



POURQUOI DOIT-ON ALLER À LA BIOPSIE TESTICULAIRE ?

Drs Charlotte Methorst & Vincent Izard



La chirurgie évolue...

En 2023... malgré le NGS, l'imagerie, la biologie... on ne sait toujours pas ce qui se passe dans le testicule...

UNE GLANDE HÉTÉROGÈNE ?

Comparison of sperm retrieval rates

Study (year)	TESE conventionnelle	μ TESE	p
Schlegel (1999)			
Amer (2000)			
Okada (2002)			
Tsujimura (2002)			
Ramasamy (2005)			
Ghalayini (2011)			
Moyenne	33	54	S

mTESE ou cTESE

Méta-analyse de 2019: pas de différence significative

Update, Esteves

Taux de récupération de sperme (SRR)

49 % vs 35,8 % (RR 1,37; p = 0,0004)

SCO 36,1 % vs 13,3 % (RR 2,70 ; p < 0,0001)

Centres à haut volume

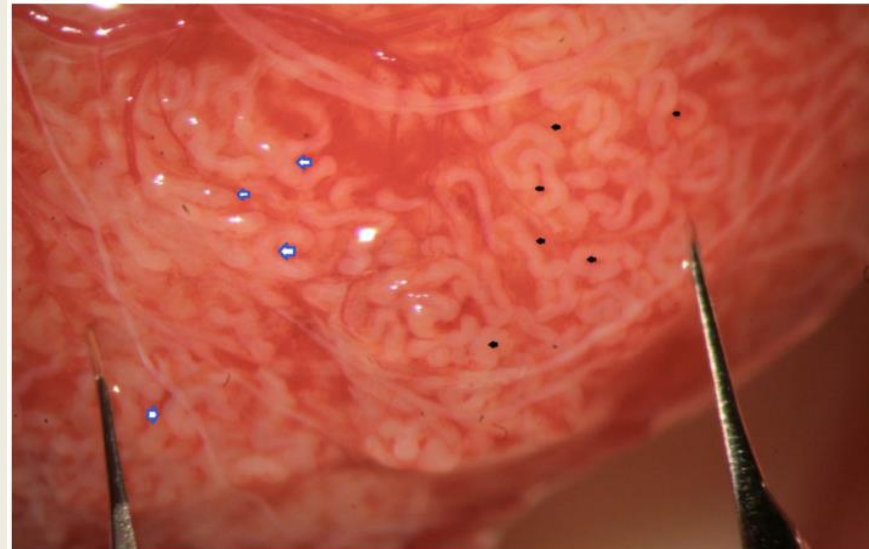
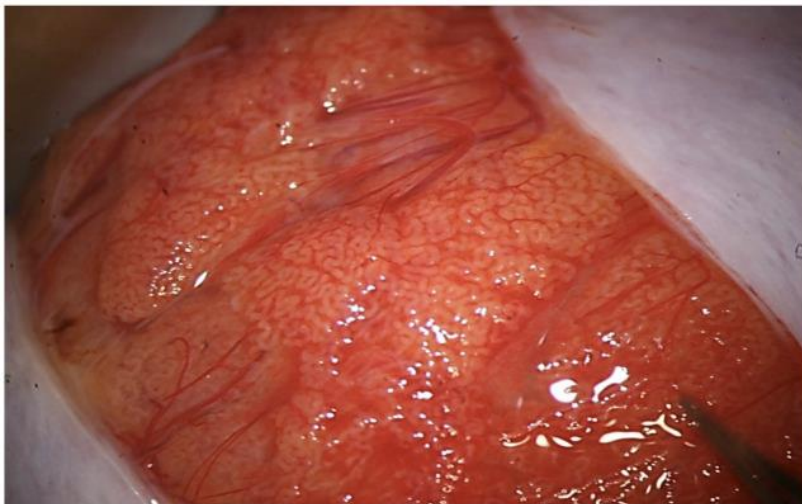
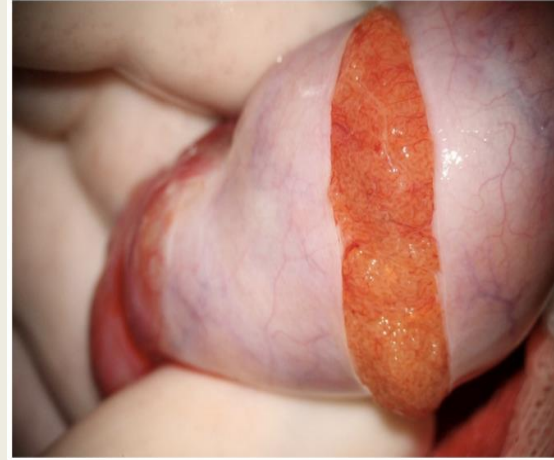
SSR augmente avec l'expérience

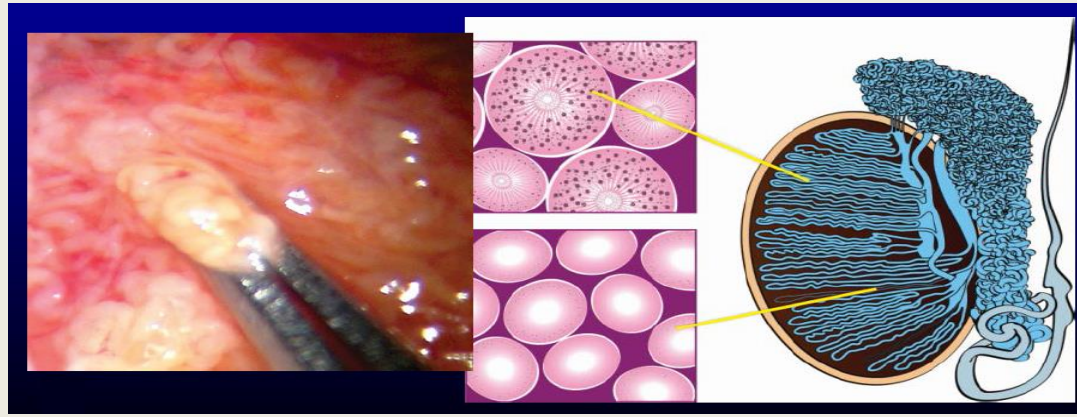
(seuils à 100 et 500)

	San Paolo Cohort	Procrea Cohort
Years	2004–2009	2015–2017
Number of patients	202	143
Overall sperm retrieval rate (SRR)	80/202 (39.6%)	79/143 (55.2%)
SRR per testis histology subcategories		
Sertoli cells only syndrome	28/125 (22.4%)	45/143 (31.5%)
Maturation arrest	6/16 (37.5%)	11/29 (37.9%)
Hypospermatogenesis	20/26 (76.9%)	27/28 (96.4%)
Focal Sertoli cells only syndrome	26/35 (74.2%)	9/9 (100%)
Hyalinosis	/	2/9 (22.2%)
Intraepithelial neoplasia	/	1/2 (50%)

grossissement 4–10×
surface testiculaire dépourvue de vaisseaux
sous-albuginés
incision équatoriale ou para-équatoriale
180 à 270° de la circonférence testiculaire

parenchyme testiculaire est observé à fort
grossissement (×36)





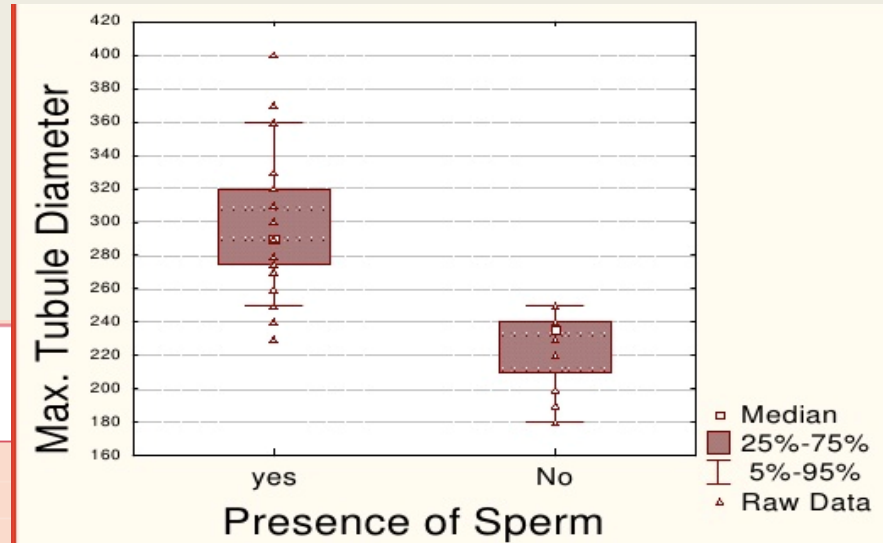
Identifier zones de production

AVANTAGES POTENTIELS MTESE

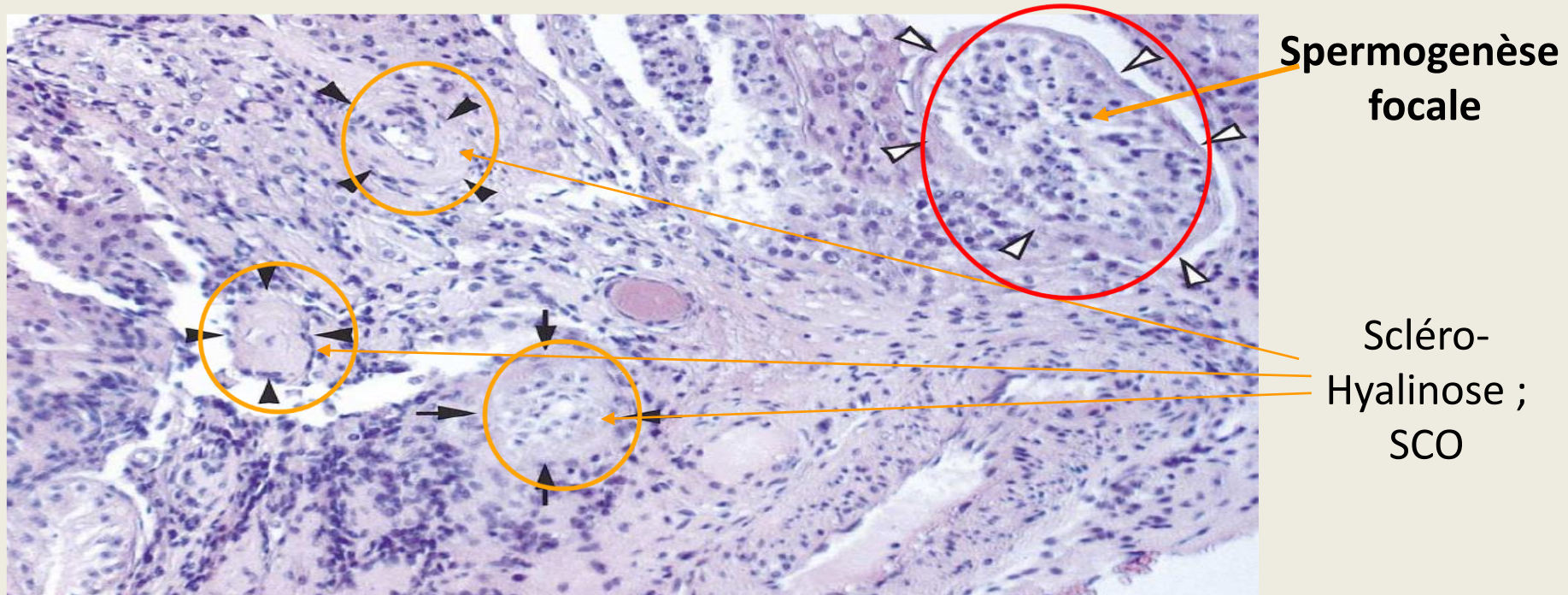
Size matters?

- Single tubule biopsy: a new objective microsurgical advancement for testicular sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia
- *Medhat Amer, M.D , Fertil and Steril*

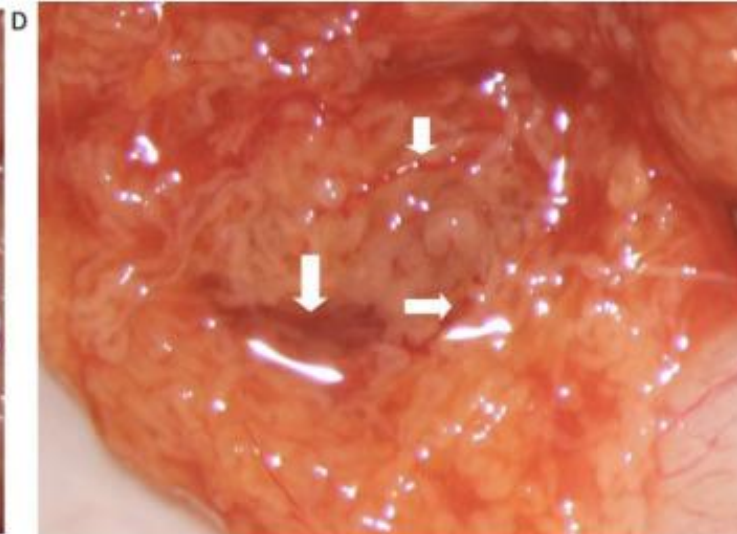
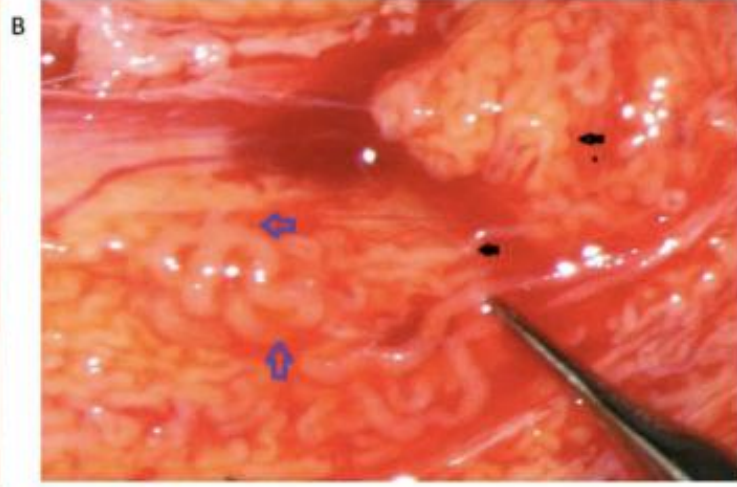
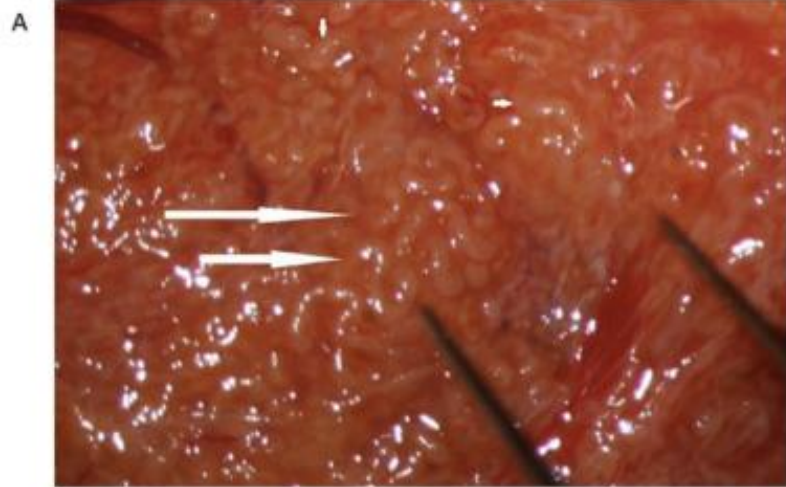
ST diameter (μm)	TESE outcome		Total
	Positive	Negative	
<150	18	44	62
150 to <200	29	59	88
200 to <300	42	53	95
≥ 300	16	3	19
Total	105	159	264

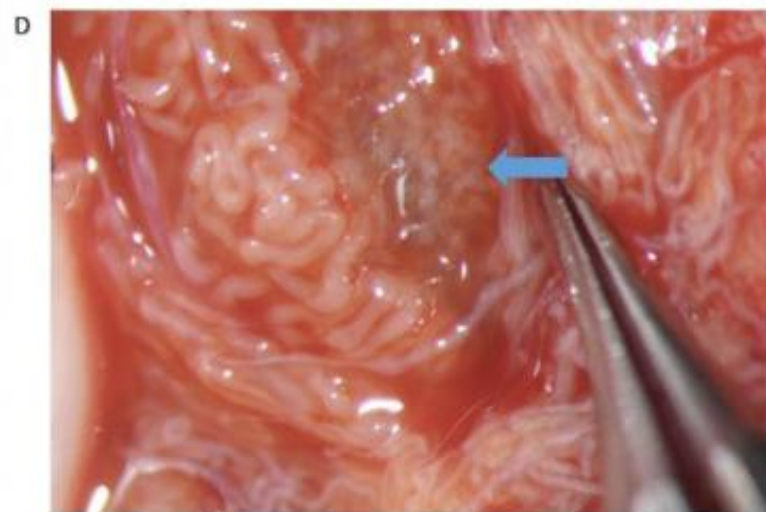
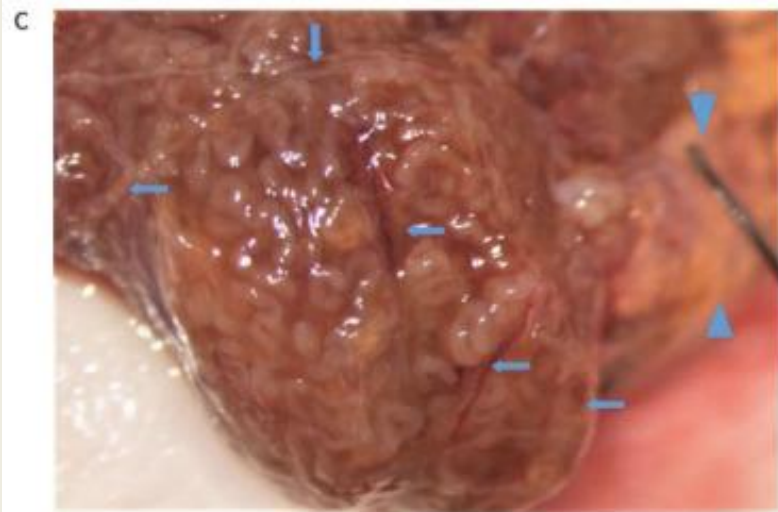
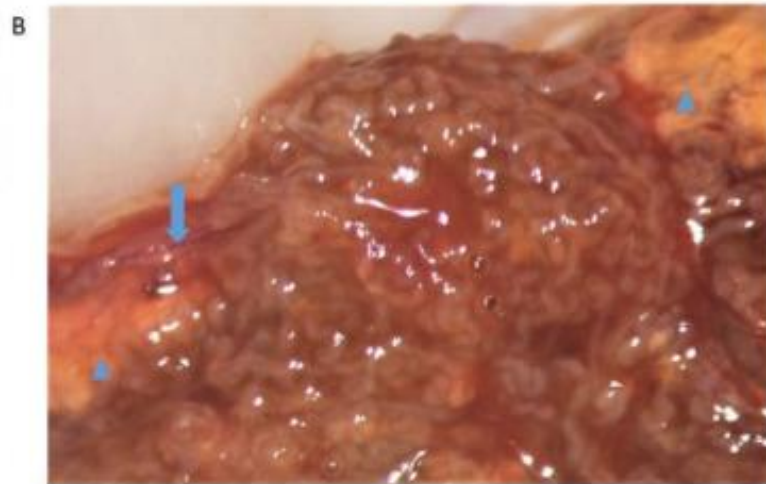
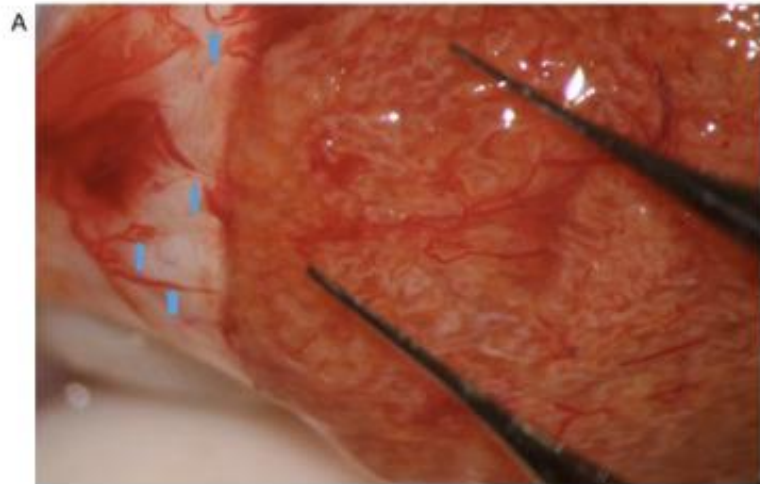


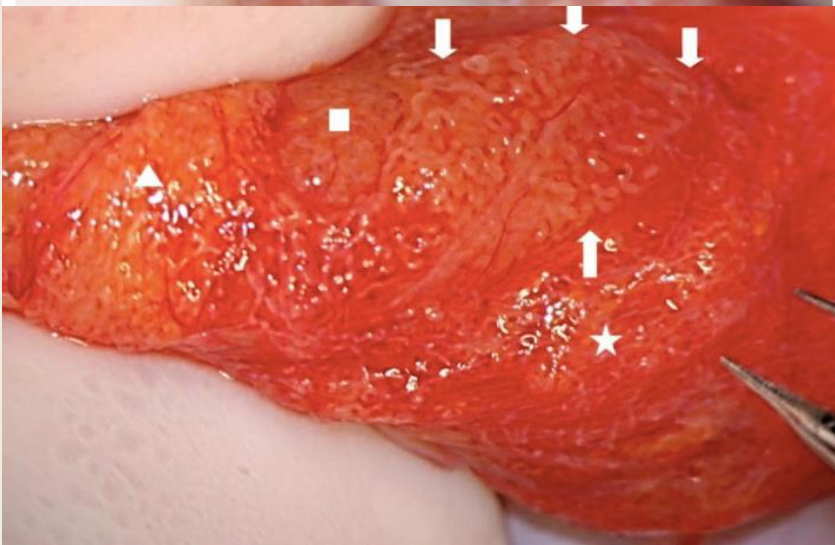
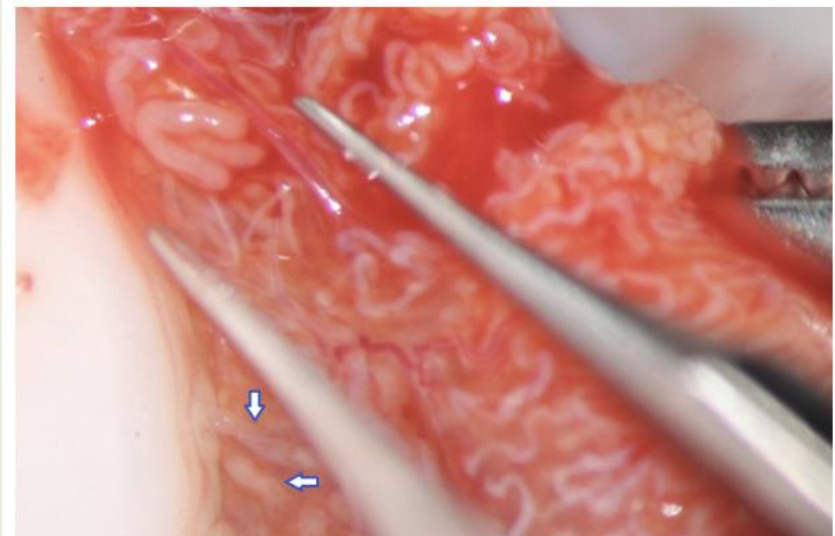
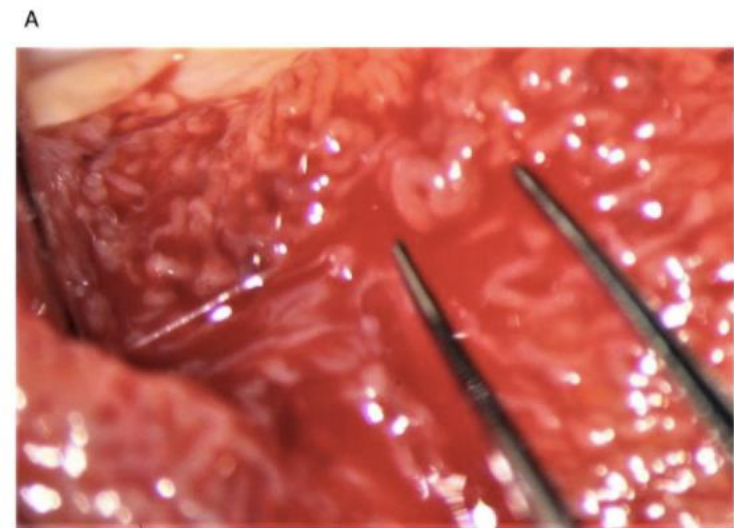
Spermatogénèse focale: [47,XXY]



Biopsie testiculaire dans le syndrome de Klinefelter à l'âge adulte.

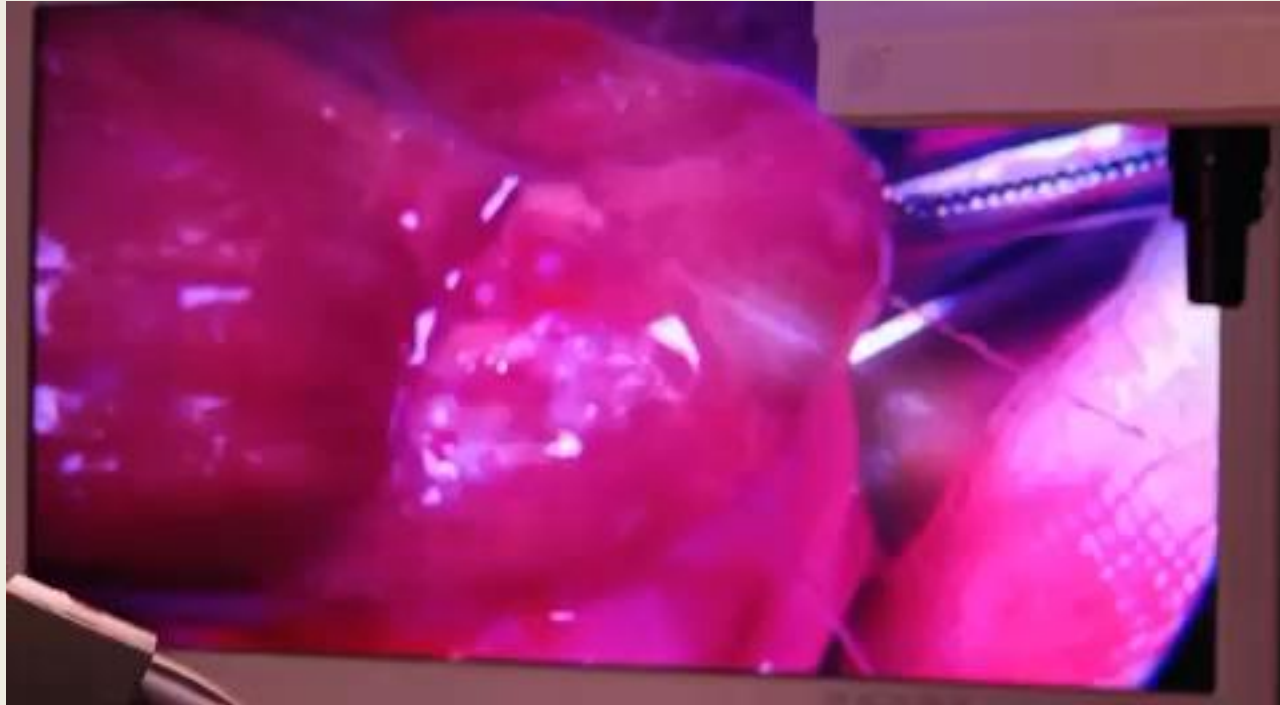






Albuginotomie méridienne
Kentaro Ichioka (Kyoto)

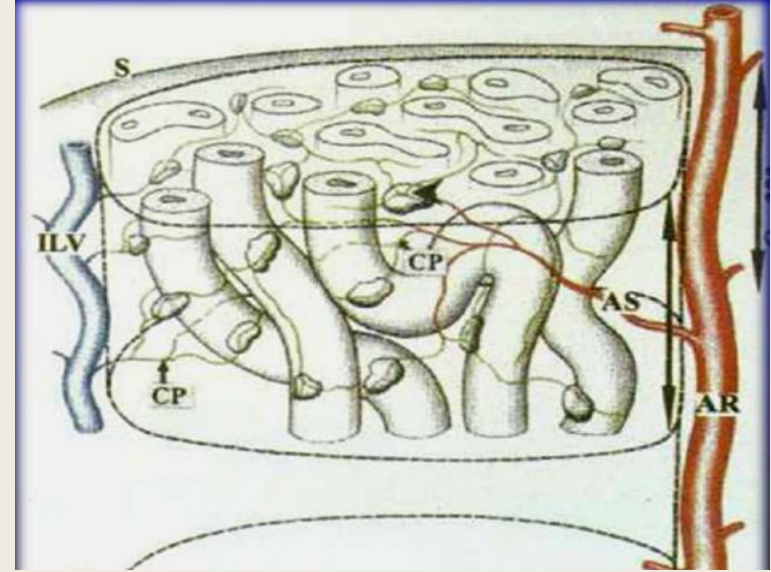
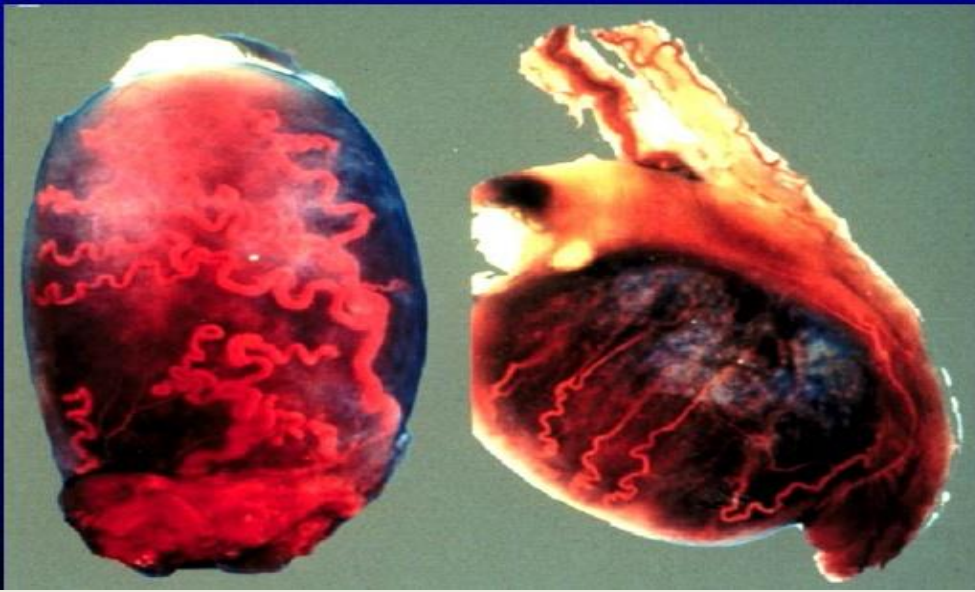






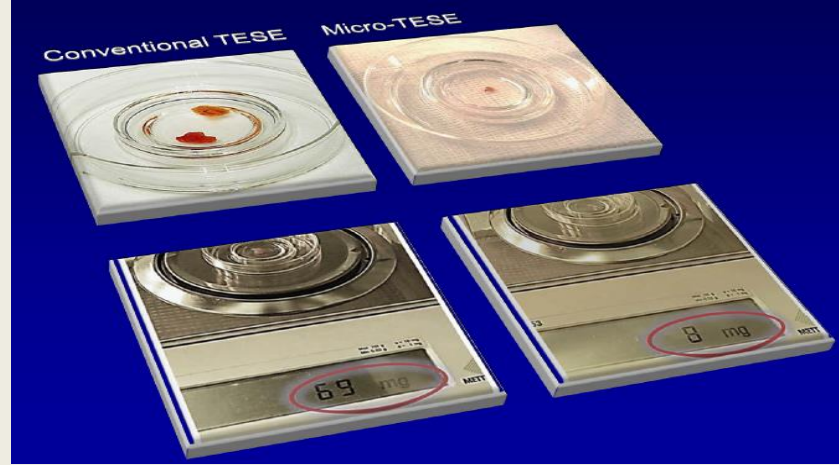
Peu de complications
organiques





Préserver vascularisation

AVANTAGES POTENTIELS MTESE

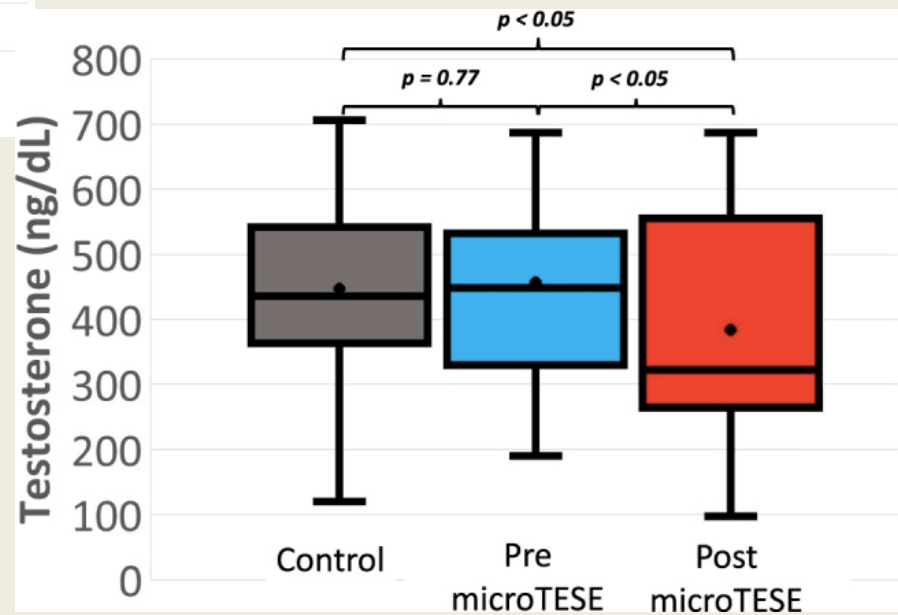
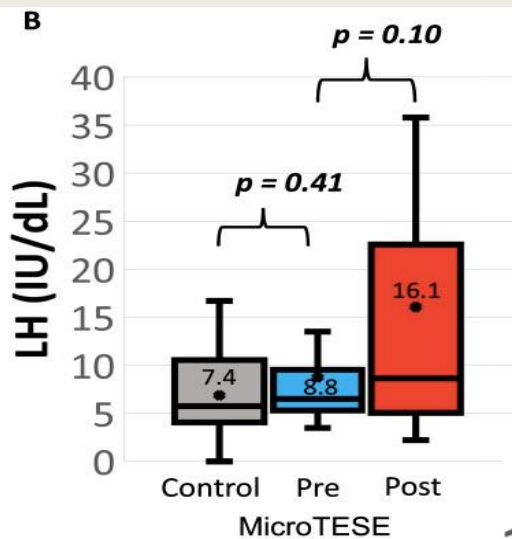
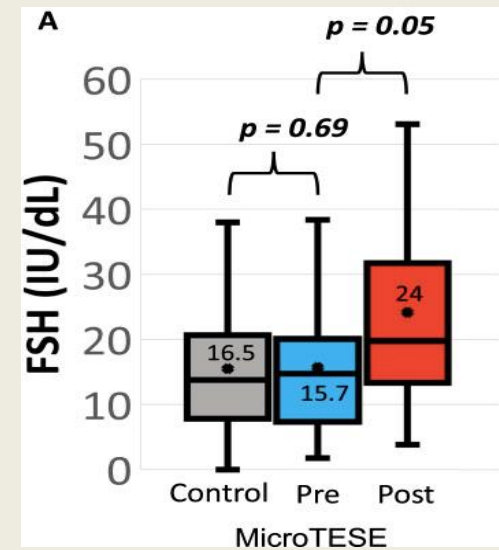


Préserver fonction endocrine

AVANTAGES POTENTIELS MTESE

- Volume biopsies

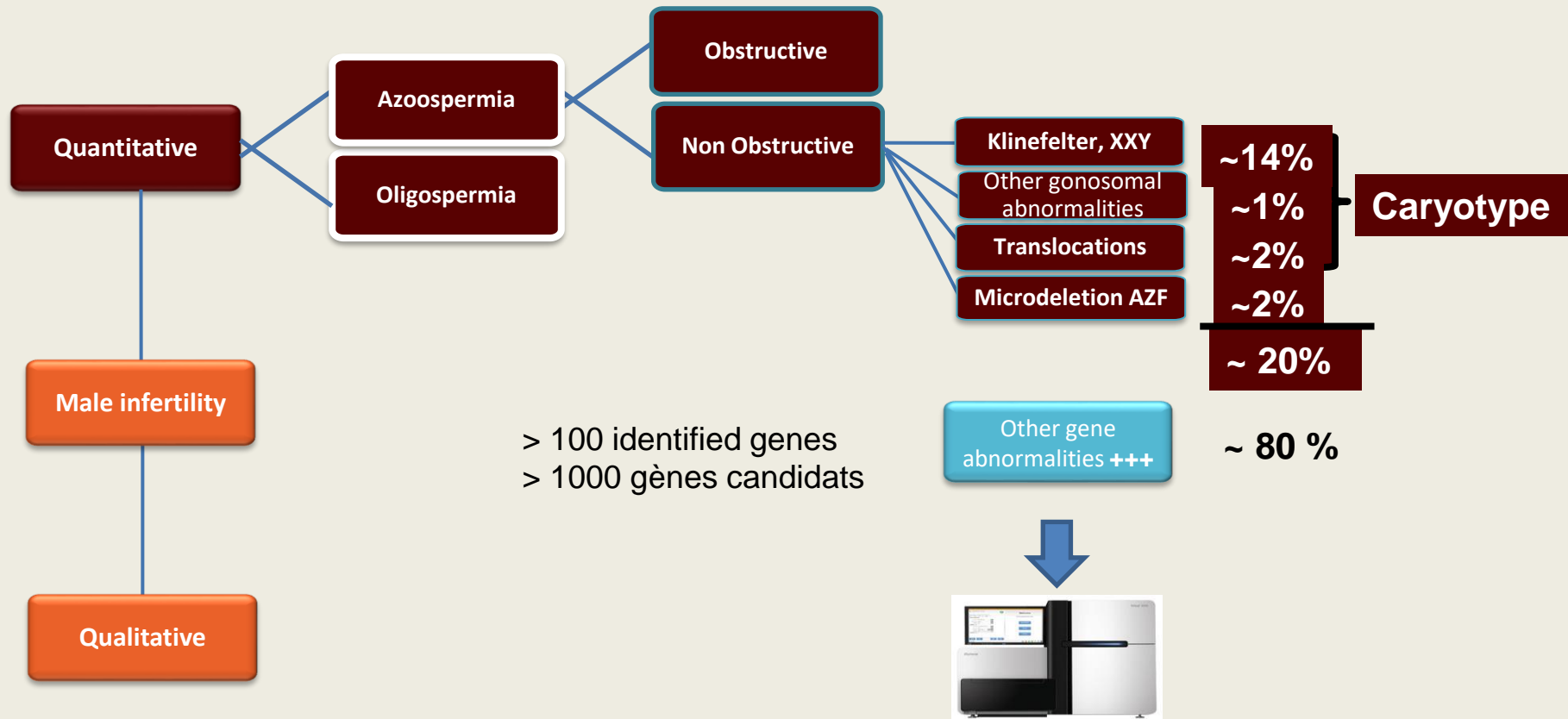
Approach	Open Large Single-Biopsy TESE	Micro- TESE	P- value
Success Rate	15/60 (25%)	27/60 (45%)	0.02
Tissue Removed (mg)	65 ± 25	8.9 ± 2.5	<0.01
HYPO	58 ± 12	4.2 ± 1.9	
MA	68 ± 17	10.1 ± 3.8	
SCO	51 ± 9	7.5 ± 3.7	



Testosterone levels among non-obstructive azoospermic patients 2 years after failed bilateral microdissection testicular sperm extraction: a nested case-cohort study

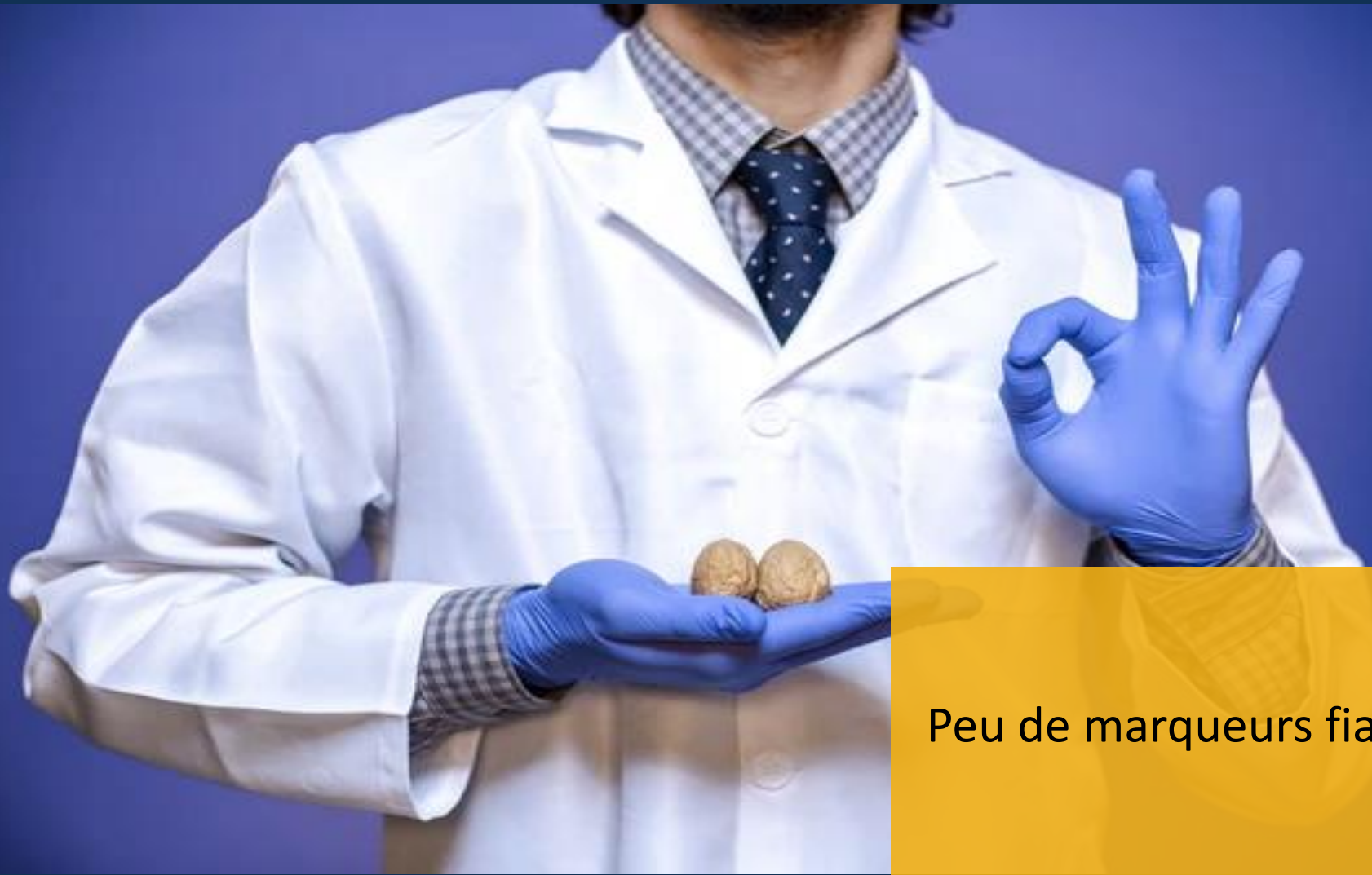
La génétique
n'a pas encore toutes les réponses...





> 100 identified genes
 > 1000 gènes candidats

Next generation sequencing (NGS)



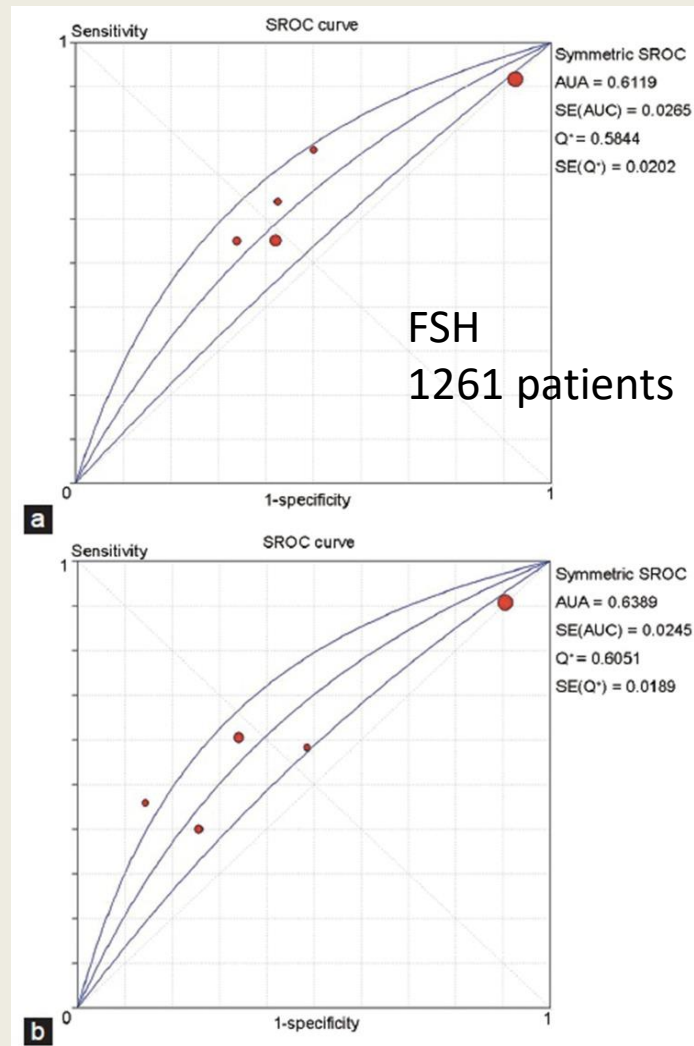
Peu de marqueurs fiables ?

Les niveaux préopératoires de **FSH** plasmatique sont peu ou pas prédictifs de la réussite de la récupération de sperme

Taux inversement proportionnel au nombre de cellules germinales dans le testicule
Non corrélé avec des stades plus avancés de la spermatogenèse
Ne peut pas juger la fonction d'une zone isolée dans un testicule.

Volume testiculaire = faible valeur prédictive
Plus lié à une altération plus grave de la spermatogenèse

Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis



HS ou focales:

Toutes les étapes de la spermatogenèse existent dans l'HS degré réduit.
SRR plus élevé

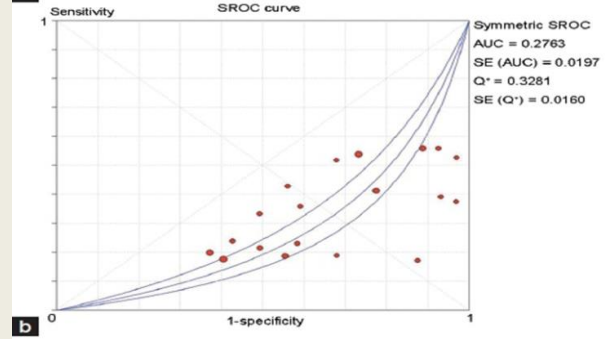
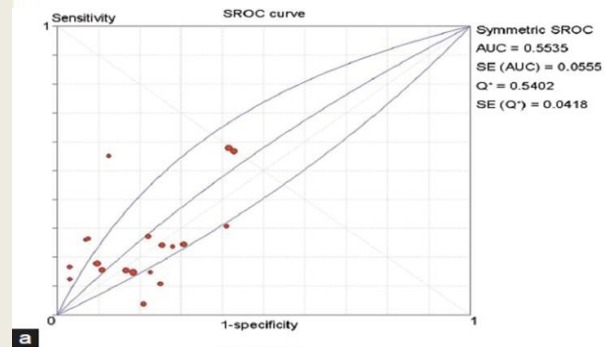
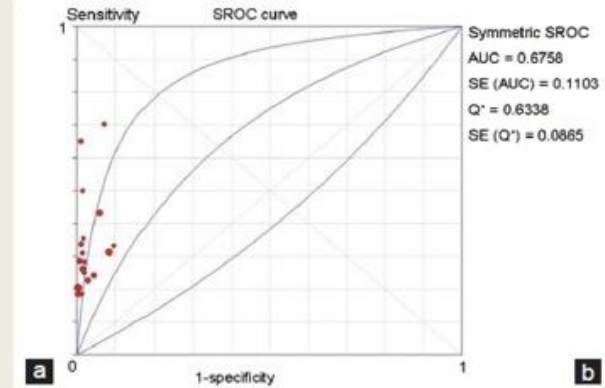
MA

arrêt à un stade particulier
Mauvaise précision prédictive

SCOS

aucun tubule séminifère contenant des cellules germinales dans les testicules
valeur prédictive inverse

Hypospermatogénèse, arrêt de maturation, Sertoli cell only



La biopsie histologique à visée purement diagnostique n'a plus sa place...





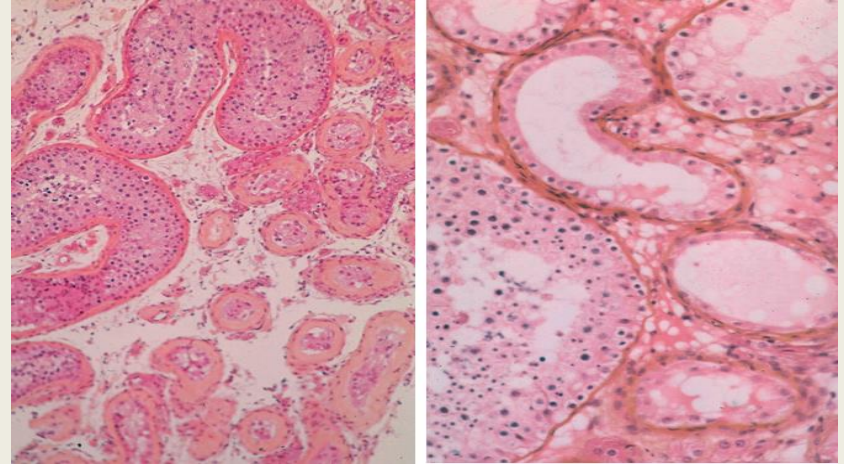
Biopsie but histologique



Tenter d'imaginer/ d'extrapoler le type histologique pour choisir la chirurgie la plus adaptée ?

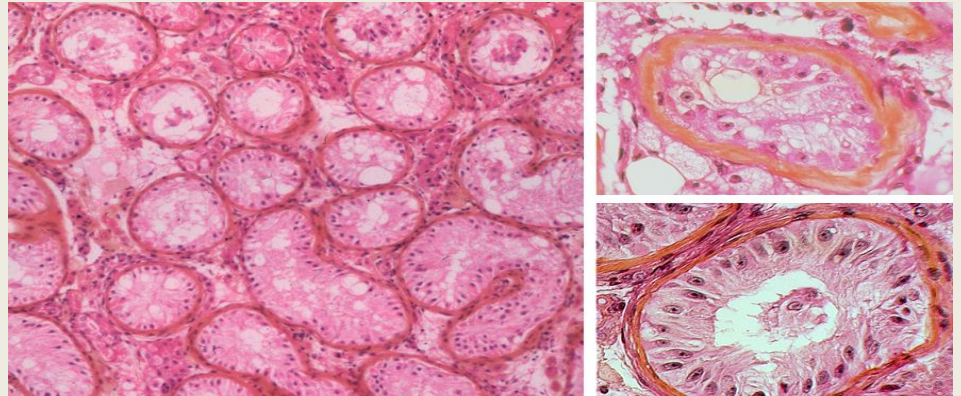
Hypospermatogenèse

- Diminution du nombre de cellules germinales
- Spermatogenèse pouvant se dérouler jusqu'au stade de spermatozoïde, parfois que dans quelques tubes séminifères (spermatogenèse focale)
- Possibilité de fibrose, d'épaississement de la membrane basale, de hyalinose du tube séminifère : aspect de fibrohyalinose
- Faible volume testiculaire
- FSH élevée, inhibine-B abaissée.



Aplasie Germinale (Sertoli cell only)

- Absence de cellules germinales
- Pas de spermatozoïde intratesticulaire
- Faible volume testiculaire, FSH élevés, Inhibine B abaissée.
- Formes avec volume testiculaire normal, FSH et inhibine normale : diagnostic à la biopsie
- Formes incomplète avec quelques tubes ayant une spermatogénèse : « Sertoli cell only revisited »



Veillefond et al. Andrologie 2001

Blocage de la spermatogenèse Arrêt de Maturation

- Présence de cellules germinales mais arrêt de la maturation à un stade précis, sur l'ensemble du testicule
- Pas de spermatozoïde intratesticulaire
- AZFb
- **Volume testiculaire normal, FSH normale, Inhibine-B normale.**
- diagnostic à la biopsie
- **Formes incomplète avec quelques tubes ayant une spermatogénèse**

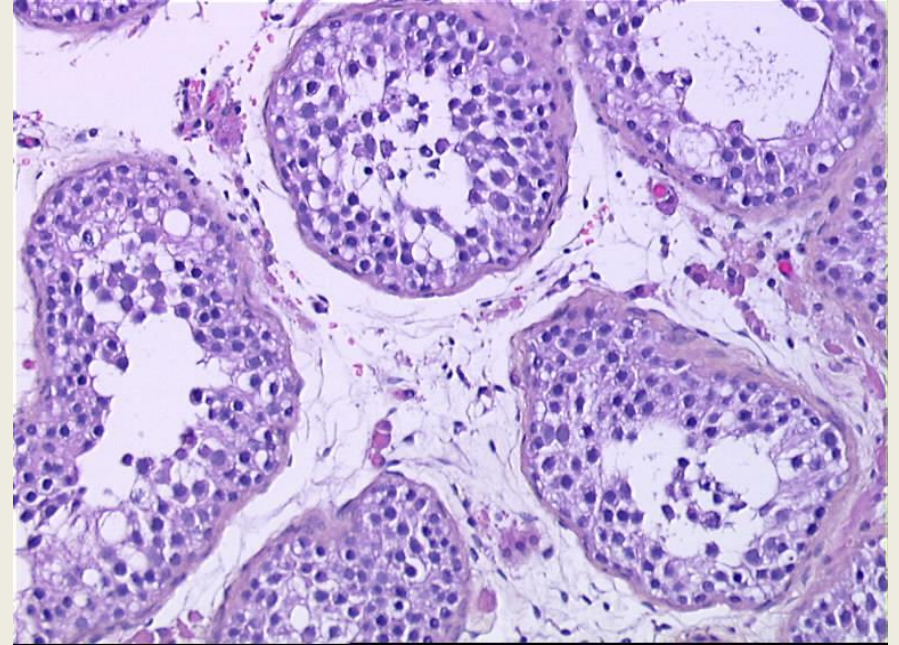
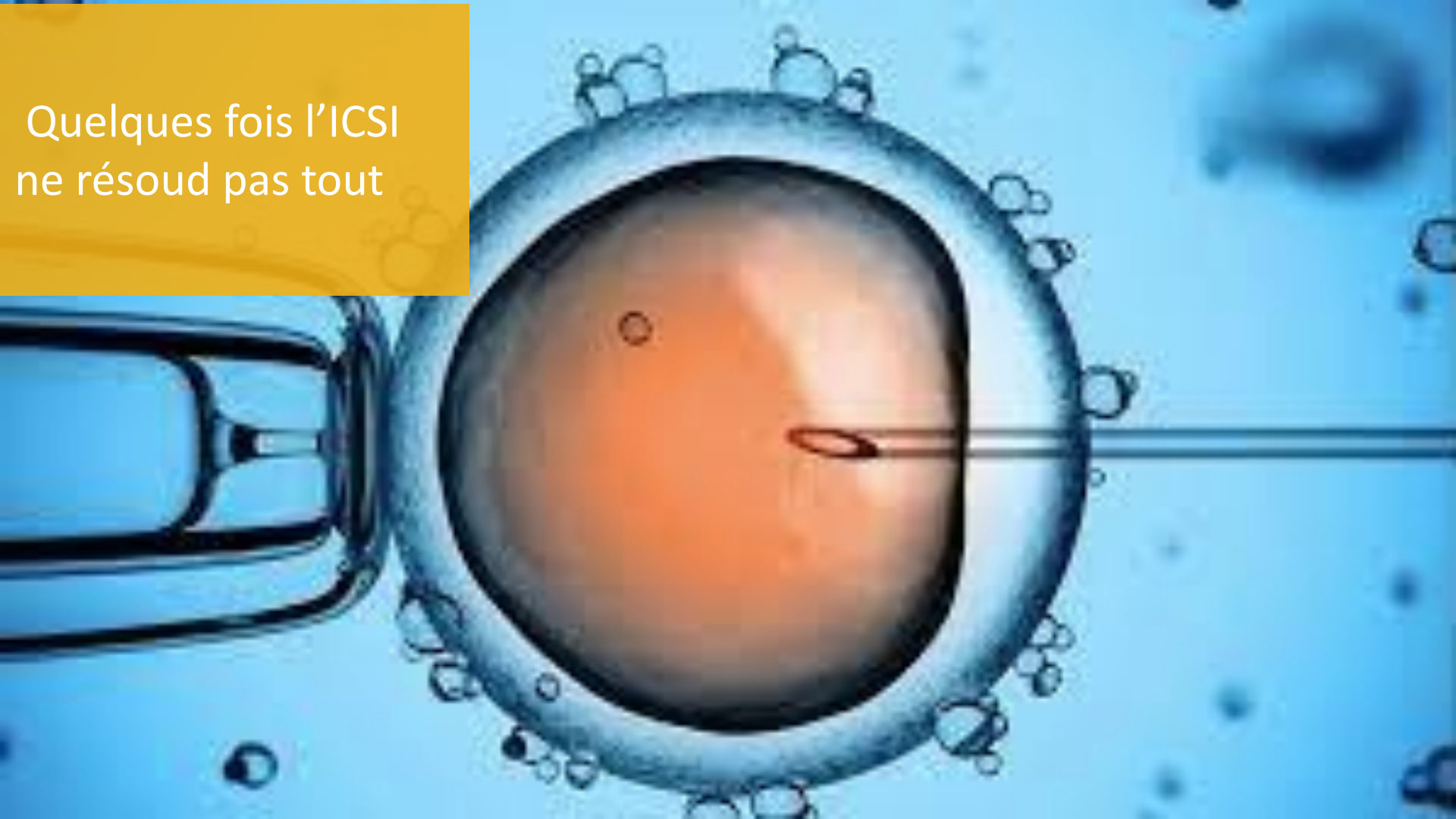


Tableau pseudo-obstructif ; MAIS PAS D'OBSTRUCTION

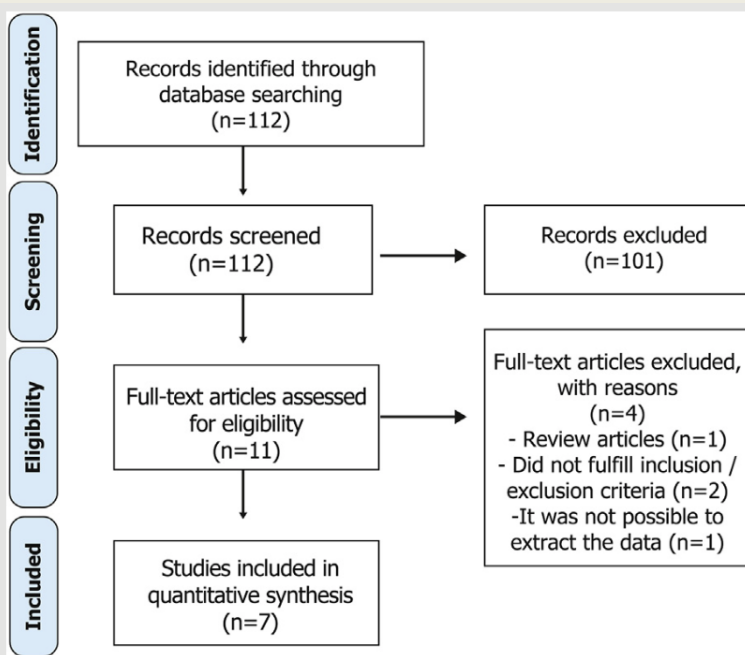
Quelques fois l'ICSI
ne résoud pas tout



Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis

Sandro C. Esteves, M.D., Ph.D.,^a Matheus Roque, M.D.,^b Cara K. Bradley, Ph.D.,^c and Nicolás Garrido, Ph.D.^d

7 études
145 patients
507 cycles
3,840 ovocytes injectés



Comparaison Testi-ICSI vs. Éjac-ICSI

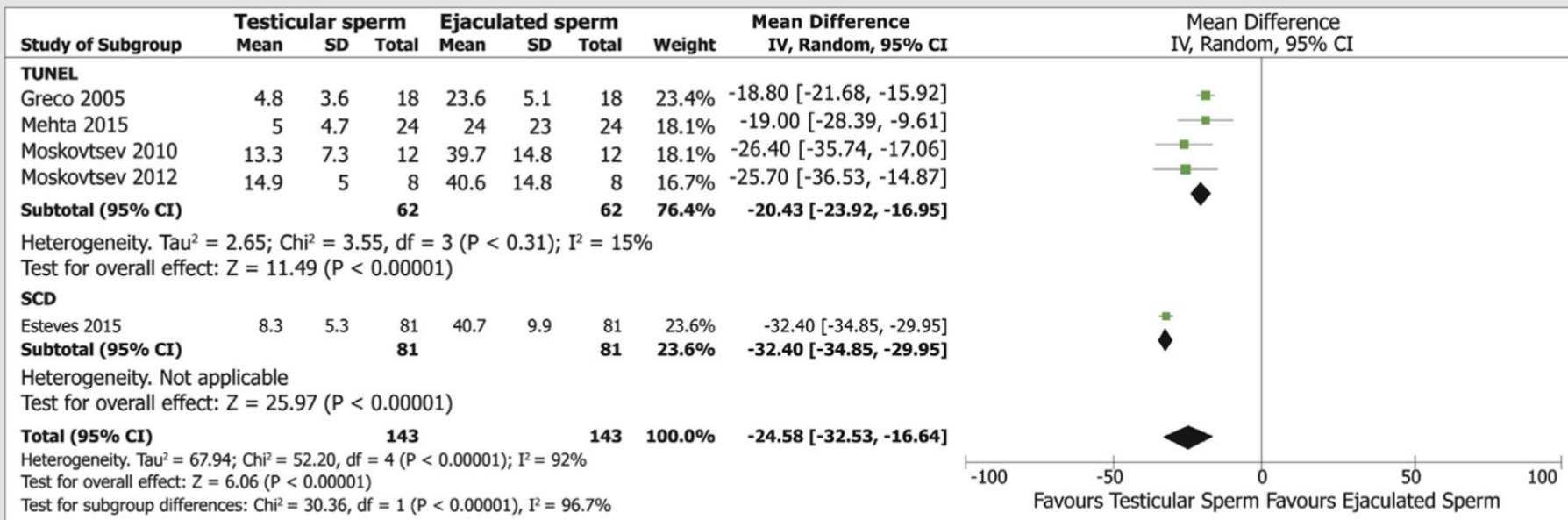
- ✓ Taux de fragmentation
- ✓ Taux de fécondation (stade 2 cellules)
- ✓ Taux de grossesses
- ✓ Taux de fausses couches
- ✓ Taux de naissances vivantes

Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis

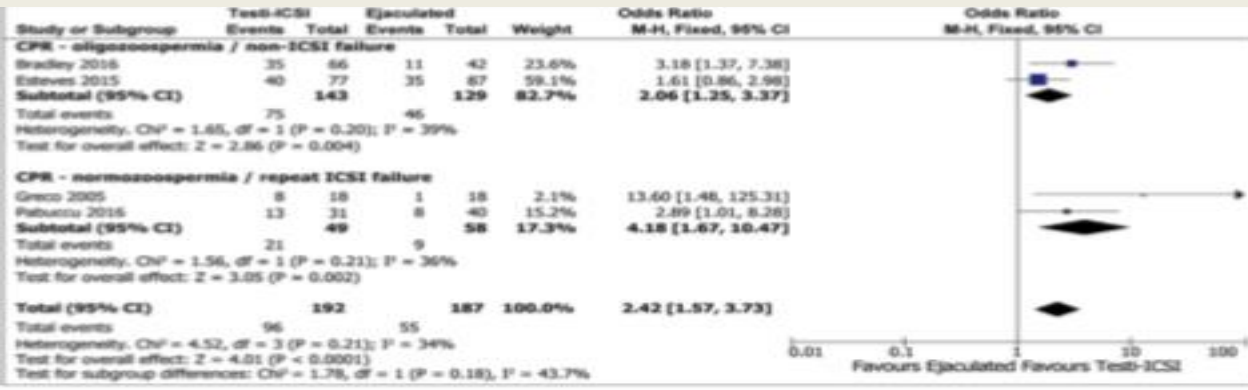
Sandro C. Esteves, M.D., Ph.D.,¹ Matheus Roque, M.D.,² Cara K. Bradley, Ph.D.,³ and Nicolás Garrido, Ph.D.⁴

Taux de fragmentation de l'ADN plus faible pour les spz test vs. les spz éjaculés

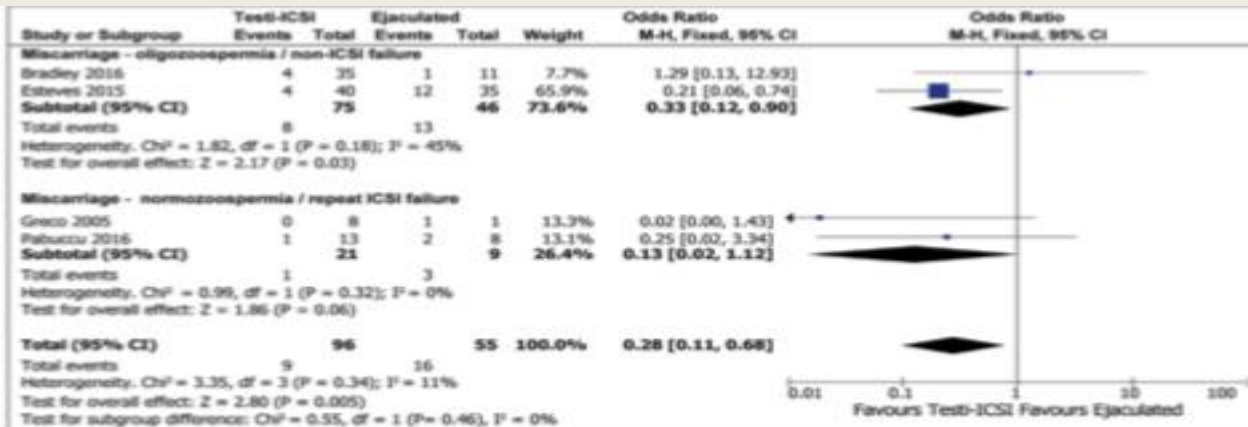
- 24.58% (95% CI – 32.53% à – 16.64%; P<.001)



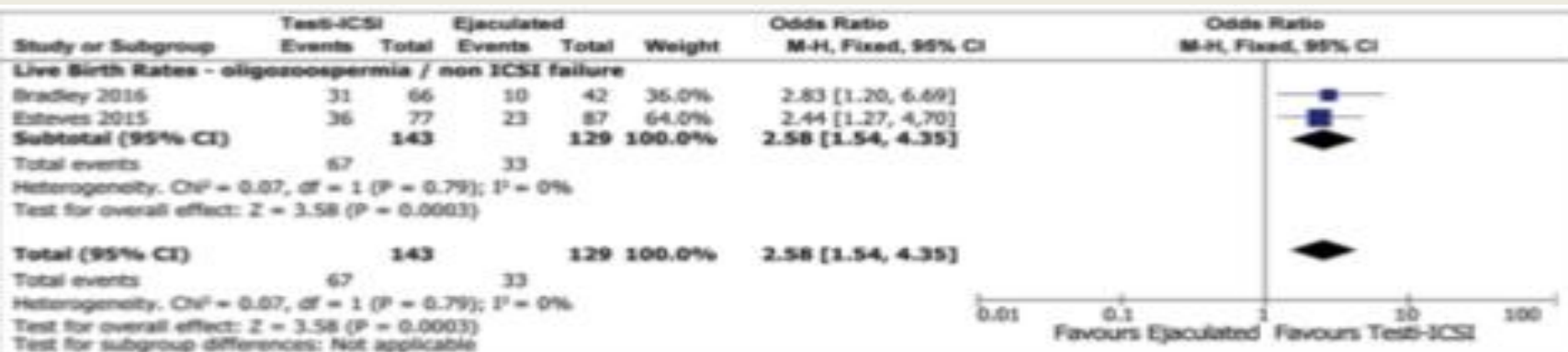
Taux de grossesse ST>SE RR 2.42



Taux de fausses couches diminution TS vs SE RR 0.28



Taux de naissances vivantes ST > SE RR 2.58



Conclusion(s): Testicular sperm have lower levels of SDF than ejaculated sperm, with Testi-ICSI for high post-testicular SDF men improving reproductive outcomes compared with Ejac-ICSI. Infertile couples may benefit from Testi-ICSI if male partners have confirmed high SDF in the ejaculate. (Fertil Steril® 2017;108:456–67. ©2017 by American Society for Reproductive Medicine.)

Une fragmentation de l'ADN plus faible chez presque tous les patients

Table 1 - Characteristics of studies comparing sperm DNA fragmentation rates between testicular and ejaculated sperm of the same men and how often SDF rates were lower in testis versus ejaculated sperm among men with high SDF in semen.

Study	Infertile male population studied	No. patients	SDF assay	DFI cutoff (%)	No. patients (%) SDF lower in testicular sperm than ejaculated sperm
Greco et al. 2005 (15)	Non-smokers; Mean sperm count: 26.8 M/mL; Sperm motility: 36.7%; Sperm morphology: 20.9%	18	TUNEL	15	17 (94.5%)
Moskovtsev et al. 2010 (13)	High DFI despite AOX	12	TUNEL	30	11 (91.7%)
Esteves et al. 2015 (11)	Idiopathic oligozoospermia (5-15 M/mL); high DFI despite AOX	81	SCD	30	81 (100.0%)

DFI = DNA fragmentation index; **SDF** = Sperm DNA Fragmentation; **AOX** = Oral antioxidant therapy; **TUNEL** = terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling; **SCD** = sperm chromatin dispersion



On sait améliorer
l'environnement



Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies

1944 articles, observationnel, études transversales, cas-témoins et prospectives et rétrospectives
35 => analyse qualitative. Alimentaire
Populations d'hommes infertiles
Données du spermogramme et fécondabilité

Paramètres spermatiques: Alimentation

Riche en

oméga-3,

Antioxydants (vit E, vit C, β -carotène, sélénium, zinc, cryptoxanthine, lycopène),

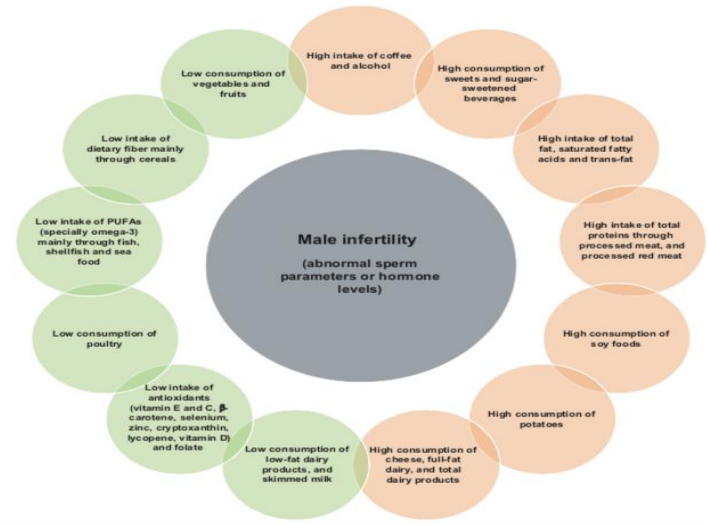
vit D et folate

Faibles en

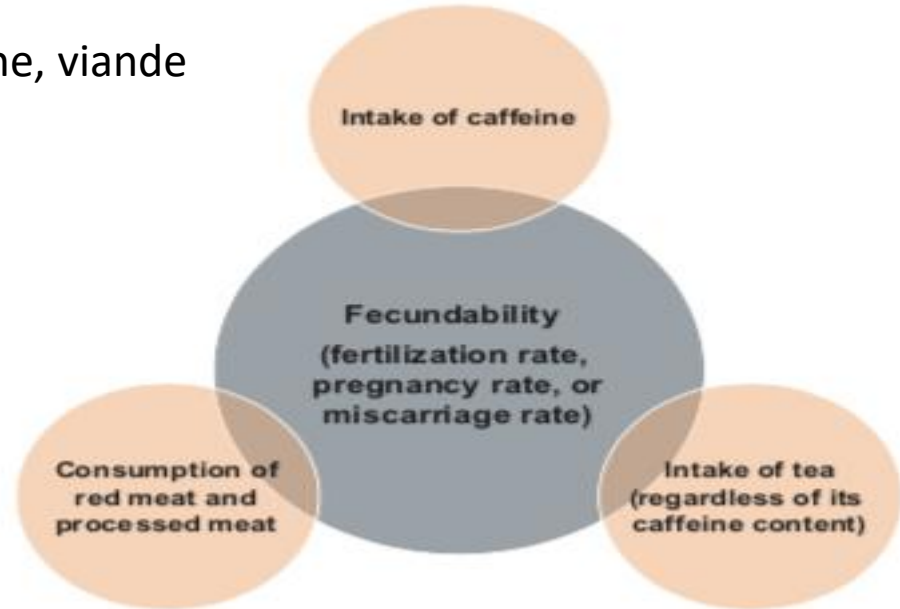
acides gras saturés et en acides gras trans

est inversement associés à de faibles paramètres de qualité du sperme

Good	Bad
poissons, crustacés et fruits de mer, volaille, céréales, légumes et fruits, et produits laitiers faibles en gras	viande, soja, pommes de terre, produits laitiers gras conduits, café, alcool et boissons sucrées et sucreries



Fécondabilité:
Majoritairement...
études sur la consommation d'OH, caféine, viande



The present systematic review of observational studies provides the most comprehensive analysis to date of the associations between diet or nutrient intake and the risk of infertility. It suggests that male adherence to a healthy diet can improve semen quality and fecundability rates. Since observational studies can prove associations but

Tabac



Tabac: Les paramètres spermiologiques

Diminution nb spermatozoïdes =>
une atrophie testiculaire et une
altération de la spermatogenèse

Diminution vitalité

Diminution mobilité (anomalies
structurales du flagelle au
microscope électronique)

Augmentation de la

téatospermie (*Zitzmann M, Fertil Steril*

2003; 79 (suppl 3): 32-6): microcéphales

Diminution de l'activité AOX (*Shen HM, Reprod Toxicol 1997; 11: 675-80*)

Fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes

: augmentée

Augmentation des anomalies chromosomiques

Plus grande fréquence des aneuploïdie
avec une atteinte préférentielle des
chromosomes 1, 13 et Y

phénomènes de non disjonction
nombre de divisions méiotiques et
mitotiques

La qualité des embryons

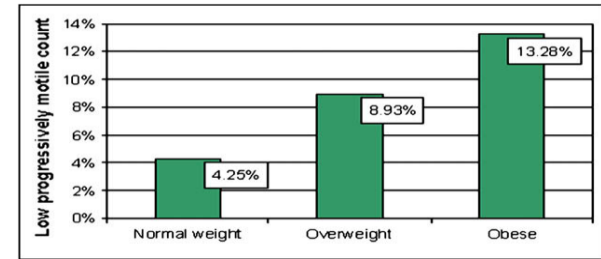
augmentation de la fragmentation
cellulaire et un aspect morphologique
anormal

relation entre le tabagisme paternel
préconceptionnel et l'apparition de
certains cancers chez l'enfant entre zéro et
cinq ans

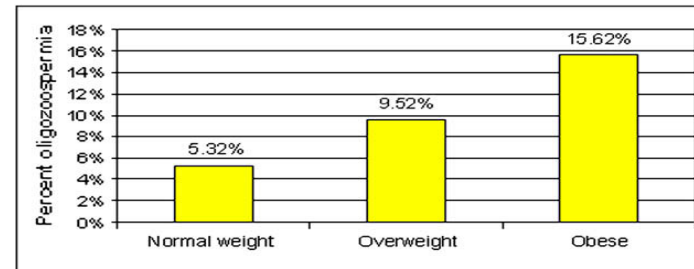
Obésité & Infertilité masculine: résultats ambigus

- Mobilité : Résultats contradictoires
 - OR: 3,3 (obèse vs Nx)
- Morphologie: pas de relation / BMI
 - OR 1,6 (obèses vs Nx)
- Intégrité ADN
 - Augmentation de l'Indice de fragmentation de l'ADN avec le BMI
 - NI: 19%, Surpoids 25,8%, Obèse 27%

Incidence of low progressively motile sperm count in the different BMI groups ($P = .018$).



Hammoud. Male obesity and sperm count. Fertil Steril 2008.
Incidence of oligozoospermia in the different BMI groups ($P = .011$).

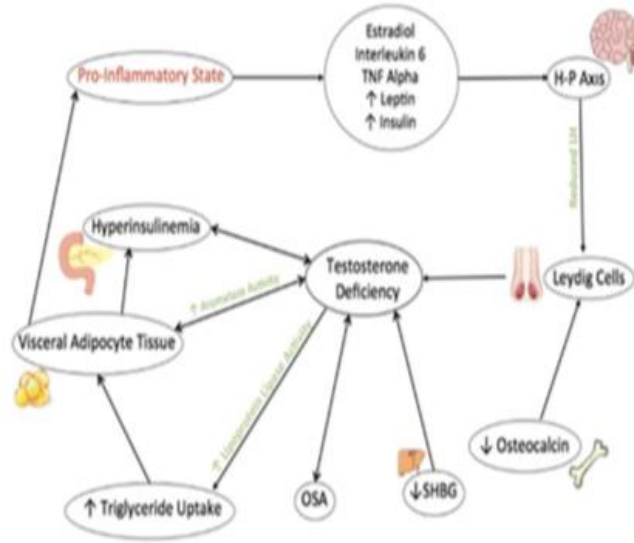


Hammoud. Male obesity and sperm count. Fertil Steril 2008.

T: améliore l'activité de l'enzyme lipoprotéine lipase: une augmentation de l'absorption des triglycérides dans les adipocytes

- nombre d'adipocytes :
- de la résistance à l'insuline
- production de cytokines pro inflammatoires:
 - TNF- α , IL-1 et IL-6
- taux de leptine et d'œstradiol.

Leptine potentialise la libération de testostérone (stimulant les neurones pour libérer GnRH puis LH)
Obésité = ces neurones deviennent résistants aux actions de la leptine

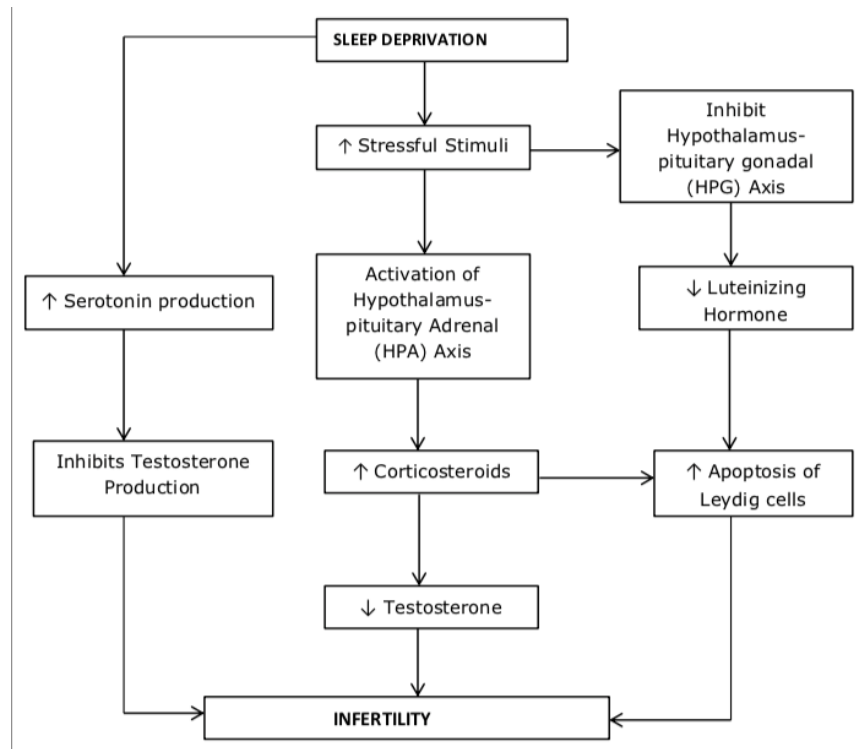


Leptine peut inhiber directement les actions gonadotrophiques sur les cellules de Leydig, aggravant ainsi davantage le déficit en testostérone et donc l'obésité

Sleep and Reproductive Health

Olubodun Michael Lateef and Michael Olawale Akintubosun

Fonction de reproduction
altérée chez les rats mâles
privés de sommeil

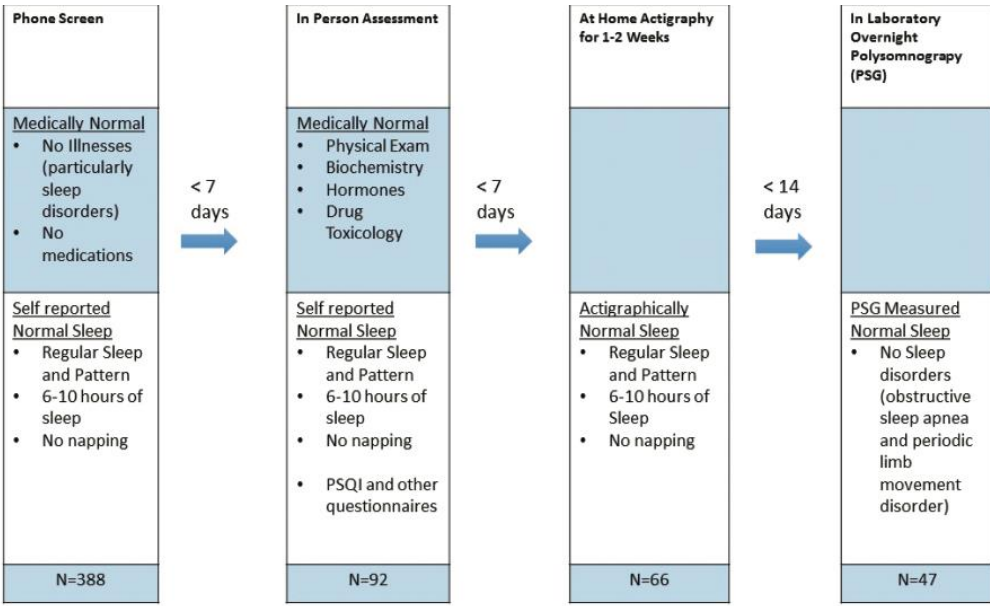


Sleep Duration Is Associated With Testis Size in Healthy Young Men

Wenyi Zhang, MD^{1,*}; Katarzyna Piotrowska, MD^{1,*}; Bahman Chavoshan, MD^{2,3}; Jeanne Wallace, MD^{3,4}; Peter Y. Liu, MD, PhD^{1,3}

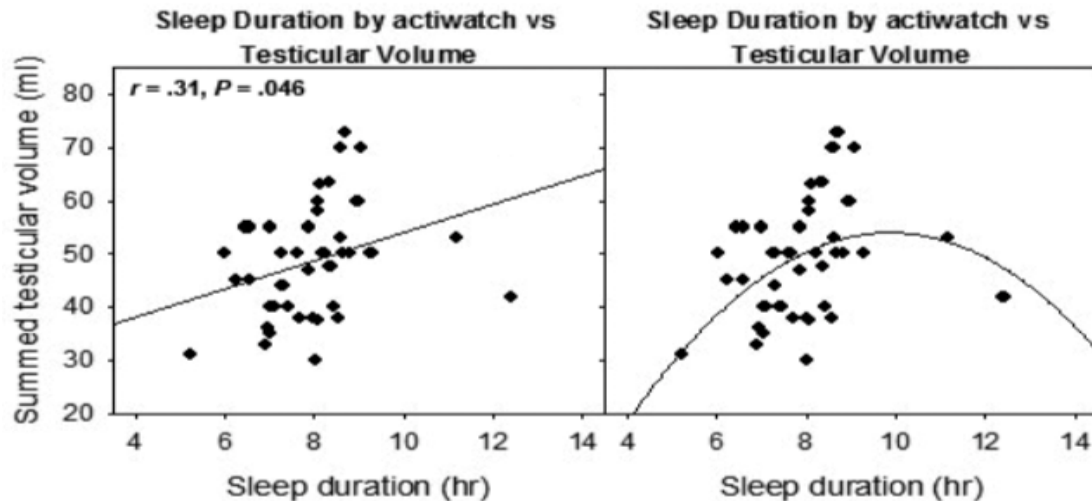
analyse transversale 92 hommes
âge 33 ± 6 ans,
IMC 24,7 ± 6,1 kg/m²

Actigraphie à domicile
Architecture du sommeil par
polysomnographie en laboratoire



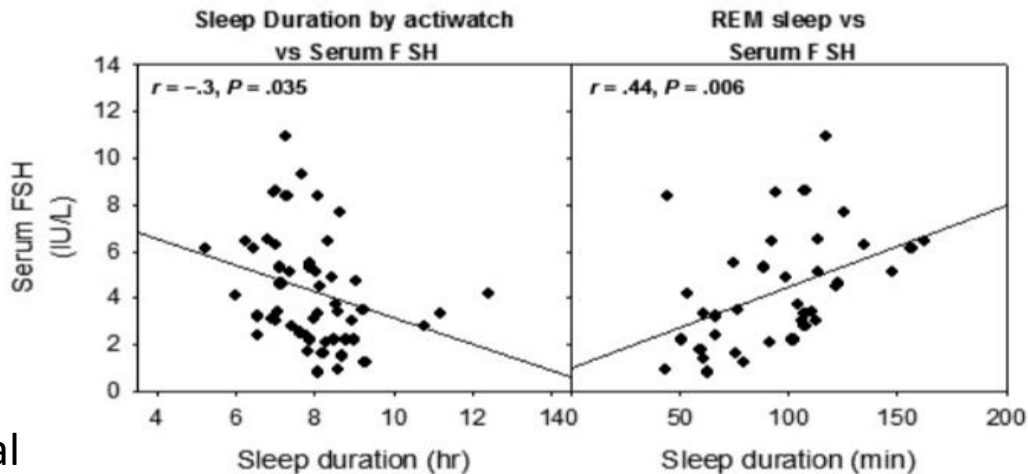
Durée du sommeil corrélée au volume testiculaire

< 6,5 heures ou < 9 heures



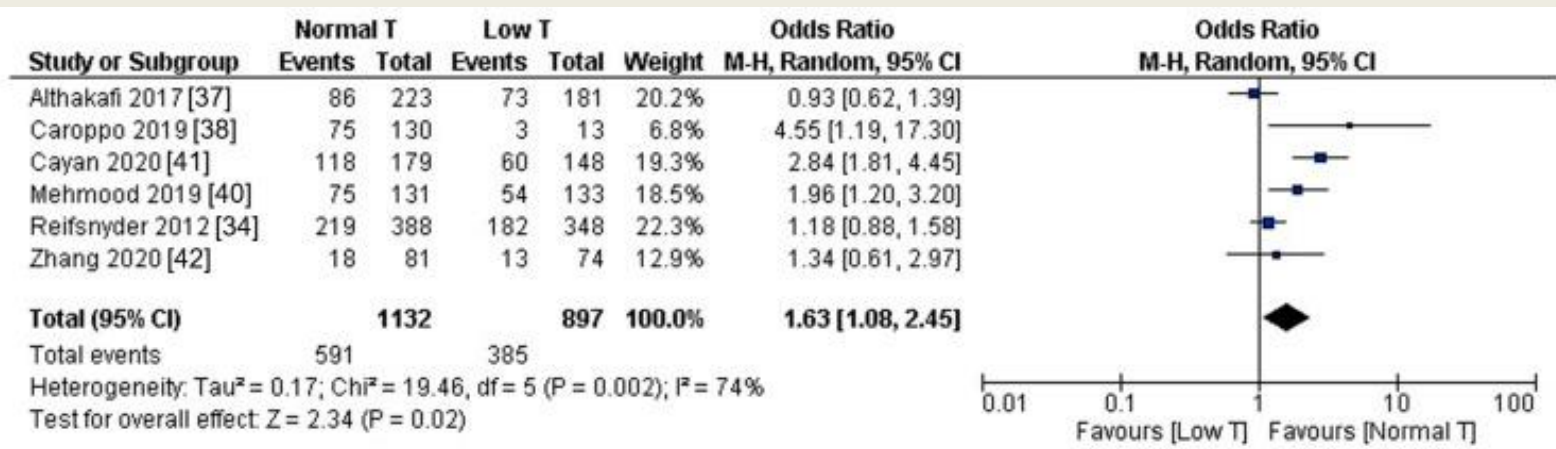
Mouvements oculaires rapides corrélés à la FSH

Pics de concentration de testostérone se produisent pendant le sommeil paradoxal



Des traitements
avant la TESE



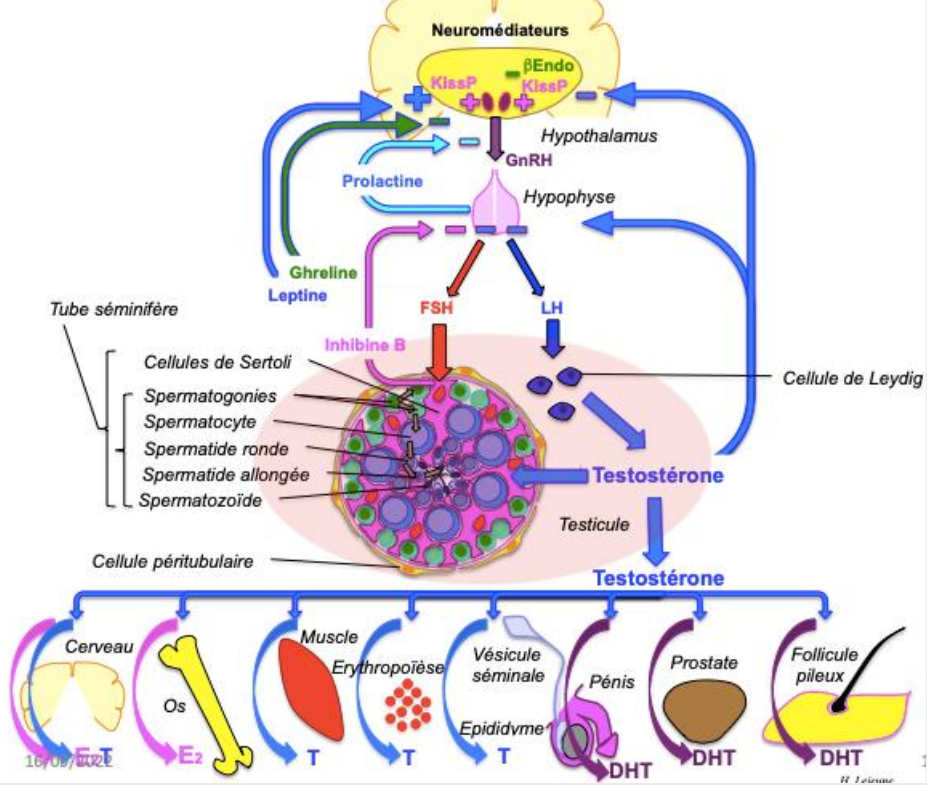


Review > J Clin Med. 2021 Jan 20;10(3):387. doi: 10.3390/jcm10030387.

Hormonal Treatment of Men with Nonobstructive Azoospermia: What Does the Evidence Suggest?

Ettore Caroppo ¹, Giovanni M Colpi ²

**POURQUOI LES PROTOCOLES DE
STIMULATION SONT-ILS SI PEU CLAIRS ?**



FSH

LH

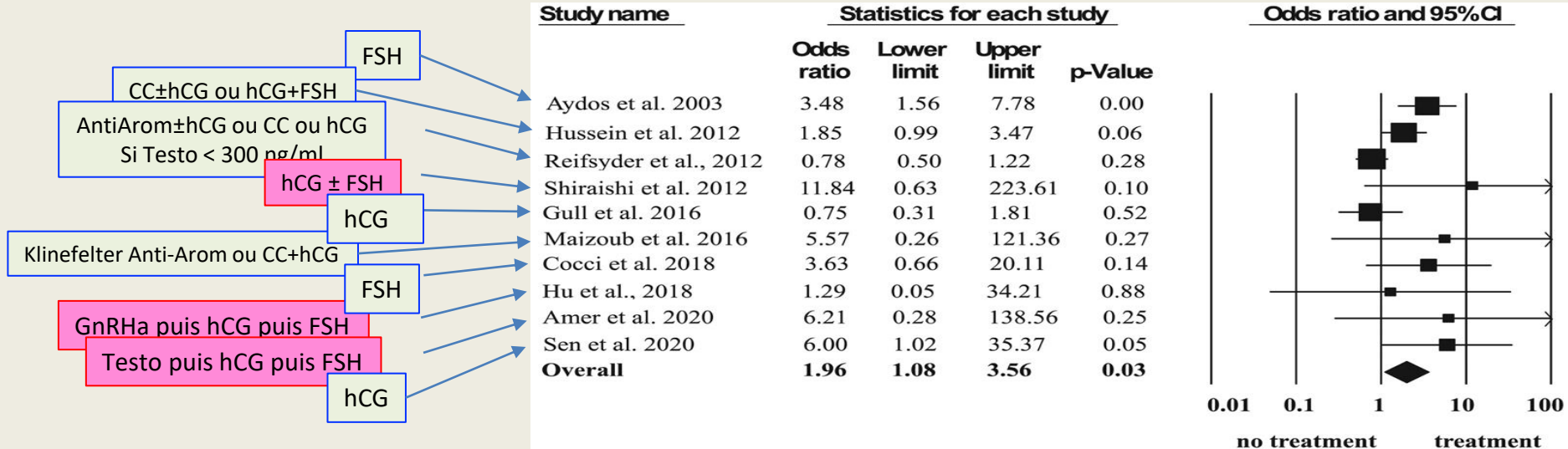
Testostérone
intra-testiculaire



Cellules de Sertoli
 Multiplication à la minipuberté
 Différentiation à la puberté
 Production des facteurs paracrines
 stimulant la spermatogénèse

En physiologie les deux gonadotrophines sont complémentaires

10 études avec groupe contrôle

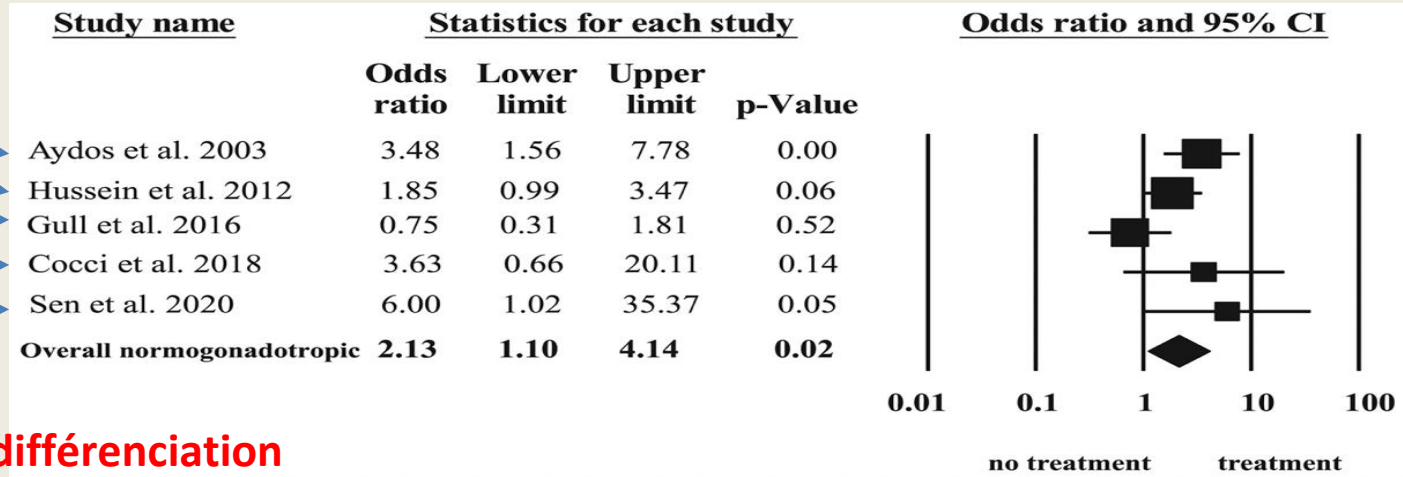
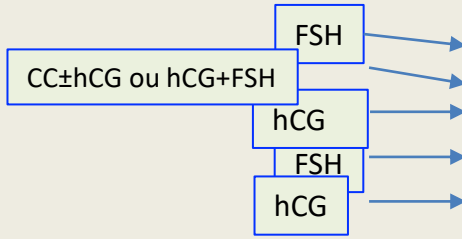


**Méta-analyse sans différenciation
des traitements et protocoles**

1° TESE 2° TESE (1° TESE-)

Significatif p=0.03

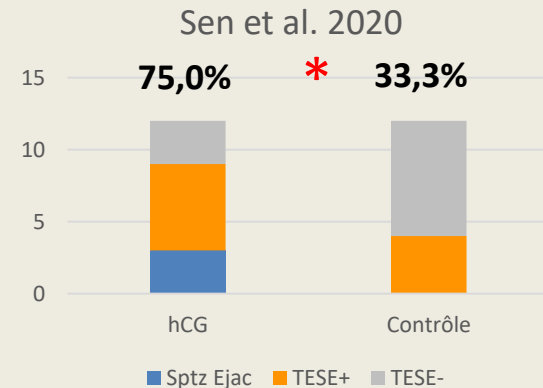
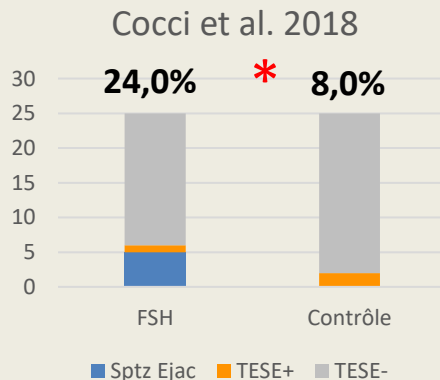
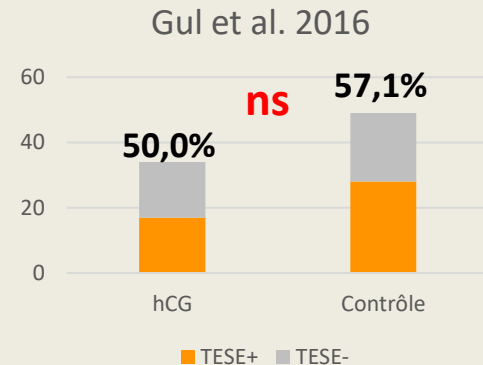
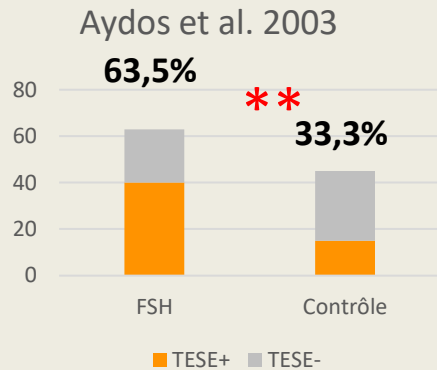
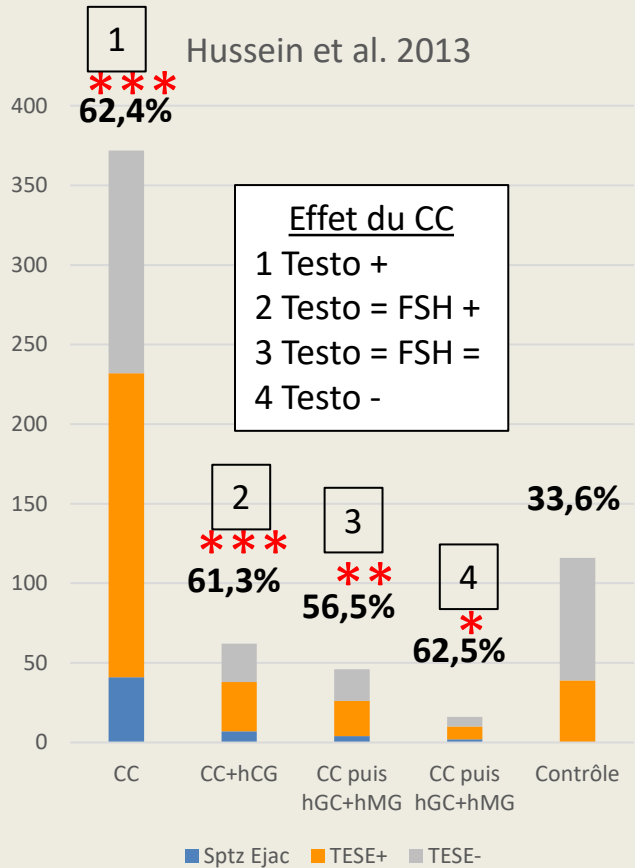
AzospERMIES non obstructives normo-gonadotrophiques



Méta-analyse sans différenciation des traitements et protocoles

1° TESE

Significatif p=0.02



% de cas ayant des spermatozoïdes **éjaculés** ou à la **TESE**

*** p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 versus contrôle sans traitement

- Les publications rapportant des résultats favorables se sont adressées à des cas sélectionnés d'Hypospermatogenèse ou d'Arret de Maturation en spermatide, à FSH normale ou peu élevée et/ou à rapport Testostérone/Estradiol bas.
- Les résultats des traitements apparaissent moins favorables sur les cas non sélectionnés.

Varicocèle, sport....

ET BIEN D'AUTRES

Au laboratoire....



Chronophage +++

Pentoxifylline

Évolutions

- Enzymes

- Tri micro fluide

- tri magnétique des cellules activées (MACS)

KEYS POINTS



- Impaired cellular functions
- Vulnerability to diseases
- Modifications of reproductive hormones
- Andropause or late-onset hypogonadism
- Genomic instability

- Obesity
- Alcohol and tobacco consumption
- High energy intake
- Nutritionally poor foods
- Recreational drugs
- Stress & anxiety

- Radiation exposure
- Tight-fitting underwear
- Recurrent hot baths or saunas
- Exposure to endocrine-disrupting chemicals
- Occupational exposure
- Genetic susceptibility
- Problems with ejaculation or sexual activity
- Testicular injury and diseases
- Endocrinal / auto-immune disorders
- Disorders which reduce fertility
- Poor sperm quantity and/or quality
- STDs/ pathogens

