sperm injection with fresh versus cryopreserved testicular sperm in azoospermic patients. *Middle East Fertil Soc J* 2020;24:2352. <https://doi.org/10.1186/s43043-019-0010-1>
63. Zhang HL, Mao JM, Liu DF et al. Clinical outcomes of microdissection testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection with fresh or cryopreserved sperm in patients with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl* 2021;23:211-4. https://doi.org/10.4103/aja.aja_38_20
64. Barros P, Cunha M, Barros A et al. Clinical outcomes of 77 TESE treatment cycles in non-mosaic Klinefelter syndrome patients. *JBRA Assist Reprod* 2022;26:412-21. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210081>
65. Kalsi J, Thum MY, Muneeb A et al. Analysis of the outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh or frozen sperm. *BJU Int* 2011;107:1124-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09545.x>
66. Kavoussi PK, West BT, Chen SH et al. A comprehensive assessment of predictors of fertility outcomes in men with non-obstructive azoospermia undergoing microdissection testicular sperm extraction. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;18:90. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00646-4>
67. Verheyen G, Vernaev V, Van Landuyt L et al. Should diagnostic testicular sperm retrieval followed by cryopreservation for later ICSI be the procedure of choice for all patients with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* 2004;19:2822-30. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh490>
68. Zhang Z, Jing J, Luo L et al. ICSI outcomes of fresh or cryopreserved spermatozoa from micro-TESE in patients with non-obstructive azoospermia: CONSORT. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25021. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025021>
69. Yapeng Wang DL, Xuilian Ren et al. Fresh gametes might get better clinical results than cryopreserved sperm or oocytes for non-obstructive azoospermia patients underwent micro-TESE. *Clin Experiment Obstet Gynecol* 2022;49:128-33. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4906128>
70. Amer M, Fakhry E. Fresh vs. frozen testicular sperm for assisted reproductive technology in patients with non-obstructive azoospermia: A systematic review. *Arab J Urol* 2021;19:247-54. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1932303>
71. Wong J, Sparanese S, Witherspoon L et al. Patient and practitioner expectations for treatment of non-obstructive azoospermia. *Can Urol Assoc J* 2023;17:64-8. <https://doi.org/10.5489/auaj.8027>
72. Zampieri N, Bosaro L, Costantini C et al. Relationship between testicular sperm extraction and varicocele treatment in patients with varicocele and nonobstructive azoospermia. *Urology* 2013;82:74-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.037>
73. Schlegel PN, Kaufmann J. Role of varicocele treatment in men with non-obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2004;81:1585-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.036>
74. Inci K, Hascicek M, Kara O et al. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with non-obstructive azoospermia and treated and untreated varicocele. *J Urol* 2009;182:1500-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.028>
75. Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;106:1338-43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1093>
76. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: Systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2016;18:246-53. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.169562>
77. Jensen S, Ko EY. Varicocele treatment in non-obstructive azoospermia: A systematic review. *Arab J Urol* 2021;19:221-6. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1956838>
78. Ghanem H, Anis T, El-Nashar A et al. Subinguinal microvaricocele treatment vs. retroperitoneal varicocele treatment: Comparative study of complications and surgical outcome. *Urology* 2004;64:1005-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.06.060>
79. Jungwirth A, Gogus C, Hauser G et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocele treatment in infertile men. *Andrologia* 2001;33:71-4. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0272.2001.00407.x>
80. Kumar R, Gupta NP. Subinguinal microsurgical varicocele treatment: Evaluation of the results. *Urol Int* 2003;71:368-72. <https://doi.org/10.1159/000074087>
81. Watanabe M, Nagai A, Kusumi N et al. Minimal invasiveness and effectiveness of subinguinal microscopic varicocele treatment: a comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. *Int J Urol* 2005;12:892-8. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01142.x>
82. Yavetz H, Levy R, Papo J et al. Efficacy of varicocele embolization vs. ligation of the left internal spermatic vein for improvement of sperm quality. *Int J Androl* 1992;15:338-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1992.tb01133.x>
83. Shlansky-Goldberg RD, VanArsdalen KN, Rutter CM et al. Percutaneous varicocele embolization vs. surgical ligation for the treatment of infertility: Changes in seminal parameters and pregnancy outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:759-67. [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(97\)70657-2](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(97)70657-2)
84. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM et al. Comparison of outcomes of different varicocele treatment techniques: Oinguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocele treatment: A randomized clinical trial. *Urology* 2007;69:417-20. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.057>
85. Orhan I, Onur R, Semercioz A et al. Comparison of two different microsurgical methods in the treatment of varicocele. *Arch Androl* 2005;51:213-20. <https://doi.org/10.1080/0148501050919648>
86. Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB et al. The effect of prior varicocele treatment in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: A retrospective pilot study. *Urology* 2010;75:83-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.09.023>
87. Kizilkan Y, Toksoz S, Turunc T et al. Parameters predicting sperm retrieval rates during microscopic testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia. *Andrologia* 2019;51:e13441. <https://doi.org/10.1111/and.13441>
88. Tharakan T, Corona G, Foran D et al. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2022;28:609-28. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac016>
89. Guo F, Fang A, Fan Y et al. Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients. *Fertil Steril* 2020;114:997-1005. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.043>
90. Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J et al. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *J Urol* 2012;188:532-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.04.002>
91. Umüt Gul TT. The effect of human chorionic gonadotropin treatment before testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *J Clin Anal Med* 2016;7:55-9.
92. Arunan Sujenthiran JT, Broussil P, Homa S et al. Hormone stimulation prior to micro-TESE improves success rates in Klinefelter syndrome patients. *J Urol* 2010;201:e679. <https://doi.org/10.1097/01JU.0000556297.34238.f0>
93. Hussein A, Ozgok Y, Ross L et al. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: A multicenter study. *BJU Int* 2013;111:E110-4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x>
94. Majzoub A, Arafa M, Al Said S et al. Outcome of testicular sperm extraction in non-mosaic Klinefelter syndrome patients: What is the best approach? *Andrologia* 2016;48:171-6. <https://doi.org/10.1111/and.12428>
95. Amer MK, Ahmed HEH, Gamal El Din SF et al. Evaluation of neoadjuvant gonadotropin administration with downregulation by testosterone prior to second time microsurgical testicular sperm extraction: A prospective case-control study. *Urologia* 2020;87:185-190. <https://doi.org/10.1177/0391560320913401>
96. Cacci A, Cito G, Russo GI et al. Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia before testicular sperm extraction. *Urologia* 2018;85:19-21. <https://doi.org/10.5301/uj.5000253>
97. Aydos K, Unlu C, Demirel LC et al. The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:54-8. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00412-8](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00412-8)
98. Shashwati Sen TEC, Su Ling Y, Zhang X et al. Effect of recombinant hCG pretreatment on surgical sperm retrieval rates in patients with non-obstructive azoospermia — an audit of our practice. *PCRS Abstracts* 2020;113:e22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.048>
99. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T et al. Human chorionic gonadotropin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2012;27:331-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/der404>
100. Farber NJ, Flannigan R, Li P et al. The kinetics of sperm return and late failure following vasovasostomy or vasoepididymostomy: A systematic review. *J Urol* 2019;201:241-50. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.092>
101. Wosnitzer MS, Goldstein M. Obstructive azoospermia. *Urol Clin North Am* 2014;41:83-95. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.013>
102. Chan PT, Li PS, Goldstein M. Microsurgical vasoepididymostomy: A prospective randomized study of 3 intussusception techniques in rats. *J Urol* 2003;169:1924-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000059360.97108.c4>
103. Crosnoe LE, Kim ED, Perkins AR et al. Angled vas cutter for vasovasostomy: Technique and results. *Fertil Steril* 2014;101:636-9e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.014>
104. Goldstein M, Li PS, Matthews GI. Microsurgical vasovasostomy: the microdot technique of precision suture placement. *J Urol* 1998;159:188-90. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64053-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64053-9)
105. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: A summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl* 2004;25:845-59. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb03150.x>

106. Mui P, Perkins A, Burrows PJ *et al.* The need for epididymovasostomy at vasectomy reversal plateaus in older vasectomies: A study of 1229 cases. *Andrology* 2014;2:25-9. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00143.x>
107. Parekattil SJ, Kuang W, Agarwal A *et al.* Model to predict if a vasoepididymostomy will be required for vasectomy reversal. *J Urol* 2005;173:1681-4. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000154608.08496.f2>
108. Grober ED, Tobe S. Microscopic evaluation of the vasal fluid for sperm at the time of vasectomy reversal: Do we really need to check? *Can Urol Assoc J* 2021;15:E397-9. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6980>
109. Avellino GJ, Lipshultz LJ, Sigman M *et al.* Transurethral resection of the ejaculatory ducts: Etiology of obstruction and surgical treatment options. *Fertil Steril* 2019;111:427-43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.001>
110. Hollander AB, Pastuszak AW, Hsieh TC *et al.* Cabergoline in the treatment of male orgasmic disorder — a retrospective pilot analysis. *Sex Med* 2016;4:e28-33. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2015.09.001>
111. Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V *et al.* Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: An 18-year single center experience. *J Urol* 2010;183:2304-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.02.018>
112. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011;37:570-83. <https://doi.org/10.1590/S1677-55382011000500002>

CORRESPONDANCE : Dr Ryan Flannigan, Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B., Canada; ryan.flannigan@ubc.ca