

L'INFERTILITE MASCULINE
ET
LA MUCOVICIDOSE

DR JM RIGOT
SERVICE D'ANDROLOGIE CHRU LILLE
LILLE LE 01 04 2016

INTRODUCTION

- La mucoviscidose (CF) :97 % des hommes sont azoospermiques en raison ABCD (1968)
- ABCD: forme mineure de mucoviscidose(1990)
- ABCD: 1/1000 population générale
1/3 des azoospermies obstructives
- Infertilité masculine : CFTR-opathies ? (1994)

Table III. Health status of men and women with cystic fibrosis in relation to reproductive outcome

	Men/partner		Age-adjusted Odds Ratio (95% CI)
	Any pregnancy <i>n</i> = 18 (%)	No pregnancy <i>n</i> = 1329 (%)	
Homozygous DF508	6 (33.3)	681 (51.2)	0.54 (0.19–1.53)
FEV1 <50% ^a	9 (50.0)	471 (35.4)	1.24 (0.48–3.18)
<i>Staph. aureus</i> infection	3 (16.7)	338 (25.4)	0.76 (0.21–2.72)
<i>Pseudomonas</i> infection	11 (61.1)	795 (59.7)	1.39 (0.47–4.10)
Aspergillosis infection	1 (5.6)	93 (7.0)	1.00 (0.13–7.82)
Insulin dependent diabetes	4 (22.2)	222 (16.7)	1.37 (0.43–4.38)
Impaired GTT ^b	0 (0.0)	127 (9.6)	—
Pancreatic enzymes	15 (83.3)	1191 (89.6)	1.04 (0.91–1.19)
Ursodeoxycholic acid	2 (11.1)	280 (21.1)	0.82 (0.18–3.71)
Oral steroids	2 (11.1)	198 (14.9)	0.90 (0.25–3.30)
β ₂ agonists	14 (77.8)	867 (65.2)	1.91 (0.62–5.88)
NSAIDs ^c	1 (5.6)	37 (2.8)	2.41 (0.35–16.50)
Height < 10th percentile	5 (27.8)	334 (25.1)	1.12 (0.35–3.57)
Weight < 10th percentile	6 (33.3)	447 (33.6)	1.08 (0.36–3.20)
Shwachmann score (0–55) ^d	1 (5.6)	51 (3.8)	2.03 (0.26–16.21)
Full or part-time work	11 (61.1)	554 (41.7)	1.45 (0.96–2.20)
Median age at diagnosis (IQR) ^e	5.5 (8.5)	1.0 (4.0)	<i>P</i> = 0.06
Median age in 2001 (IQR)	34.0 (6.0)	23.0 (11.0)	<i>P</i> = 0.000*

1%

Knowledge of infertility in men with CF.

	<i>n</i> (%)
How does CF affect fertility in men?	
Normal fertility	5 (2)
Reduced fertility	47 (18)
Almost always infertile	197 (75)
Don't know	12 (5)
Why does CF affect male fertility?	
Sperm production problem	25 (10)
Sperm transport problem	203 (78)
Sperm production and transport problem	4 (2)
Don't know	28 (11)

Sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: Consistent preferences, inconsistent practices[☆]

S.M. Sawyer^{a,b,c,*}, B. Farrant^d, J. Wilson^e, G. Ryan^f, M. O'Carroll^g, P. Bye^h, S. Bellⁱ

Source of initial information about fertility issues, by site.

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5	Total
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
CF clinic/hospital staff	51 (54)	22 (36)	16 (36)	12 (36)	6 (19)	107 (41)
Parents	12 (13)	15 (25)	9 (20)	10 (30)	7 (22)	53 (20)
Educational material	13 (14)	12 (20)	8 (18)	5 (15)	7 (22)	45 (17)
Friends/CF patients	10 (11)	6 (10)	1 (2)	3 (9)	0	20 (8)
General practitioner	0	2 (3)	6 (14)	0	1 (3)	9 (3)
Combination of sources	4 (4)	3 (5)	2 (5)	0	4 (13)	13 (5)
Unable to remember	1 (1)	0	0	1 (3)	3 (9)	5 (2)
Other ^a	2 (2)	1 (2)	2 (5)	2 (6)	2 (6)	9 (3)
Never heard	1 (1)				2 (6)	3 (1)
Total	94 ^b	61	44	33	32 ^b	263

Table 6

Number of men at each site who reported when they first heard about infertility, by age.

Age	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5	Total
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
≤ 16 years	44 (49)	28 (47)	14 (33)	13 (39)	16 (55)	115 (45%)
16–20 years	36 (40)	21 (35)	19 (44)	11 (33)	10 (34)	97 (38%)
≥ 20 years	10 (11)	11 (18)	10 (23)	9 (27)	3 (10)	43 (17%)
Total	90	60	43	33	29	255

Table 2 Attitudes to parenting and fertility

	Men (n = 82)	Women (n = 54)	p value
“How important is having children to you at present or in the next 10 years?”			
Not at all important	12 (15%)	15 (28%)	0.05
Quite/very important	70 (85%)	39 (72%)	
“Do you worry that if you had a child it may have cystic fibrosis?”			
Yes	48 (59%)	30 (56%)	NS
No	18 (22%)	13 (26%)	
Never think about it/NA	16 (19%)	11 (18%)	
“How do you feel if a health professional questions if you should have a child?”			
Shocked	12 (15%)	9 (17%)	NS
Angry	25 (31%)	20 (37%)	NS
Relieved	6 (7%)	0%	<0.05
Resigned	8 (10%)	6 (11%)	NS
Not bothered	26 (32%)	19 (35%)	NS

Thorax 2000;55:672-677

Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland

A Fair, K Griffiths, L M Osman, for the Collaborative Group of the Scottish Adult CF Centres

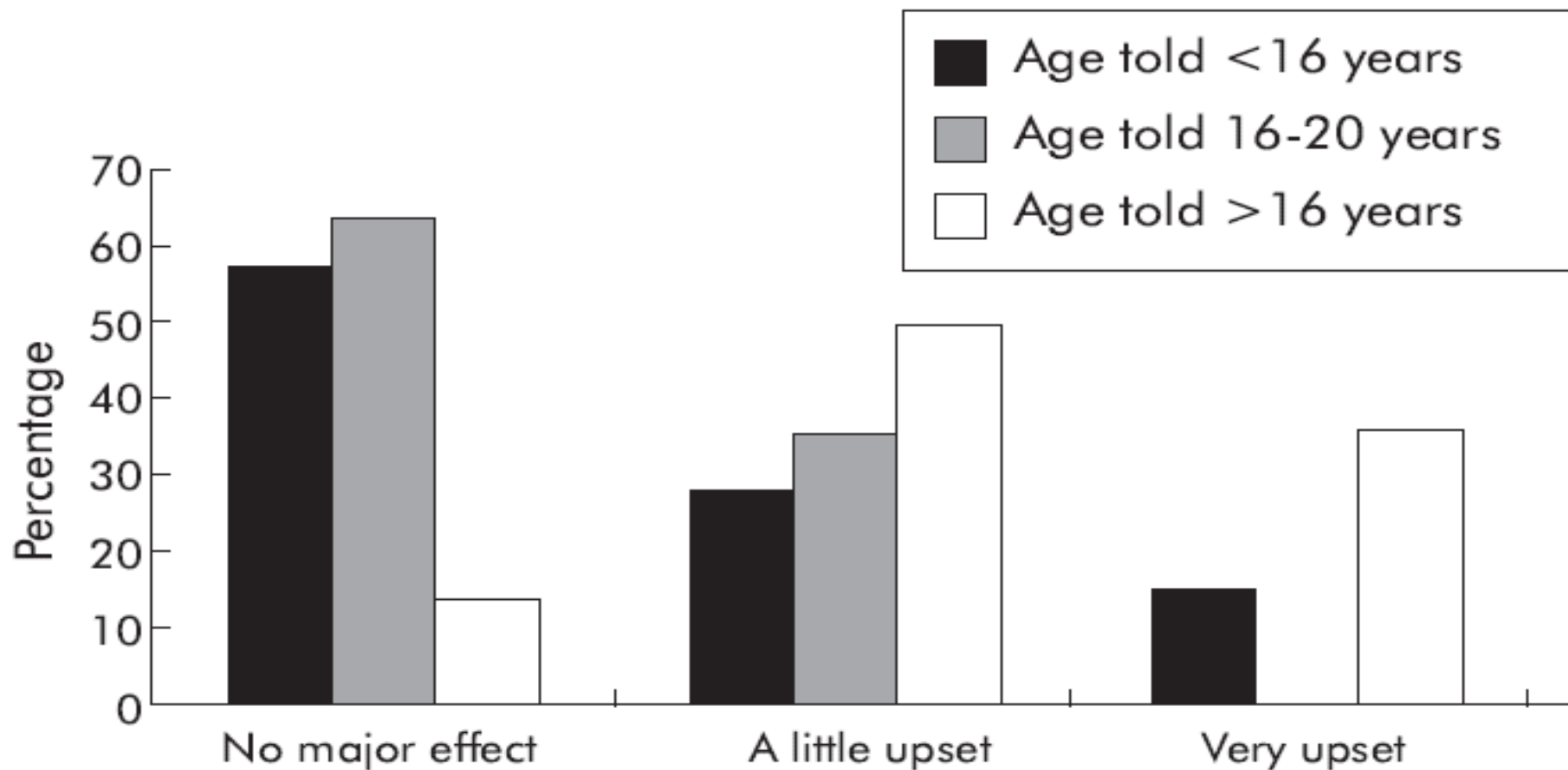


Figure 1 Reaction to first hearing about infertility according to age.

CYSTIC FIBROSIS

A survey of sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: new challenges for adolescent and adult services

S M Sawyer, B Farrant, B Cerritelli, J Wilson

MUCOVISCIDOSE / ABCD

- Denning 1968
- Kaplan 1968
- Feigelson 1969
- Landing 1969
- Hosclaw 1971
- Oates 1992
- Mac Callum 2000

CLINIQUE Mc Callum 2000

- Volume testiculaire normal
- Spermogramme
 - Volume < 1 ml
 - pH < 7
 - Azoospermie 97 %
- FSH, testostérone normales
- Echographie TR : 50 % d'anomalies des VS
- Examen anatomopathologique : 100% d'anomalies des VS (Hosclaw 1971)

C F T R / C F Mc Callum 2000

- Mutation sévère / sévère 88 %
- Mutation sévère / mild 11 %
- Mutation mild / mild 1 %

PROBLEME

- Formes mineures de l'adulte méconnues si O A T S (Hosclaw 1971, Feigelson 1969) :

Oats + vol <1ml + pH <7 +Fructose ↓

- ➔ Importance de l'interrogatoire
- * ATCD personnels
 - * ATCD familiaux

ABCD

- Dumur 1990
- Rigot 1991
- Anguiano 1992
- Mickle 1995
- Dumur 1996
- Delataille 1998
- Daudin 2000
- Robert 2001

CLINIQUE

Delataille 1998 , Daudin 2000 , Robert 2001

- Agénésie des déférents
- Volume testiculaire normal
- Spermogramme : azoospermie
 - Volume < 1 ml (2ml)
 - pH < 7 (7,2)
 - fructose↓
- FSH, testostérone normales
- Echographie TR : 50 % d'anomalie des VS

ABCD / CFTR

- Mutation sévère / mild 30 %
- Mutation sévère / 5 T 35 %
- Mutation 5 T / autres 17 %
- Autres 18 %

→ Sauf si agénésie rénale :0 Mutation (?)

AUCD / CFTR Mickle 1995

- AUCD rare : 0,5%
- 6/21 : oats
- 8/21 : mut ⊕
mais
- 13 mut ⊖:40% anomalies rénales
- 8 mut ⊕: Azoospermie /0 anomalie rénale

AZOOSPERMIE / CFTR

- Dohle 2002
CFTR ⊕ 16 %
- Ravnik Glavac 2001
CFTR ⊕ idem population générale

CAT / CFTR / ICSI

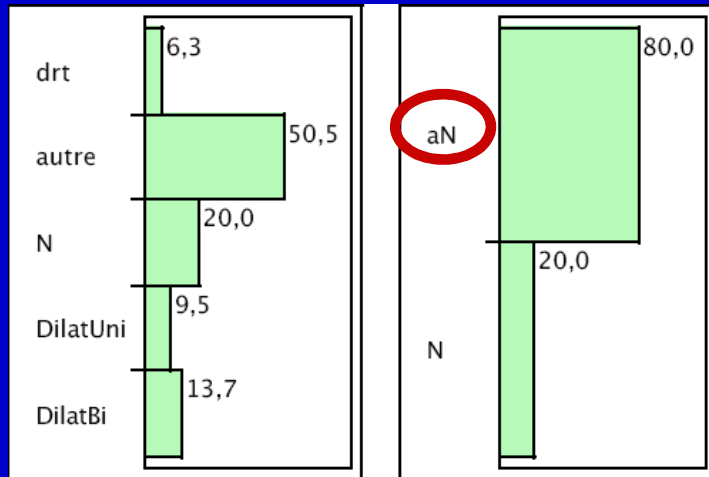
- Foresta C 2002
 - « Guidelines for appropriate use of genetic test in infertile couples »
 - * Mucoviscidose
 - * CBAVD
 - * CUAVD
- ➔ Consensus

NOTRE EXPERIENCE

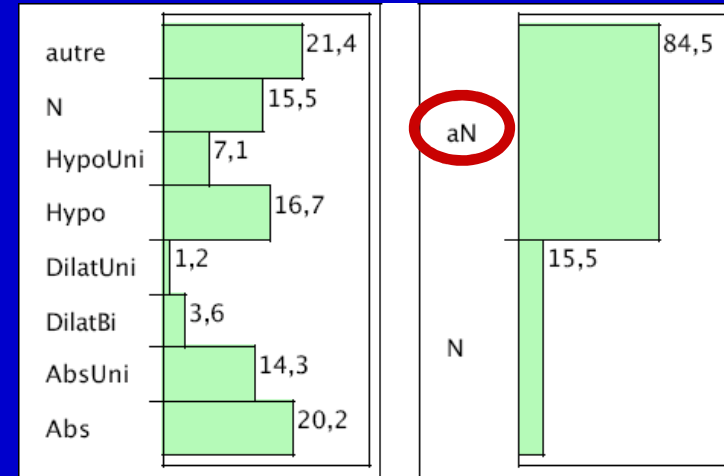
104 cas S. Bouyé 2008

Age	31 ans	
Volume sperme	0,8 ml	n = 2 à 6 ml
pH sperme	6,8	n = 7,2 à 7,8
Fructose	0,5	n > 13
FSH	3,9	n = 1,5 à 10
Testostérone	4,68	n = 3,5 à 9,5
Volume testis	14,5	n >15 cc

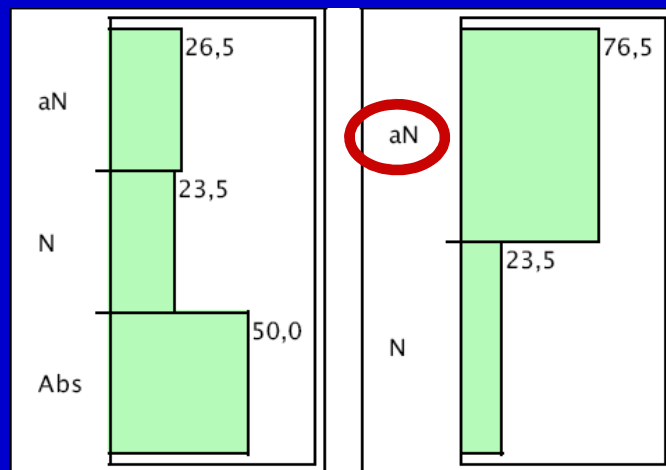
Echographie génito-urinaire



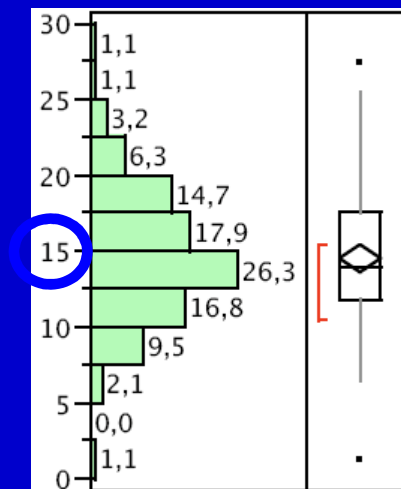
épididymes



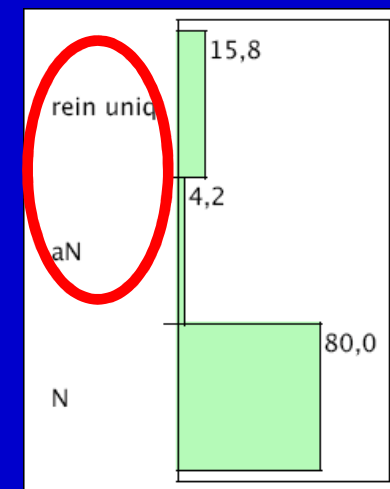
vésicules séminales



carrefour vésiculo-déférentiel



volume testiculaire

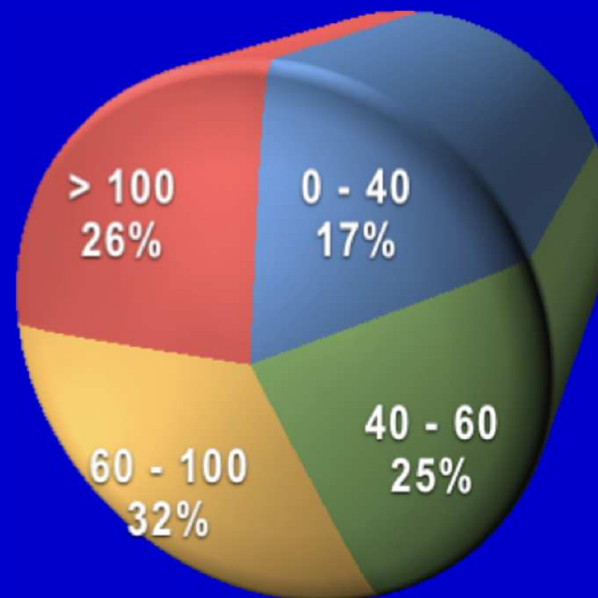


reins

Test de la sueur :

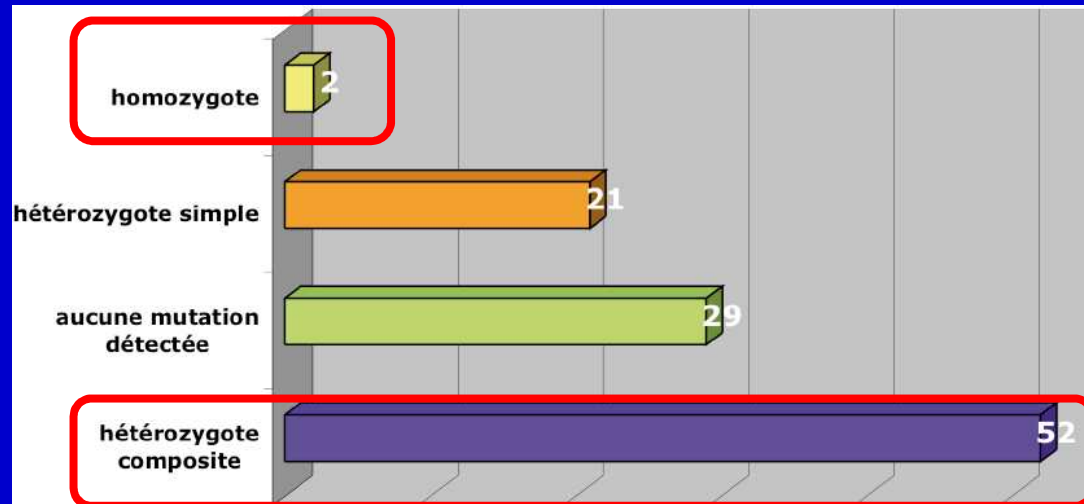
mesure du taux de chlore sudoral

(anormal si valeur moyenne du chlore sudoral > 60 mmol/l)

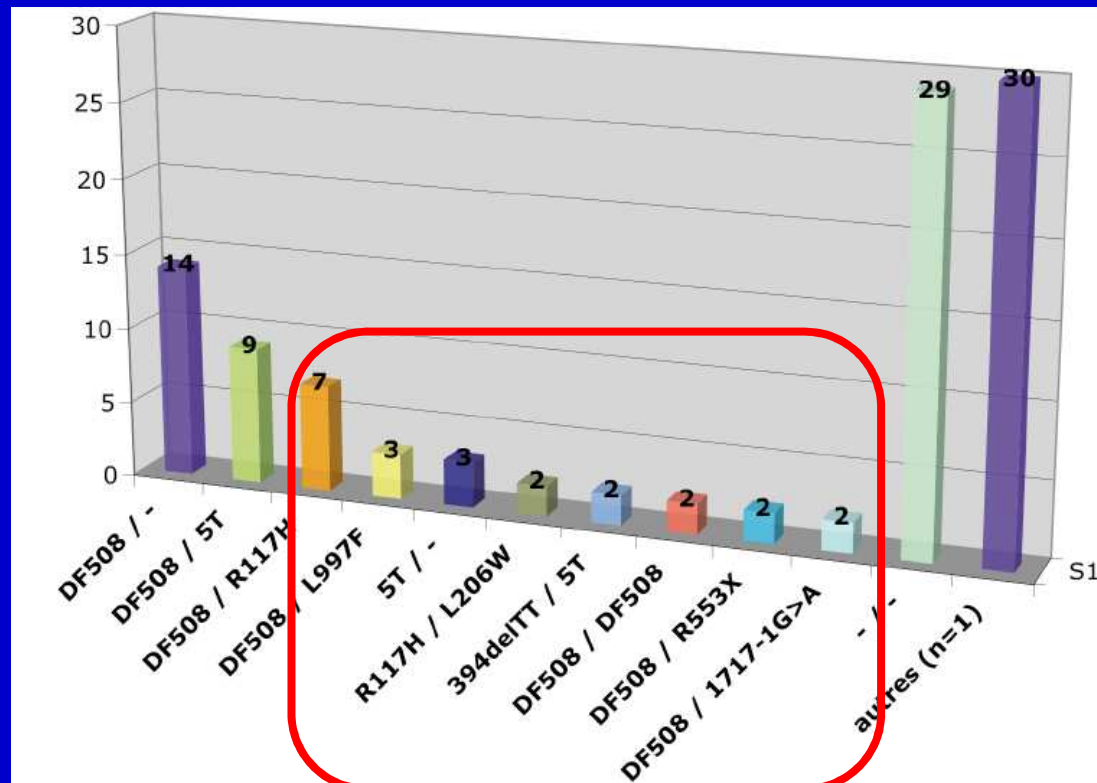


test de la sueur anormal chez plus de 50% des patients

Génétique :



Génotypes les plus fréquemment rencontrés :



	pH < 7 et vol < 1 ml n = 37	pH > 7 et vol > 1 ml n = 19	p
test de la sueur	11 - / 26 +	11 - / 7 +	0,026
reins (écho)	29 N / 4 aN	11 N / 8 aN	0,047
génotype	pas de mutation 6 mutation 31	pas de mutation 10 mutation 9	0,0057
fructose	0,35	16,61	0,037

	test de la sueur négatif n = 41	test de la sueur positif n = 56	p
pH sperme	7,19	6,93	0,02
reins (écho)	23 N / 15 aN	47 N / 4 aN	0,001
génotype	pas de mutation 23 mutation 18	pas de mutation 5 mutation 51	<0,0001

	mutation n=75	pas de mutation n=29	p
épididymes (écho)	17 N / 50 aN	2 N / 26 aN	0,04
pH sperme	6,93	7,35	0,001
test de la sueur	18 - / 51 +	23 - / 5 +	<0,0001
reins (écho)	64 N / 2 aN	12 N / 17 aN	<0,0001

LA PRISE EN CHARGE

Tableau AMP2. Résumé de l'activité et des résultats d'AMP en 2010

AMP	Nombre de centres actifs**	Tentatives*	Grossesses échographique	Accouchements	Enfants nés vivants
Intraconjugal					
Insémination intra-utérine	199	55 873	7 016	5 483	5 925
FIV hors ICSI	106	21 391	5 158	3 969	4 457
ICSI	105***	36 700	5% ICSI CHIR	7 381	8 127
TEC	105***	18 426	3 365	2 425	2 561
Spermatozoïdes de donneur					
Insémination intra-utérine	116	4 024	827	696	764
Insémination intra-cervicale	12	460	88	70	70
FIV hors ICSI	60	392	101	78	81
ICSI	84	709	203	150	160
TEC	63	324	67	52	54
Don d'ovocytes					
FIV hors ICSI	7	196	46	34	38
ICSI	25	488	124	89	101
TEC	23	262	51	45	49
Accueil d'embryons					
TEC	14	99	20	18	14
Total	200	139 344	26 422	20 470	22 401

* Tentatives : Cycles d'insémination artificielle (IUI, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)

** Les centres actifs sont les centres ayant déclaré une activité et envoyé leur rapport d'activité à l'Agence (36 laboratoires et 105 centres clinico-biologiques ont eu une activité en 2010 et ont envoyé leur rapport d'activité annuel à l'Agence, soit un total de 200 centres).

*** Données manquantes pour un centre

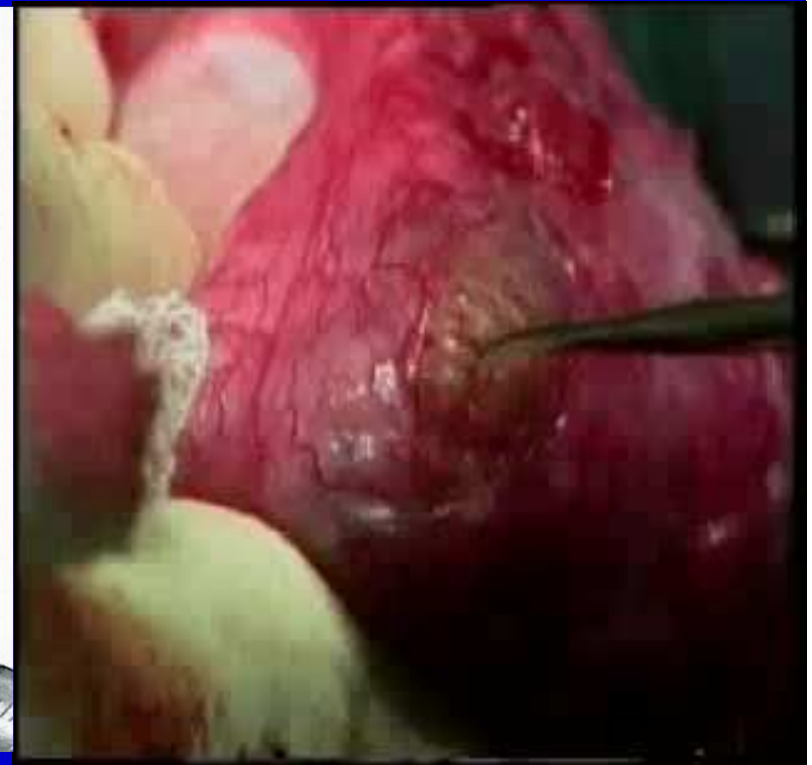
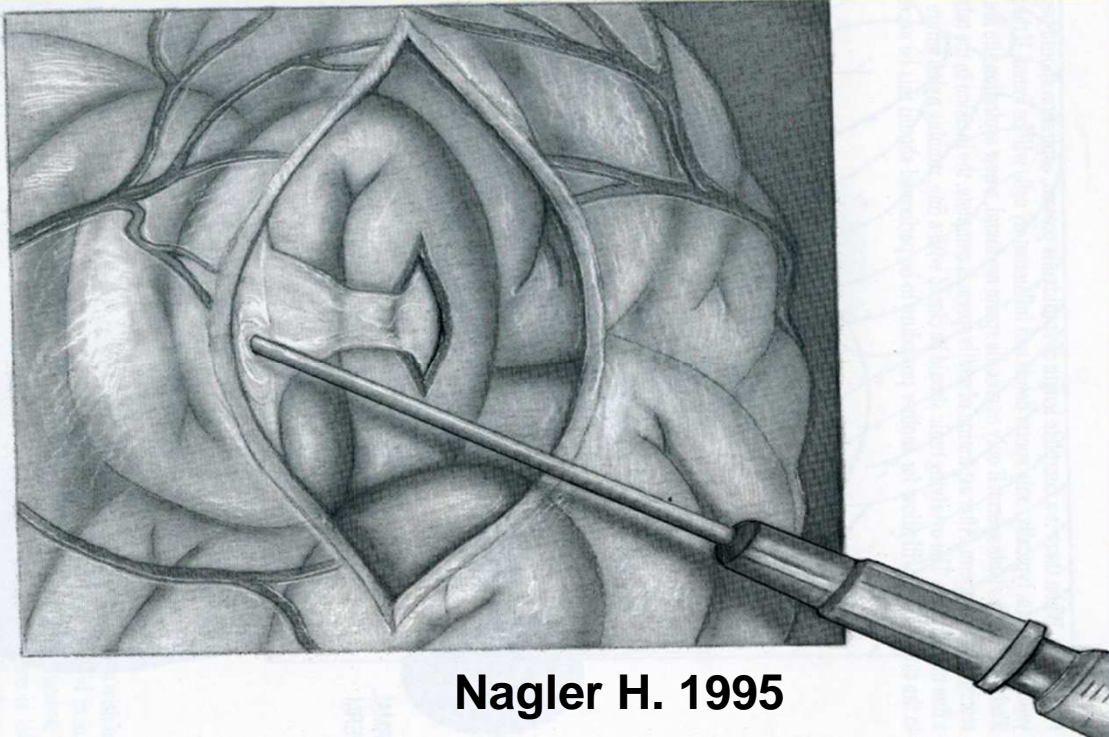
Tableau AMP21. ICSI avec recueil chirurgical de spermatozoïdes en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

	2007	2008	2009	2010
Ponctions (Nombre)	1 712	1 839	1 947	2 148
Transferts				
% Transferts/ponction	85,9%	85,8%	84,6%	81,2%
% Issues transferts inconnues	0,1 %	0,1 %	0,1%	1,5%
Grossesses				
% Grossesses échographiques/ponction	25,6%	27,0%	28,0%	25,9%
% Grossesses échographiques/transfert	29,8%	31,4%	33,2%	31,9%
% Grossesses évolutives/ponction	21,6%	22,2%	23,9%	21,5%
Issues de grossesses				
% Réductions embryonnaires/ Grossesses échographiques	0,0%	0,4%	0,4%	0,4%
% FCS précoces et GEU/ Grossesses échographiques	19,2%	20,2%	16,1%	18,3%
% FCS tardives/ Grossesses échographiques	1,8%	0,8%	0,9%	1,3%
% IMG < 22 SA/ Grossesses échographiques	0,5%	0,8%	0,2%	0,4%
% Issues de grossesses inconnues	2,3%	2,4%	2,2%	2,5%
Accouchements				
% Accouchements/ponction	20,7%	21,2%	23,3%	20,8%
% Accouchements/transfert	24,1%	24,7%	27,5%	25,6%
% Accouchements/ Grossesses échographiques	81,1%	78,4%	83,0%	80,3%
% Accouchements uniques/accouchement	80,6%	81,0%	80,1%	81,4%
% Accouchements jumeaux/accouchement	18,9%	17,7%	19,4%	17,0%
% Accouchements triples et plus/accouchement	0,8%	0,5%	0,0%	0,0%
% Issues d'accouchements inconnues	0,0%	0,0%	0,4%	1,3%

MODALITES DE PRISE EN CHARGE

- Bilan complet :
demande de préservation ou de paternité ?
- Consultation d'anesthésie spécifique en amont
- Rentre la veille séance de kiné
- En premier tour sous AG ou Rachi
- Incision scrotale unilatérale sauf exception
- Séance de kiné l'AM
- Annonce des résultats en fin d'AM
- Sortie le lendemain après séance de kiné
- 1 semaine d'arrêt

PRELEVEMENT EPIDIDYMAIRE



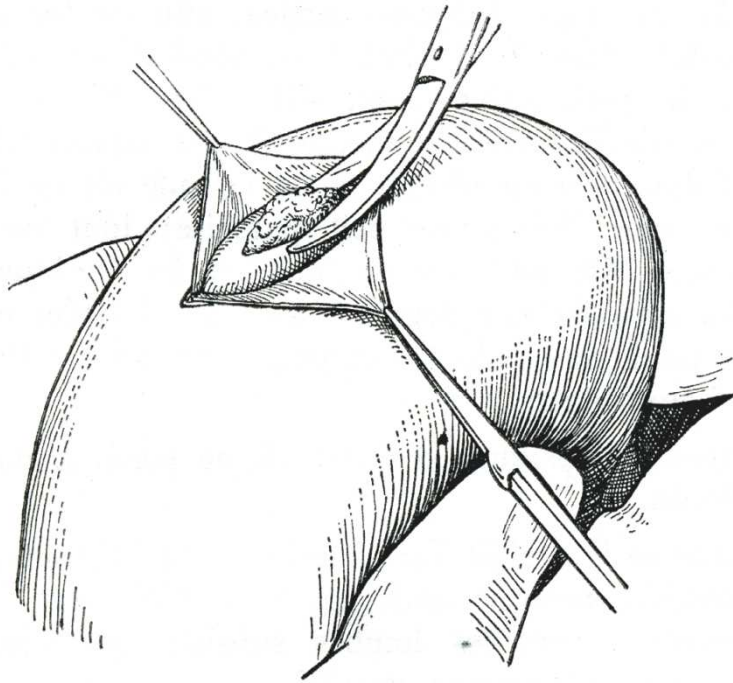


Fig. 3.

E.M.C.



	prélèvement épididymaire n = 43	prélèvement épididymaire et/ou testiculaire n = 61	p
<i>test de la sueur</i>	8 - / 34 +	33 - / 22 +	<0,0001
<i>FSH</i>	3,91	6,12	0,0079
<i>génotype</i>	pas de mutation 5 mutation 38	pas de mutation 24 mutation 37	0,005
<i>volume testis</i>	15,61	13,72	0,029

BASE FIV LILLE

AZOOSPERMIE EXCRETOIRE

	ABCD	FSH normale
	99/260	115/249
Fécondance	52 %	50 %
G./cycle	25 %	25 %
G./couple	66 %	54 %
Achmt/couple	55%	50%

Pour 2.6 cycles en moyenne par couple

BASE FIV LILLE ABCD / MUCOVICIDOSE

	MUCOVICIDOSE 9 couples	ABCD 62 couples	p
Age hommes	28,7	33,6	0,006
Age femmes	28,7	30,8	0,3
Nbre ponctions	21	157	
Tx fécondation	51,6	68,6	<0,001
Nbre grossesses	7 (33,3%)	47 (30%)	0,8
Nbre accouchements	6 (28%)	41 (26%)	0,8
Nbre naissances	7 (33%)	46 (29%)	0,8
Nbre accouchements/couple	66% / 2 ponctions	66% / 2 ponctions	

Figure 1 Proportion de femmes sans grossesse (et intervalle de confiance) en fonction du nombre de mois écoulés depuis le début de la période sans contraception (Enquête nationale périnatale 2003)
Figure 2 Proportion of women with no pregnancy (and confidence interval) based on the number of months since the start of the period of unprotected intercourse (French National Perinatal Survey 2003)

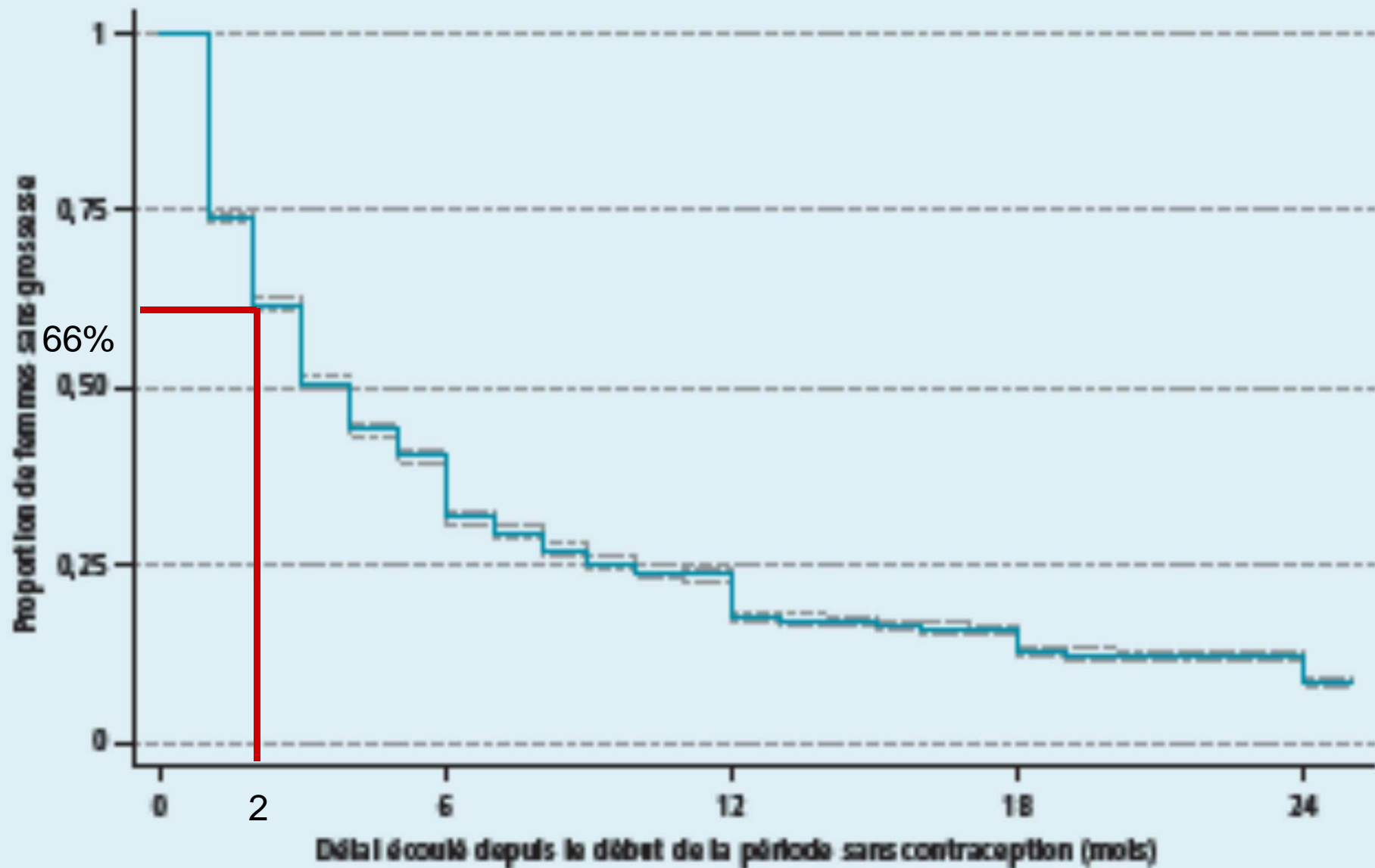


Table I. Comparison of the clinical characteristics and genotype of the 25 cystic fibrosis (CF) men at time of initiation of assisted reproductive technique (ART) and of the 130 CF male patients attending the adult CF centre in 2003

	CF men asking for ART (<i>n</i> = 25)	CF men attending the CF centre (<i>n</i> = 130)	<i>P</i> -value
Age [median (range)] (years)	29 (21–41)	28 (17–61)	NS
Age at diagnosis [median (range)] (years)	3 (0–39)	3 (0–56)	NS
Pancreatic insufficiency [<i>n</i> (%)]	19 (76)	102 (78.5)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> chronic bronchial colonization [<i>n</i> (%)]	17 (68)	83 (63.9)	NS
FVC (mean ± SD) (% predicted)	63.2±20.1	67.9±23	NS
FEV1 (mean ± SD) (% predicted)	47.8±24.4	52.9±26.1	NS
BMI (mean ± SD) (kg/m ²)	19.7±2.4	19.9±2.9	NS
Intravenous antibiotic courses [<i>n</i> (%)]	17 (68)	79 (60.8)	NS
Oxygen treatment [<i>n</i> (%)]	5 (20)	20 (15.4)	NS
Genotype [<i>n</i> (%)]			
F508del/F508del	12 (48)	58 (45)	
F508del/non-F508del	7 (28)	51 (39)	NS
Non-F508del/non-F508del	6 (24)	21 (16)	
Severe genotype	17 (68)	89 (68.5)	
Mild genotype	8 (32)	29 (22.3)	NS
Indeterminate genotype	0 (0)	12 (9.2)	

Table III. Children born to cystic fibrosis (CF) men in the assisted reproductive technique (ART) cohort

	Total number of children	Children after ICSI	Children after AID	Children after natural pregnancy	Adoption
Number of couples with children	14	9	2	2	1
Number of children	18	11 ^a	3 ^b	3 ^b	1
Sex of children (male/female)	10/8	7/4	1/2	2/1	0/1

AID, artificial insemination by donor.

^aTwo couples had two children.

^bOne twin birth.

Human Reproduction Vol.21, No.5 pp. 1232–1236, 2006
Advance Access publication January 23, 2006.

doi:10.1093/humrep/dei453

Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis

Dominique Hubert¹, Catherine Patrat², Juliette Guibert³, Nicolas Thiounn⁴,
Thierry Bienvenu⁵, Géraldine Viot⁶, Pierre Jouannet² and Sylvie Epelboin^{7,8}