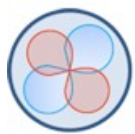


INFERTILITÉ MASCULINE ET MUCOVISCIDOSE

D.BEAUVILLARD

Interne en Biologie de la Reproduction

Journée Muco-Ouest – 16/10/2014



CENTRE D'ASSISTANCE
MÉDICALE À LA PROCRÉATION
CHRU BREST



CHRU
B R E S T
CENTRE HOSPITALIER
REGIONAL UNIVERSITAIRE

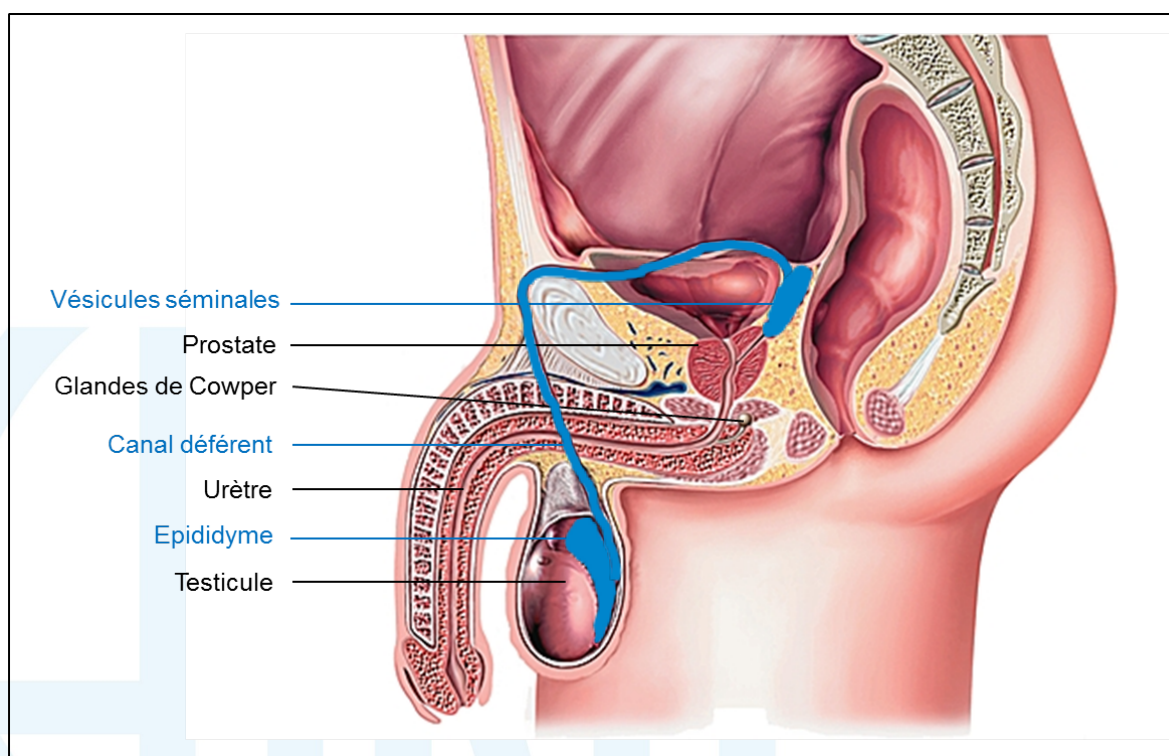
PHYSIOPATHOLOGIE

*

0



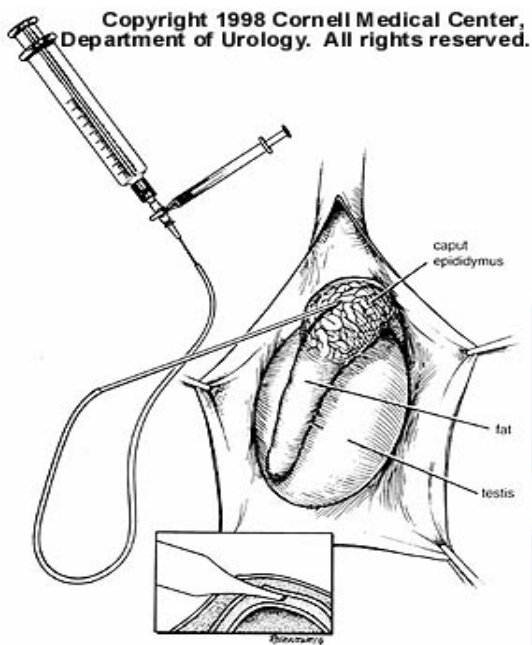
ABCD: Agénésie Bilatérale des Canaux Déférents



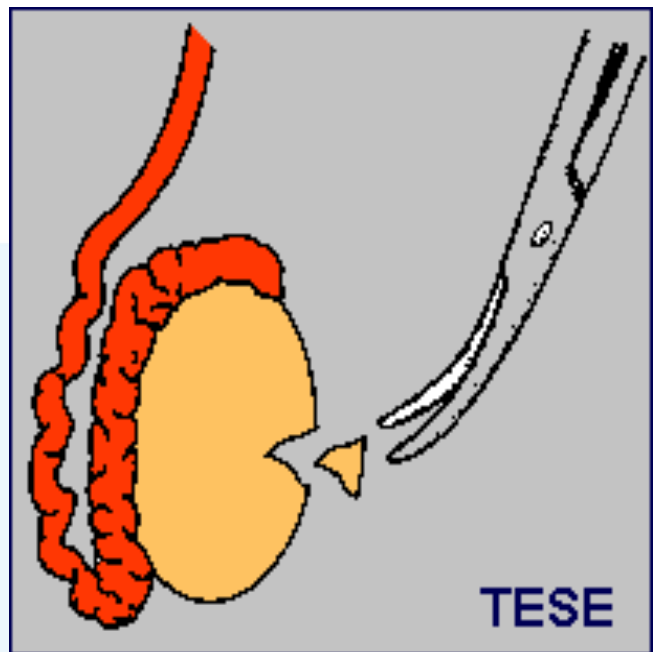
*

0

MESA: Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration



TESE: Testicular Sperm Extraction



*

0

2 organes, 2 fonctions

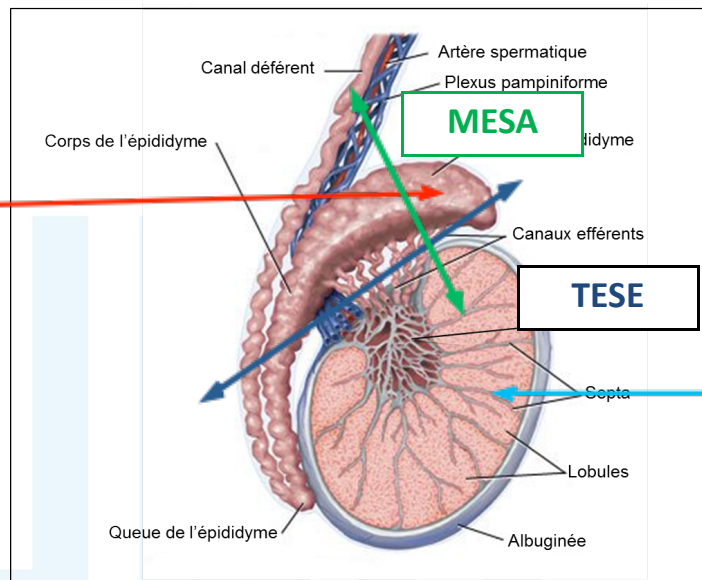
Maturation & stockage:

- Numération
- Mobilité
- Vitalité



Long storage:

- Nécospermie?
- Fragmentation ADN
- Ac anti-spz



Production:

- Morphologie
- Maturité nucléaire

*

0

Mucoviscidose et Spermatozoïdes

ABCD

- ↘ vitalité
 - ↘ mobilité
- Anticorps antispermatozoïdes

Mutation CFTR

- ↘ mobilité
- ↘ maturité nucléaire

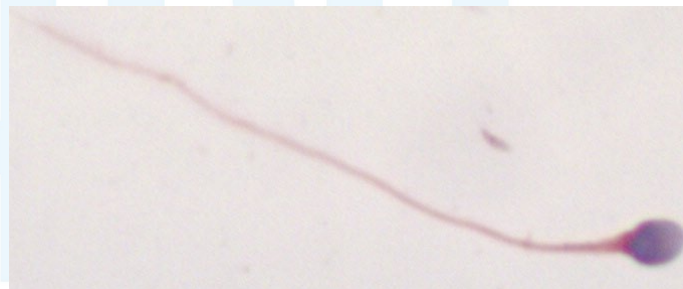
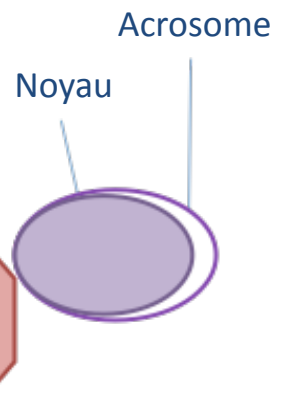
*

0

Flagelle

Pièce
intermédiaire

Tête



Microscopie
optique, x1000

*

0

Paramètres spermatisques WHO 2010

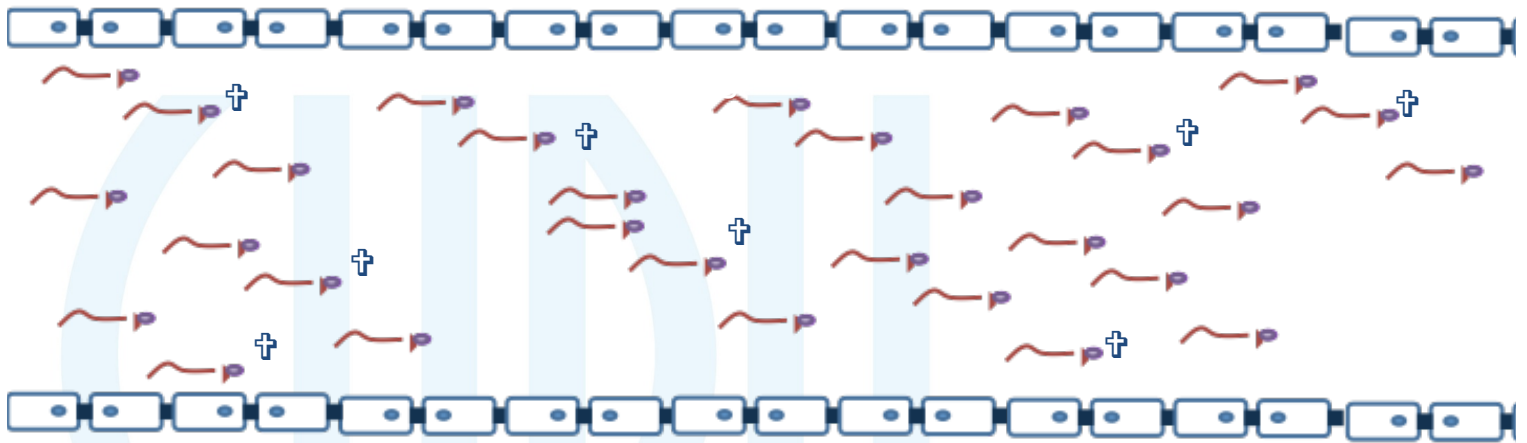
- Numération : $>39.10^6$ et $> 15.10^6/ml$
- Mobilité : $>32\%$ progressifs et $>40\%$ total
- Vitalité: $>58\%$ vivants
- Morphologie :
 - $>15\%$ typiques David
 - $>4\%$ typiques Krüger
- Maturité nucléaire : $> 70\%$ matures

*

0

↘ Vitalité

Stockage épидидymaire

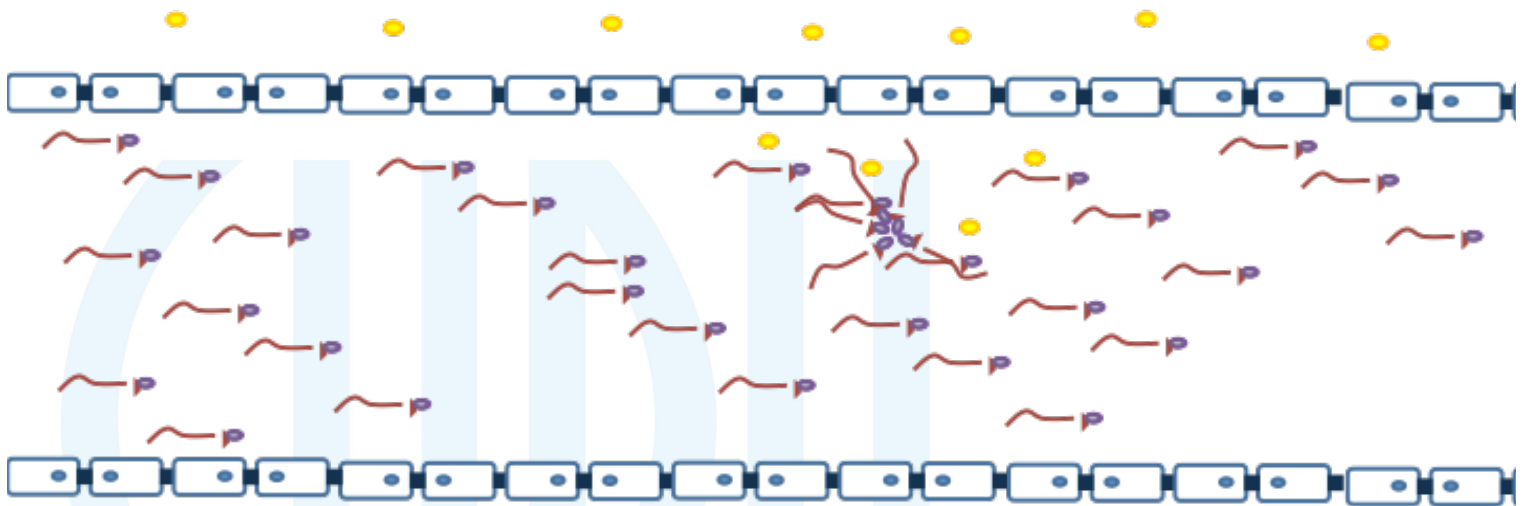


*

0

Anticorps antispermatozoïdes

Stockage épидидymaire



IgA et IgG chez des patients ABCD, post-pubertaires

Vazquez-Levin *et al.*

*

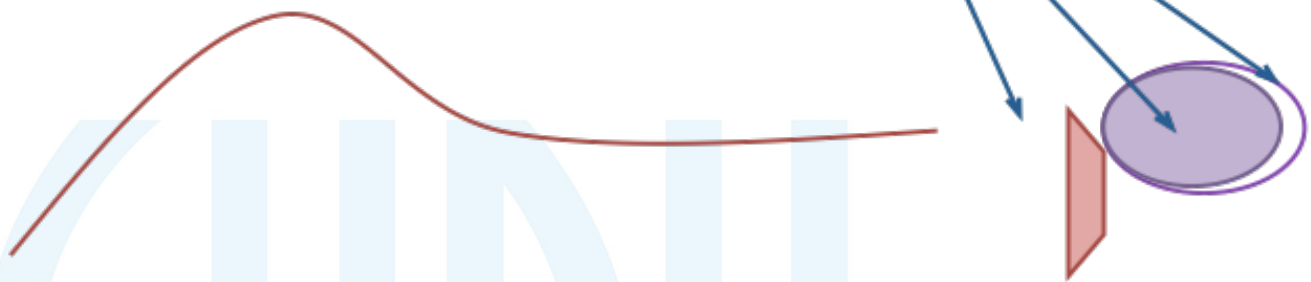
0

Flagelle

Pièce
intermédiaire

Tête

CFTR

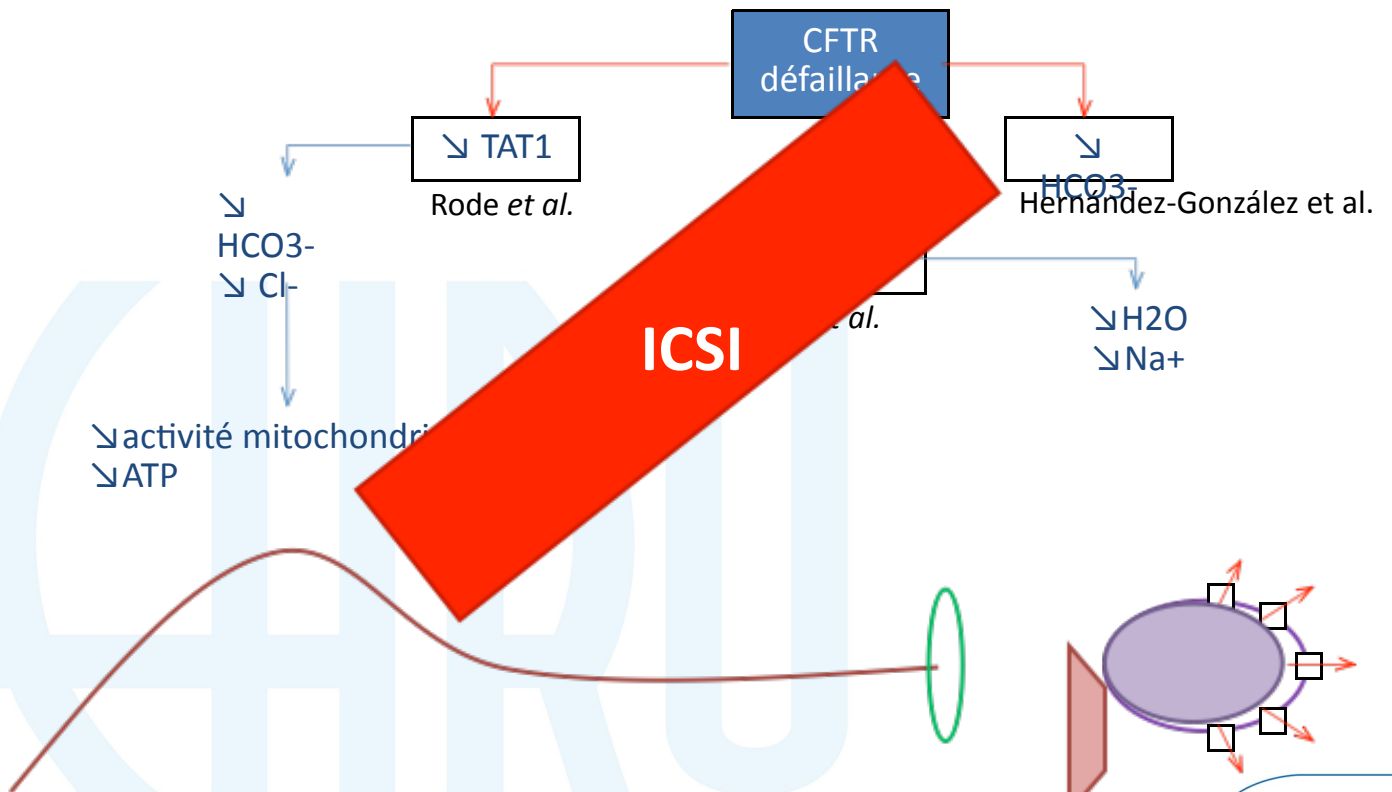


*

B R E S T

0

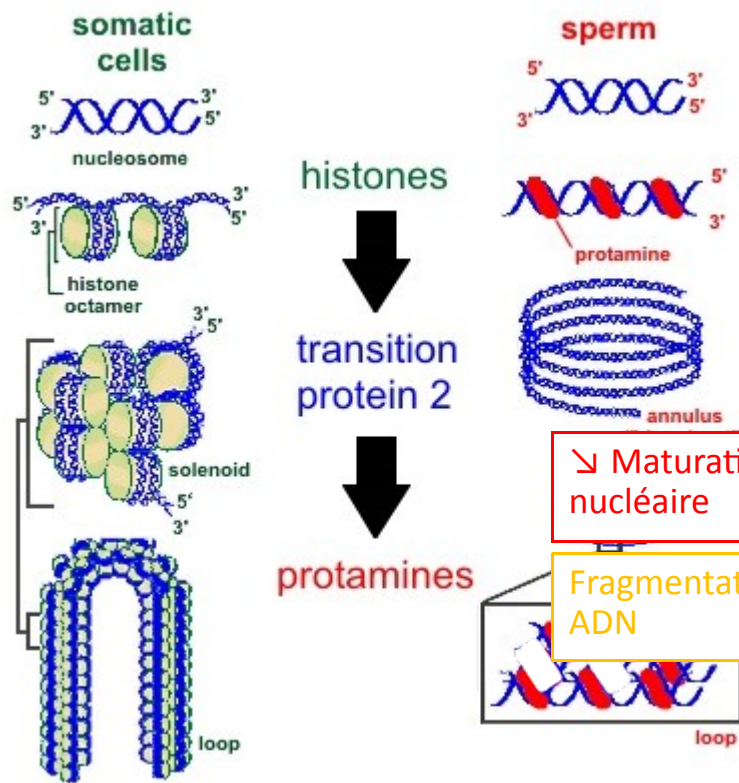
La capacitation



*

0

Compaction nucléaire



↳ Maturation nucléaire

Fragmentation ADN

+/- Réparable

Braun, 2001
Xu, 2011

*

0

LES TECHNIQUES D'AMP

*

0



Pour qui?

Autoconservation

- Majeur ou mineur (accord parental)
- Tout patient présentant un risque d'altération de sa fertilité
- Informé des conditions d'utilisation
- Consentant
- Pas de durée limite de conservation
- Pas de projet de couple nécessaire

AMP

- Couples hétérosexuels, vivants, en âge de procréer
- Remédier à une infertilité
- Prévenir la transmission d'une maladie d'une particulière gravité
- Consentants

Loi de bioéthique, 2011

*

0

Un résultat 100% positif?

- Meng *et al.* 2001
 - 12% des patients négatifs (n=29)
 - Arrêt de maturation, Sertoli cells only syndrome, spermatogénèse en foyers...

*

0

La conservation

- Paillettes dites de « haute-sécurité »
 - Nom
 - Protection microbiologique
- N2 liquide à -196°C
- Durée de conservation > 20 ans



*

0

MESA vs TESE

- Résultats discordants dans la littérature:
 - Greco *et al.*
 - Patients avec fragmentation augmentée et ATCD de FCS
 - TESE: Tx de grossesse 44,4%
 - Braga *et al.*
 - Patients avec fragmentation augmentée
 - Tx d'implantation : TESE 66,4%; MESA 35,8%; Frais 48,6%
 - Kamal *et al.*
 - Tx de grossesse: TESE 42,3%; MESA 43,2%
 - Tx de FCS: TESE 17,6%; MESA 18,4%
 - Coat *et al.*
 - Tx de grossesse: mTESE 17,0%; MESA 26,1%

*

0

Résultats (thèse DB)

		CF			
		Brest	Nantes	Rennes	Total
Données cliniques	n=	12	18	6	36
	âge	29,8± 4,5	28,7± 3,6	28,7± 5,5	29,1± 4,1
	Insuffisance pancréatique	11	14	6	31
	Insuffisance respiratoire	Populations comparables			36
Données génétiques	p.F508del/p.F508del	Populations comparables			22
	p.F508del/non-p.F508del	2	8	1	11
	non-p.F508del/non-p.F508del	0	1	0	1
	Génotype sévère	10	11	6	27
	Génotype modéré	2	5	0	7
Prélèvements	Numération (x106 Val. Abs.)	Pas de différence			34,7± 38
	Prog	Pas de différence			5%± 6%
	Mob tot	33%± 14%	34%± 15%	-	34%± 15%
	Vitalité	61%± 19%	-	-	
	Maturité	56%± 14%	-	-	
	Morpho	22%± 13%	-	-	

*

B R E S T

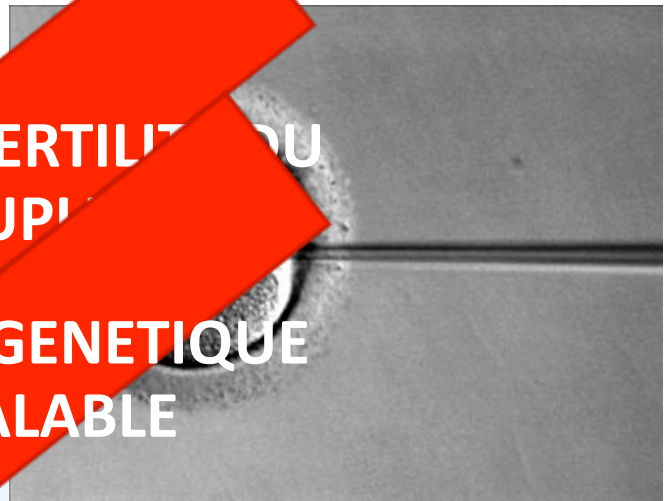
0

ICSI: IntraCytoplasmic Sperm Injection



**BILAN DE FERTILITE DU
COUPLE**

**CONSEIL GENETIQUE
PREALABLE**



*

0

Résultats en AMP (thèse DB)

		Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Total
CF Brest	Nombre de cycles	9	9	4	0	22
	Nombre de grossesse après FIV	0	0	2	0	2
	Nombre de grossesse après TEC	0	2	0	0	2
	Nombre total de grossesse/cycle	0	2/9 (22,2%)	2/4 (50,0%)	0	4/22 (18,2%)
	Nombre total d'accouchements	0	2	2	0	4
	Nombre total d'enfants nés	0	3	3	0	6
CF Nantes	Nombre de cycles	17	12	7	2	38
	Nombre de grossesse après FIV	4	2	2	0	8
	Nombre de grossesse après TEC	0	0	0	0	0
	Nombre total de grossesse/cycle	4/17 (23,5%)	2/12 (16,7%)	2/7 (28,2%)	0/2 (0%)	8/38 (21,1%)
	Nombre total d'accouchements	4	2	2	0	8
	Nombre total d'enfants nés	4	2	2	0	8
CF Rennes	Nombre de cycles	4	0	0	0	4
	Nombre de grossesse après FIV	2	0	0	0	2
	Nombre de grossesse après TEC	1	0	0	0	1
	Nombre total de grossesse/cycle	3/4 (75,0%)	0	0	0	3/4 (75,0%)
	Nombre total d'accouchements	3	0	0	0	3
	Nombre total d'enfants nés	3	0	0	0	3
Total CF	Nombre de cycles	30	21	11	2	64
	Nombre de grossesse après FIV	6	2	4	0	12
	Nombre de grossesse après TEC	1	2	0	0	3
	Nombre total de grossesse/cycle	7/30 (23,3%)	4/21 (19,0%)	4/11 (36,4%)	0/2 (0%)	15/64 (23,4%)
	Nombre total d'accouchements	7	4	4	0	15
	Nombre total d'enfants nés	7	5	5	0	17

p < 0,05

Discussion

- 54% des couples ont eu >1 enfant.
- Taux de grossesse cumulé total: 23,4%
 - McCallum et al. (2000): 38,5% n=8
 - Hubert et al. (2006): 40% n=19
 - ICSI France 2010: 20,5% n=36700

LES PATIENTS GREFFES

*

0



Patients greffés

- 5 patients sous immunosuppresseurs au moment du prélèvement.
- Parmi eux, un seul a obtenu un enfant.
- En revanche, l'AMP a été un succès pour trois patients greffés après la ponction.

*

0

Immunosuppresseurs et Spz

- **Les anti-calcineurines :**

- Tacrolimus: chez le rat, diminution réversible sur le **nombre et la mobilité** des spermatozoïdes sans atteinte du parenchyme testiculaire.
- Ciclosporine: baisse de la **numération** et de la mobilité.

Hisatomi *et al.* ; Srinivas *et al.* ; Masuda *et al.*

- **Les anti-métabolites :**

- Mycophénolate-mofétil: 152 patients masculins traités par mycophénolate (dont 3 greffés pulmonaires) ont donné naissance à 208 naissances.
- 6 malformations sur les nouveau-nés sans qu'un type particulier soit identifiable.
- Rat avec des doses 3 fois supérieures: **pas d'effets** sur la spermatogénèse.

Jones *et al.*

- Azathioprine: baisse de la **mobilité** des spermatozoïdes dès 5 mg/kg/j ainsi que d'une baisse du taux sérique de testostérone à des taux sériques similaires à l'usage thérapeutique chez l'homme.

Iwasaki *et al.*

*

0

Immunosuppresseurs et Spz

- **Les corticoïdes :**

- Pour la société américaine d'oncologie clinique, le **risque** que la prednisone altère la fertilité masculine **n'est pas démontré** .

Lee *et al.*

- **Les inhibiteurs de la M-TOR :**

- Sirolimus et évérolimus: des cas d'**azoo/oligospermie** ont été recensés sous traitement par sirolimus mais réversibles après remplacement par du tacrolimus.

Szrypek *et al.* ; Berheri *et al.*

- √ [testostérone sérique] et ↗ [FSH] chez des patients transplantés rénaux sous sirolimus.

Huyghe *et al.*

- √ **nombre** de spermatozoïdes chez le rat traité par sirolimus dans plusieurs études mais à des doses très supérieures (12 à 32x) à celles utilisées en thérapeutique humaine.

Huyghe *et al.*

*

0

Take home messages

- ABCD et CFTR = sources multiples d'infertilité
- AMP fonctionne
- Prélever tôt si possible

*

0

Merci de votre attention

CHRU
B R E S T

*

0

