

La place actuelle de la biopsie testiculaire dans l'exploration de l'homme azoospermique

R.SCHOYSMAN, M.van de CASSEYE .

*S.I.M.A.F. (Schoysman infertility management foundation) HOPITAL van HELMONT
VILVORDE - BELGIQUE*

RESUME

La biopsie testiculaire a connu des intérêts fluctuants. D'indispensable pour évaluer une situation andrologique, son apport a été jugé inutile dès que des dosages plus précis de la F.S.H. étaient disponibles.

Elle a connu un renouveau comme évaluation préopératoire d'une intervention microchirurgicale andrologique mais, comme cette chirurgie est actuellement souvent abandonnée au profit de la T.E.S.E., l'intérêt de la biopsie s'est concrétisé en une simple question : "y a-t-il encore présence de quelques spermatozoïdes ?" Dès lors, le caractère diagnostique de la biopsie s'est modifié en geste thérapeutique.

Mots-clés : spermatozoïdes, biopsie testiculaire, T.E.S.E

I. INTRODUCTION

Dans le développement progressif de l'andrologie, l'intérêt pour la biopsie testiculaire a été très fluctuant. C'était la seule exploration valable pour des hommes oligo- ou azoospermiques avant que des dosages hormonaux précis aient été introduits pour aider au diagnostic [4,6,7,8].

Ainsi, dans les années '70, l'intérêt pour la

biopsie testiculaire a fortement diminué mais au début des années '80, il a repris à la demande des microchirurgiens qui voulaient connaître la valeur de la spermatogénèse avant d'entreprendre des interventions de reperméabilisation épидидymaire ou déférentielle [9,13] Plus récemment, le développement des techniques de fécondation *in vitro*, utilisant des spermatozoïdes testiculaires pour microinséminer des ovocytes [10,11,16], a ouvert de nouvelles possibilités thérapeutiques et à ce jour cette technique est utilisée dans de très nombreux laboratoires.

II. MATERIEL

Nous avons revu toutes nos biopsies testiculaires de patients azoospermiques présentant des situations cliniques et endocrines variables, d'excrétoires à sévèrement sécrétoires, même avec FSH élevée. Ce dernier groupe n'était plus considéré comme une indication de biopsie avant que la FIVETE avec utilisation de spermatozoïdes testiculaires et la microinsémination ne voyaient le jour.

CINQ GROUPES DE SITUATIONS PATHOLOGIQUES ONT ETE RETENUS

A. CLASSIFICATION CLINIQUE

- GROUPE 1 (840 cas).

Patients azoospermiques avec situation d'oblitération épидидymaire évidente et endocrinologie normale.

Ces biopsies ont surtout été collectées avant ou au cours d'une réparation microchirurgicale.

- GROUPE 2 (378 cas).

Patients avec FSH normale, examen clinique non contributif.

Au cours d'une exploration scrotale une biopsie testiculaire a été prélevée.

L'exploration visuelle de l'épididyme montrait soit un organe normal et l'oblitération était alors au niveau du canal déférent, voire de l'ampoule déférentielle, ou bien l'épididyme était discrètement gonflé et induré.

- GROUPE 3 (92 cas)

Patients azoospermiques avec examen clinique normal mais FSH légèrement élevée (10 à 15 μ UI).

- GROUPE 4 (21 cas).

Situation identique, mais avec FSH fortement élevée (15 à 30 μ UI).

- GROUPE 5 (16 cas).

Patients azoospermiques avec petits testicules mous et FSH très sévèrement élevée. Des biopsies ne sont plus pratiquées dans ce groupe à l'heure actuelle mais les observations rapportées ici remontent à de nombreuses années, au début de notre intérêt en andrologie, au moment où la RIA n'était pas encore disponible et les dosages de FSH urinaire peu fiables.

B. CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'approche classique de la lecture de la biopsie testiculaire porte surtout sur le diamètre et la paroi tubulaire ainsi que des détails extra-tubulaires. L'intérêt principal porte sur l'architecture de la spermatogénèse. [1.]

a. DIAMETRE ET PAROI TUBULAIRE

Le diamètre des tubules séminifères est mesuré et le nombre de tubules où il est en dessous de la normale est inclus dans le protocole. La paroi est examinée pour son épaisseur et l'apparition isolée ou groupée de tubes à paroi épaissie est notée.

b. L'ARCHITECTURE TUBULAIRE

L'attention porte principalement sur:

1. La densité de la couche cellulaire et le nombre de spermatozoïdes et de spermatides dans la lumière.
2. La régularité de l'architecture de la spermatogénèse.
3. La présence de formes atypiques.
4. La présence de cellules nécrotiques.
5. La présence de cellules desquamées dans la lumière.

Dans la conclusion générale, tous ces détails sont inclus. Un protocole valable de biopsie demande beaucoup de précision. Des conclusions telles que "dans une majorité de tubules..., dans quelques tubules..., il y a un nombre moyen de spermatozoïdes..." etc... etc... n'ont aucune valeur et ne peuvent pas contribuer à l'évaluation correcte du problème

Cette méthodologie qui demande 30 à 45 minutes permet de reconnaître 4 groupes de tubules.

1. Le tubule normal.

La succession théorique de l'onde spermatogénétique n'est pas observée dans la totalité de la section. Ceci est dû à l'association particulière des cellules de la spermatogénèse décrite par Clermont [18.]. Par conséquent, les spermatozoïdes sont rassemblés en quelques points et non sur tout le pourtour du tubule. Une section tubulaire peut être considérée comme normale si plus de 12 spermatozoïdes y sont comptés (fig. 1.).

2. Le stade spermatocyte.

La couche germinative est mince et les spermatides sont absentes.

3. Le stade spermatogonie.

La couche germinative est extrêmement réduite. Uniquement des spermatogonies sont visibles et occasionnellement un spermatocyte.

4. Uniquement des cellules de Sertoli sont présentes.

c. DÉTAILS EXTRA-TUBULAIRES

1. Les cellules de Leydig et leur éventuelle hyperplasie.
2. Les zones de fibrose dans les espaces interstitiels.

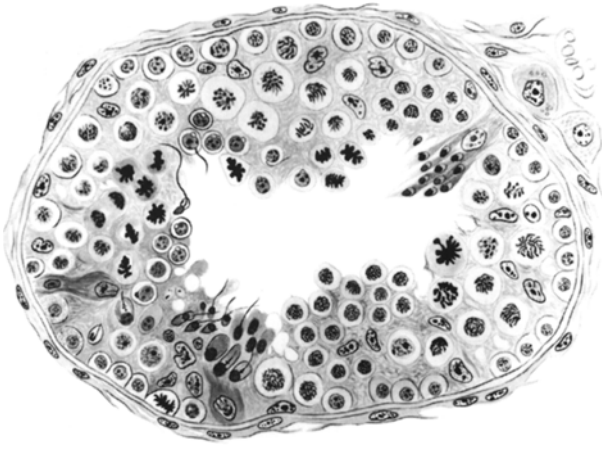


Figure 1 : Section de tubule testiculaire : la succession régulière spermatogonies - spermatocytes I et II - spermatides et spermatozoïdes ne s'observe en aucun endroit. La présence de spermatozoïdes n'est notée qu'en certains points du pourtour.

3. Phénomènes inflammatoires péri-tubulaires ou péri-vasculaires.

4. Recherche d'hyalinose ou de sclérose dans les vaisseaux sanguins.

REMARQUES

1. Des mosaïques des différents types d'architecture tubulaire sont fréquentes et même souvent prédominantes avec des incidences variables d'un type à l'autre.

2. Détails

Malgré l'observation de tous ces détails, ce mode de lecture de la biopsie testiculaire a été critiqué comme superficiel et inexact par des auteurs proposant des approches beaucoup plus complexes mais à ce point longues qu'elles n'ont aucune valeur pratique [14.15.]

C. ANALYSE DES BIOPSIES DANS LES DIFFÉRENTES CATEGORIES CLINIQUES.

• **GROUPE 1** : Les azoospermies excrétoires

a. Les oblitérations épидидymaires évidentes.

80% des patients montrent une spermatogénèse complète; 18% diverses altérations de la

couche germinative; mais 2,5% des cas présentent des atrophies tubulaires sévères, avec seule présence de cellules de Sertoli et ce malgré une FSH normale !

b. Les oblitérations plus discrètes de l'épididyme ou du déférent.

Dans 63% des cas, les biopsies à majorité normales; chez 34% elles montrent un arrêt au stade spermatocyte-spermatogonie et chez 2,1% des patients, les tubules ne sont tapissés que de cellules de Sertoli.

• **GROUPE 2** : Les azoospermies sécrétoires.

Dans ce groupe des azoospermies sécrétoires, nous avons distingué plus haut trois catégories comprenant respectivement les hommes azoospermiques avec anatomie normale et FSH légèrement élevée [A.), les azoospermiques avec anatomie normale mais FSH fortement élevée (B.), et enfin ceux qui sont porteurs de testicules hypotrophiques avec également FSH élevée (C.).

Les analyses des biopsies montrent une souffrance testiculaire de plus en plus évidente et qui arrive à son maximum dans le dernier groupe. Cependant, même dans celui-ci, certains tubules peuvent toujours contenir des spermatozoïdes.

En effet, chez 60% des hommes appartenant à ce dernier groupe très défavorable de testicules hypotrophiques et FSH très élevée, on trouve encore des tubules contenant des spermatozoïdes (Tableau I).

Pour toutes ces situations d'azoospermies sécrétoires avec persistance d'un certain degré de spermatogénèse, se pose la question de la phagocytose spermatique intra-testiculaire ou intra-épididymaire [18.].

La règle de Silber-Rodriguez-Rigau [13.], quoique mathématiquement discutable, donne une bonne approche du phénomène et il suffit de regarder la courbe originale de l'auteur pour réaliser qu'une production testiculaire de moins de 5 millions entraîne l'azoospermie.

Le tableau I résume un survol de toutes les lectures des biopsies analysées.

Tableau 1

ANALYSE DE 1350 BIOPSIES TESTICULAIRES D'HOMMES AZOOSPERMIQUES EN DIVERSES SITUATIONS CLINIQUES ET HORMONALES

	SITUATION CLINIQUE	NOMBRE DE CAS	FSH	SPERMATOGENESE
GR 1A	TESTICULES NORMAUX EPIDIDYMES NETTEMENT OBLITERES	840	N 2.5>7.5	COMPLETE DANS 80% DES TUBULES
GR 1B	TESTICULES NORMAUX EPIDIDYMES CLINIQUEMENT NORMAUX	378	N 2.5>7.5	COMPLETE DANS 60% DES TUBULES
GR 2A	TESTICULES NORMAUX EPIDIDIMES NORMAUX	92	I 8>15	COMPLETE DANS MOINS DE 20% DES TUBULES
GR 2B	TESTICULES NORMAUX EPIDIDYMES NORMAUX	21	III >15	COMPLETE DANS MOINS DE 5% DES TUBULES MAIS PEU DE SPERMATOZOIDES
GR 2C	TESTICULES HYPOTROPHIQUES	16	III (>15)	PREDOMINANCE DE CELLULES DE SERTOLI AVEC RARISSIMES TUBULES A SPERMATOGENESE COMPLETE DANS 6 CAS SUR 10

III. DISCUSSION

En cas d'oblitération épидидymaire ou déférentielle évidente, 80% des patients n'ont aucune altération de la morphologie testiculaire ou tout au plus quelques anomalies peu accusées, même si ces oblitérations existent depuis de nombreuses années. Il faut cependant retenir que le matériel de vasectomie, dont la date est généralement bien connue, montre quand-même qu'au-delà de 10 ans la spermatogénèse est diminuée. Il en est vraisemblablement de même pour les lésions post-inflammatoires.

A côté du groupe (1.A.), les nombreux patients du groupe (1.B.) présentent des oblitérations non détectées par la clinique et uniquement révélées par la biopsie testiculaire. Dans ce groupe, l'incidence plus élevée d'altérations tubulaires peut être le résultat d'une orchite sub-clinique concomitamment à l'infection épидидymaire. En effet, l'albuginée testiculaire étant une structure rigide, tout œdème mènera à des lésions d'ischémie. 30% de ces patients présentent dès lors simultanément une oblitération mécanique et une spermatogénèse diminuée.

A l'heure actuelle, la nécessité de la biopsie

testiculaire est fortement remise en question. Son bénéfice, malgré de nombreuses publications pendant trois décennies, est en fait très limité, surtout pour des cas d'oligospermie. En effet, la lecture de la biopsie n'offre aucune solution thérapeutique, encore que cette idée n'emporte pas tous les suffrages, puisque d'aucuns attachent beaucoup plus d'importance à l'étude microscopique des cellules de Leydig qu'à la structure de la spermatogénèse [5].

Réaliser une biopsie préalable à la microchirurgie reste un geste très valable, mais les techniques de T.E.S.E. sont à ce jour plus fréquemment utilisées dans de nombreux centres. Cette approche a complètement changé le sens de la lecture de la biopsie testiculaire. Les équipes FIVETE ne sont nullement concernées par les structures tubulaires. Une seule question fondamentale se pose à elles : "Y-a-t'il encore quelques spermatozoïdes?" [16].

Pratiquement, en ce qui concerne l'activité de notre groupe, lorsque se pose le problème d'une oblitération excrétoire avec possibilité de micro-chirurgie tant épидидymaire que déférentielle, l'intervention est décidée sans biopsie préalable. Une telle décision tient compte

de l'âge et de la situation gynécologique de la partenaire. Si, en cours d'intervention, il s'avère qu'une réparation est impossible, des spermatozoïdes épидидymaires sont de toute façon collectés et congelés en vue d'une éventuelle tentative M.E.S.A. Si l'épididyme est vide, le même procédé est appliqué à un fragment de biopsie testiculaire. Dans le très faible nombre de cas où une azoospermie excrétoire s'accompagne d'une absence totale de spermatogénèse (2,4%), cette solution s'avère impossible.

Lorsqu'un couple devrait bénéficier d'une T.E.S.E. avec spermatozoïdes testiculaires, il est hasardeux d'entamer la stimulation de l'épouse avant d'avoir quelque certitude sur la présence de spermatozoïdes dans le tissu testiculaire. Cette précaution est d'autant plus valable lorsqu'il s'agit du groupe le plus défavorable déjà signalé, à savoir avec testicules hypotrophiques et FSH élevée.

Nous reconnaissons que cette attitude peut être critiquable en ce sens qu'une biopsie unique n'est pas systématiquement représentative de l'ensemble de la gonade [17]. Il faudrait idéalement pratiquer plusieurs biopsies par testicule avant de conclure soit à la positivité ou la négativité de l'exploration. Cependant, ceci risque de compromettre les chances de trouver des spermatozoïdes lors de la tentative de micro-fécondation ovocytaire. Les attitudes seront donc variables d'une équipe à l'autre s'occupant de ce type de travail.

Cette situation a complètement changé l'interprétation et même l'utilisation des biopsies. D'aucuns estiment même ne plus pratiquer de biopsies du tout, mais de les remplacer par une aspiration à l'aiguille qui peut permettre de savoir s'il y a des spermatozoïdes et, partant de là, solutionner les problèmes par l'approche T.E.S.E. [2,3,12].

Les prélèvements à l'aiguille sont également sujet à caution et leur négativité est parfois contredite par des biopsies qui montrent la persistance de tubes à spermatogénèse complète.

Singulièrement, le contraire a également été décrit, à savoir que le fragment biopsique analysé par le pathologiste ne montrait que des éléments sertoliens, alors qu'une lame micro-

scopique sur laquelle le même fragment a été trempé à plusieurs reprises dans une goutte de sérum physiologique, montrait la présence de spermatozoïdes. Le choix de la technique qui prévaudra à l'avenir dans les mises au point routinières résultera de futures études comparatives.

IV. CONCLUSION

Le renouveau d'intérêt pour la biopsie testiculaire est considérable. Des cas qui étaient classiquement considérés comme définitivement stériles peuvent à ce jour être aidés jusqu'à l'obtention d'une grossesse chez la partenaire et dans ces conditions la biopsie testiculaire n'a plus son rôle diagnostique, mais d'emblée un rôle thérapeutique.

REFERENCES

1. CLERMONT Y. "The cycle of seminiferous epithelium in man" *Am. J. Cenat.* 1963, 112:35-51, 1963
2. DAJANI Y.F., KILANI Z.: Role of testicular fine needle aspiration in the diagnosis of azoospermia. *International Journal of Andrology.* 1998, 21:295-300
3. GOTTSCHALK-SABAG S., GLICK T., WEISS D.B.: Fine needle aspiration of the testis and correlation with testicular open biopsy, *Acta Cytologica*, 1993, Vol.37, N°1, January-February
4. GOUYGOU C.: La biopsie testiculaire dans la stérilité masculine. Indications -Techniques- Résultats. *Rev. Prat.* 1971, 21:2
5. HADZISELIMOVIC F., LEIBUNDGUT B., DA RUGNA D., BUSER M.W.: The value of testicular biopsy in patients with varicocele. *Journal Urology*, 1986, 135:707-710.
6. LIPSCHULTZ L.I., HOWARD S.S. eds. *Infertility in the Male*, Masby Tear Book, St. Louis, 1991.
7. ROSEMBERG E. & PAULSEN C.A.: *The human testis*, Plenum, New York, 1970.
8. SCHOYSMAN R.: The interest of testicular biopsy in the study of male infertility. *Acta Europea Fertil.* 1980, 11:1
9. SCHOYSMAN R. - *Microsurgery of male infertility*, Fondazione per gli studi sulla riproduzione umana, Palermo, 1994, (distributed by Van Helmont Hospital, Vilvoorde, Belgium).
10. SCHOYSMAN R. et al.: Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet*, 1993, 342: 1236-1237
11. SCHOYSMAN R., VANDERZWALMEN P., NIJS M., SEGAL L., SEGAL- BERTIN G., GEERTS L., van

- ROSENDAAAL E., SCHOYSMAN- DEBOECK A./ Pregnancy obtained with human testicular spermatozoa in an in vitro fertilization programme. J. Androl., 1994, Vol 15, p. 105, Suppl.
12. SHERINS R.S., BELKER A.M., COULAM C.B.: Percutaneous new surgical sperm aspiration from the testis: a highly effective diagnostic and treatment method to achieve pregnancy in azoospermic man. 52nd Annual Meeting of the American Society for reproductive medicine, 1996, Boston-Abstract S113.
 13. SILBER S.H., RODRIGUEZ-RIGAU L.: Quantitative analysis of testicle biopsy. Determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction Fert. Steril., 1981, Vol. 38, N°4 Reprod. 1995; Supplement 1:115-9.
 14. SKAZZEBAEK N.E., HELLER C.G.: Quantification of human seminiferous epithelium. (1973). J.Reprod. Fert. 32:379-389.
 15. STEINBERGER E. TJOE D.Y. A method for quantitative analysis of human seminiferous epithelium (1968).
 16. TOURNAYE H., CAMUS M., GOOSENS A. et al. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. Human Reprod. 1995; Supplement 1:115-9.
 17. TOURNAYE H., VERHEYEN G., NAGY P., UBALDI F., GOOSSENS A., SILBER S., VAN STEIRTEGHEM A.C., DEVROEY P.: Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? Human Reproduction, 1997, vol.12 n° 1 pp.80-86
 18. van de CASSEYE M., SCHOYSMAN R. - Azoospermia as a result of intratesticular and epididymal spermatozoon phagocytosis, Proceedings of the IXth World Congress on IVF and Assisted reproduction, Vienna, 1995.

When F.S.H. could be more accurately measured by R.I.A., the interest for biopsy faded severely. It was only rekindled by the andrological microsurgions but when in its turn this therapeutic approach lost much of its interest by the T.E.S.E. method, also this aspect of the biopsy lost its value.

At the present time, most clinicians dealing with the use of testicular spermatozoa in Assisted Fertilisation Programs, are only interested in knowing whether or not some mature spermatozoa are still present. It was clarified that even in very severely damaged testes a few tubules can still contain a limited amount of spermatozoa.

Key words : *Spermatozoa, testicular biopsy, T.E.S.E.*

ABSTRACT

Actual interest of testicular biopsy in investigation of azoospermia

R. SCHOYSMAN, M. van de CASSEYE

The interest for testicular biopsy has been severely fluctuating during the development of andrological investigation and treatment.

In the fifties and sixties much energy was spend on reading spermatogenesis very accurately and most protocols from that period focussed on the levels at which a stop in spermatogenesis could be observed. This work led to several scores that proved however to have no practical therapeutic value.