

Traitement de Cinnoxicam et L-carnitine/acétyl-L-carnitine pour l'oligoasthénospermie idiopathique isolée et associée à une varicocèle.

GIORGIO CAVALLINI,* ANNA PIA FERRARETTI,* LUCA GIANAROLI,* GIULIO BIAGIOTTI,† ET GIOVANNI VITALI*

*Du *Siège central de la Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione (SISMER), Bologne, Italie; et †Satellite Center de SISMER, Reproductive Medicine Unit, Fermo (Ascoli Piceno), Italie.*

RÉSUMÉ : Cette étude avait pour objectif de trouver un traitement à l'oligoasthénospermie idiopathique isolée et associée à une varicocèle (OAT). Des patients atteints d'OAT idiopathique isolée et associée à une varicocèle ont été randomisés en 3 groupes. Chaque groupe était composé de différents grades de varicocèles gauche (classées en 5 grades par échographie Doppler couleur) et d'OAT idiopathiques. Le groupe 1 a reçu un placebo, le groupe 2 de la L-carnitine (2 g/j) + acétyl-L-carnitine (1 g/j) par voie orale, le groupe 3 de la L-carnitine/acétyl-L-carnitine + 1 x 30 mg suppositoires de cinnoxicam tous les 4 jours. Les médicaments ont été administrés pendant 6 mois. Les groupes étaient composés comme suit : groupe 1 : 71 OAT varicocèles et 47 OAT idiopathiques; groupe 2 : 62 OAT varicocèles et 39 OAT idiopathiques; groupe 3 : 62 OAT varicocèles et 44 OAT idiopathiques. La concentration, la motilité et la morphologie du sperme avant, pendant et après les traitements ont été évaluées. Les taux de grossesses et les effets secondaires ont été enregistrés. Le groupe 1 ne présentait pas de modification dans les caractéristiques du sperme pendant le traitement. Le groupe 2 présentait une augmentation significative des caractéristiques du sperme à 3 et 6 mois de thérapie des patients idiopathiques et des patients présentant des varicocèles de grade I, II et III mais pas dans les grades IV et V. Le groupe 3 présentait une augmentation significative des caractéristiques du sperme chez tous les patients, à l'exception des varicocèles de grade V. Les caractéristiques du sperme du groupe 3 se sont avérées pendant la thérapie significativement supérieures à celle du groupe 2. Toutes les caractéristiques du sperme sont revenues à la valeur avant traitement après arrêt de la thérapie. Des effets secondaires mineurs se sont produits. Les taux de grossesses étaient de 1,7 % (groupe 1), 21,8 % (groupe 2) et 38,0 % (groupe 3) ($P < ,01$). Le traitement Carnitine/acétyl-L-carnitine + suppositoires de cinnoxicam s'est avéré fiable pour les varicocèles de faible grade et OAT idiopathiques.

Mots-clés : Infertilité masculine, oligoasthénospermie idiopathique, varicocèles, L-carnitine, acétyl-L-carnitine, cinnoxicam.

J Androl 2004;25:761–770

Environ 30% des hommes infertiles souffrant d'oligoasthénospermie (OAT) sont toujours classés comme "idiopathiques" étant donné qu'aucun traitement "étiologique" n'a été trouvé; c'est pourquoi des médicaments "empiriques" ont été utilisés. Les hommes OAT idiopathiques étaient considérés comme résistants à toute thérapie jusqu'à il y a quelques années (Bonanomi et al, 2002). Seuls des essais prospectifs rares et récents ont augmenté la quantité des spermatozoïdes et les grossesses spontanées dans le cas des hommes infertiles souffrant d'OAT idiopathique. Adamopoulos et al. (2003) ont utilisé du tamoxifène et de la testostérone, Wong et al (2002) ont utilisé du sulfate de zinc et de l'acide folique. L'hormone folliculo-stimulante (FSH) a augmenté la production de sperme chez les patients infertiles idiopathiques présentant des niveaux d'inhibine B dans le plasma et une image cytologique du testicule d'hypospermatogenèse (Foresta et al, 2002). La ponction à l'aiguille fine (PAF) a été utilisée pour classer les patients mais la biopsie testiculaire ouverte (Devroey et al, 1995) et PAF (Lewin et al, 1999) pourraient affecter la spermatogenèse et la quantité de spermatozoïdes. Lenzi et al (2003) ont utilisé avec succès la L-carnitine chez des hommes infertiles idiopathiques. Vicari a indirectement confirmé ses résultats en démontrant que la L-carnitine + acétyl-

L-carnitine augmentait la quantité de spermatozoïdes chez les patients présentant à l'échographie des signes d'inflammation génitale mais aussi des concentrations de leucocytes séminaux de moins de 10^6 /mL et une culture de sperme négative (Vicari et Calogero, 2001).

Un reflux sanguin significatif mais cliniquement indétectable (c'est-à-dire de varicocèles subcliniques) a été détecté par échographie Doppler couleur scrotale au niveau du cordon chez de nombreux patients OAT (Gattuccio et al, 2000). Cependant, l'OAT associée à des varicocèles subcliniques reste controversée : une augmentation modérée dans la quantité des spermatozoïdes a été découverte après intervention chirurgicale (Yamamoto et al, 1996), mais les preuves actuelles indiquent que la taille des varicocèles compte et que de grandes varicocèles sont davantage susceptibles de s'améliorer par une intervention chirurgicale. Un traitement médical approprié était garanti puisqu'une intervention chirurgicale pour varicocèles subcliniques n'est pas recommandée (Jarow, 2001); cependant, aucun traitement médical n'a pu être utilisé avec succès jusqu'à présent.

Notre équipe a démontré qu'une administration intermittente de suppositoires de cinnocicam (un anti-inflammatoire non-stéroïdiens [AINS]) améliorait la concentration, la motilité et la morphologie du sperme à l'échographie Doppler couleur pour les varicocèles de grade III, mais non pour les grades IV et V (Cavallini et al, 2003). Dans cette étude, nous avons cherché à savoir si le cinnocicam améliorait l'efficacité des carnitines chez les patients présentant une OAT idiopathique isolée et associée à une varicocèle.

Patients et méthodes

L'étude a été autorisée par le comité d'examen institutionnel de la Studi di Medicina della Riproduzione (SISMER). Le recrutement des patients a commencé le 2 janvier 1999 pour se terminer le 1er décembre 2002. Chaque patient a signé un consentement écrit éclairé.

Tous les patients atteints d'OAT présentant des anomalies dans toutes les caractéristiques du sperme (concentration du sperme $< 20000\ 000$ /mL, motilité de classe A $< 25\%$, formes typiques $< 30\%$) dont la plainte principale était une infertilité primaire de couple de plus de 12 mois et avec relations régulières (Organisation Mondiale de la Santé [OMS], 1999) étaient candidats pour une participation à l'étude. Les patients éligibles étaient ceux dont le sperme avait une apparence, une consistance, une liquéfaction, un volume et un pH normaux (OMS, 1999). Une partenaire ne présentant aucun facteur identifiable d'infertilité était requise pour l'éligibilité. Les facteurs d'infertilité féminine ont été déterminés par la clinique SISMER par une collecte des antécédents médicaux, un examen objectif, un enregistrement de la température corporelle biphasique, une évaluation de la progestérone en phase lutéale, une échographie de l'utérus et des ovaires et une hystérosalpingographie pour étudier la perméabilité tubulaire (Lenzi et al, 2003).

N'étaient pas admises dans l'étude les personnes présentant l'un des critères suivants : azoospermie (14 patients); concentration de leucocytes séminaux de plus de $1000\ 000$ /mL, analyse de culture séminale positive, ou test positif de Chlamydia par écouvillonnage de l'urètre (27 patients); oligospermie inférieure à $5000\ 000$ /mL (11 patients); altérations hormonales (6 patients); personnes de plus de 40 ans (10 patients); présence d'anticorps antispermatozoïques (tests in sera et lié à la surface du sperme, 12 patients; Lenzi et al, 2003); usage abusif de drogue, de tabac ou d'alcool (18 patients); traitements médicaux en cours (gonadotrophines, stéroïdes anabolisants, chimiothérapie du cancer, AINS; 6 patients); présence d'hydrocèle (4 patients); diabète (2 patients); hypertension (4 patients); exposition aux rayons x dans les 8 mois qui précèdent (3 patients); ulcère gastroduodéal (1 patient); douleur gastrique inexplicée (7 patients); hypersensibilité antérieure aux AINS ou carnitines (0 patient); déficience du métabolisme de la carnitine (0 patient); varicocèles bilatérales découvertes par échographie Doppler couleur ou examen objectif (29 patients); ou anomalies de la prostate découvertes par toucher rectal ou échographie suspubienne (19 cas). Les anomalies de la prostate ont été définies en présence d'un volume de plus de $20\ \text{cm}^3$, de sensibilité, de modifications de consistance déterminées au toucher rectal et de modifications d'échogénicité découvertes par échocan suspubien, ou d'antigène prostatique spécifique de sérum total supérieur à $4\ \text{pg/mL}$ (Adamopoulos et al, 2003). Les autres critères d'exclusion comprenaient une pathologie testiculaire antérieure ou simultanée (torsion, cryptorchidie, orchi-épididymite, intervention chirurgicale, traumatisme ou néoplasme) ou anomalies échographiques du testicule (c'est-à-dire changement focal ou diffus de structure ou de volume du testicule). Une atrophie du testicule gauche associée à des varicocèles de grade clinique III ou de grade duplex IV et de grade V n'a pas été considérée comme critère d'exclusion (voir chapitre Échantillonnage de patients).

Échantillonnage de patients

Cette étude porte sur 380 patients; nos résultats comprennent 325 patients (tranche d'âge 27–40, âge moyen 34 ans) du fait que 55 sont sortis de l'étude : 30 patients ont refusé de participer à une étude

dans laquelle un placebo pouvait être administré, 1 a divorcé, 1 a signalé un grave accident de voiture, 6 ont préféré des techniques de procréation médicalement assistée, 5 ont conçu naturellement et 10 patients ont commis des erreurs de prise de médicaments. Tous les patients ont fait l'objet d'une collecte des antécédents médicaux, d'une/des séance(s) de conseils en sexologie, d'un examen objectif, d'une détection d'anticorps anti-spermatozoïdes, d'une échographie Doppler couleur scrotale bilatérale, d'un calcul de volume testiculaire (cm³) par la technique de 3 diamètres (Gattuccio et al, 2000), d'un dosage de sérum (PSA, FSH, hormone lutéinisante [LH], prolactine, testostérone total et libre) et d'une échographie prostatique suspubienne. Trois échantillons d'analyse de sperme OMS 1999 ont été prélevés sur chaque patient (OMS, 1999). Des analyses de culture de sperme et des tests de Chlamydia par écouvillonnage d'urètre ont été effectués sur chaque patient. La varicocèle est définie comme un reflux veineux détectable par échographie Doppler couleur de plus de 2 secondes au niveau du plexus pampiniforme avec ou sans manœuvre de Valsalva. Une varicocèle a été détectée chez 203 patients et classifiée par échographie Doppler couleur bilatérale selon la gravité du reflux veineux (Gattuccio et al, 2000) : reflux veineux avec manœuvre de Valsalva limité à la portion crânienne du cordon (grade 1), reflux avec Valsalva jusqu'au pôle supérieur du testicule (grade 2), reflux avec Valsalva jusqu'au pôle inférieur du testicule (grade 3), reflux dans conditions basiques augmenté par Valsalva (grade 4), reflux dans conditions basiques qui n'augmente pas avec Valsalva (grade 5). Les grades approximativement duplex 1 et 2 correspondent aux varicocèles subcliniques; les varicocèles des grades duplex 3, 4, et 5 correspondent respectivement au grade clinique 1, 2, et 3, (Dubin et Amelar, 1970; Gattuccio et al, 2000). La distribution des patients suivant la classification duplex et clinique est reprise au Tableau 1. Le calcul du volume testiculaire a révélé une atrophie testiculaire gauche (c'est-à-dire volume testiculaire $\geq 20\%$ inférieur à la contre-partie) dans 67 varicocèles (Gattuccio et al, 2000). Des patients (123) ont été classifiés dans la catégorie OAT idiopathique du fait que des causes connues ou démontrables de dyspermie et/ou d'infertilité ont pu être décelées au cours des évaluations ci-dessus (Foresta et al, 2002; Adamopoulos et al, 2003; Lenzi et al, 2003). Chaque grade de varicocèle ou d'OAT idiopathique a été considéré comme 1 unité expérimentale.

Randomisation des patients

Il a été demandé aux patients de suivre un régime alimentaire standard (2000–2600 kcal en 3–5 repas : protéines 15%, sucres 52%, lipides 33% [Gatti, 1980]) de façon à éviter les effets d'une prise de carnitine variable. Les patients ont été répartis au hasard dans 3 groupes. Des tablettes d'amidon (500 mg) et des suppositoires de glycérine vendus dans le commerce (Glicerolo supposte 2500 mg; Carlo Erba, Milan, Italie) ont été utilisés comme placebos. Trois groupes de traitement ont été utilisés. Le premier groupe a pris 1 X tablette d'amidon de 500 mg deux fois par jour et 1 suppositoire de glycérine tous les 4 jours. Le deuxième groupe a pris par voie orale 1 X L-carnitine 2 g/j (Carnitene, Sigma-Tau, Pomezia, Italie) + acétyl-L-carnitine 500 x 2 mg/j (L-carnitine/acétyl-L-carnitine, Zibren, Sigma-Tau, Pomezia, Italie) + 1 suppositoire de glycérine tous les 4 jours. Le troisième groupe a pris de la L-carnitine/acétyl-L-carnitine + 1 X suppositoire de cinnoxicam 30-mg (Sinartrol, Società Produttrice Antibiotici, Milano, Italie) tous les 4 jours. La composition des groupes de traitement est présentée au Tableau 1.

Des placebo actifs identiques en apparence n'ont pas pu être préparés. Les procédures suivantes ont été adoptées pour assurer le caractère aveugle (Byington et al, 1985). Des pharmaciens indépendants ont préparé, anonymisé et certifié des tablettes d'amidon, anonymisé les conteneurs de carnitine et suppositoires de cinnoxicam et de glycérine, et rempli et scellé des boîtes anonymes à code de couleur contenant les médicaments, les placebos, ou les deux. Le code a été transmis au Comité institutionnel d'examen (IRB) ou SISMER.

Tableau 1. Données épidémiologiques des patients participant à l'étude. Les varicocèles ont été définis par échographie Doppler couleur scrotale; les parenthèses reprennent la classification clinique correspondante.

	Nombre de patients		
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Unités expérimentales			
Hommes souffrant d'oligoasthénospermies idiopathiques	47	39	44
Varicocèles de grade I*	11	9	8
Varicocèles de grade II	13 (12 varicocèles de grade subclinique et 1 de grade clinique I)	12 (10 varicocèles de grade subclinique et 2 de grade clinique I)	10 (8 varicocèles de grade subclinique et 2 de grade clinique I)
Varicocèles de grade III	20 (17 varicocèles de grade clinique I et 3 de grade clinique II)	18 (16 varicocèles de grade clinique I et 2 de grade clinique II)	18 (17 varicocèles de grade clinique I et 1 de grade clinique II)
Varicocèles de grade IV†	17‡	15‡	15§
Varicocèles de grade V	10	8	11
Présence d'atrophie testiculaire	23	21	23
Âge du patient (ans)			
Moyenne	34	35	33
Tranche d'âge	29–40	28–39	27–40
Âge de partenaire (ans)			
Moyenne	31	32	31
Tranche d'âge	27–39	26–38	25–39
Durée d'infertilité du couple (mois, moyenne ± SD)	15,3 ± 2.6	16,2 ± 3.1	15,9 ± 2.4

* Toutes les varicocèles de grade duplex I étaient subcliniques.

† Toutes les varicocèles de grade duplex IV étaient de grade clinique II.

|| Toutes les varicocèles de grade duplex V présentaient une atrophie testiculaire gauche et étaient de grade clinique III.

§ Douze patients présentaient une atrophie testiculaire gauche.

Le code de couleur a été dévoilé aux médecins par les pharmaciens et par l'IRB à la fin de la recherche. Des instructions écrites pour une consommation correcte du contenu des boîtes ont été préparées par les médecins et incluses par les pharmaciens. Les pharmaciens ont assuré et certifié que les patients avaient consommé correctement les substances et ont informé les médecins sans révéler si les substances étaient des médicaments actifs ou des placebo. Chaque boîte contenait la quantité de médicaments, de placebo ou des deux nécessaires pour 3 mois. Les boîtes ont été distribuées à l'aveugle par les infirmières en fonction de tableaux de chiffres au hasard (Snedecor et Cochran, 1987). Les médicaments ont été administrés pendant 6 mois. Le traitement a été attribué à l'aveugle à tout le personnel d'étude et aux participants pour toute la durée de l'étude. Seul l'IRB de SISMER a vu les données non masquées pour alerter les médecins en cas d'effets secondaires graves, ce qui en l'occurrence ne s'est jamais produit et personne de l'IRB n'a eu de contact avec les participants à l'étude. Le personnel de secrétariat ne participant pas à l'essai a demandé aux infirmières, aux médecins et aux patients, avant la collecte de données périodique et la fourniture des médicaments, s'ils avaient reçu ou consommaient des traitements du groupe 1, du groupe 2 ou du groupe 3. La procédure de mise à l'aveugle était considérée comme réussie si le pourcentage de réponses correctes ne différait pas de façon significative dans le test chi carré de la valeur théorique de 33%. Les docteurs en médecine ont correctement répondu dans 31% des cas ($\chi^2 = 1,33$, P non significatif), les patients dans 36,5% ($\chi^2 = 2,030$, P non significatif) et les infirmières dans 35,7% ($\chi^2 = 1,098$, P non significatif).

Variables examinées

Dans cette étude, nous avons testé l'hypothèse que les carnitines ou carnitines + cinnoxim pourraient améliorer les caractéristiques du sperme et la réussite d'une grossesse naturelle chez les couples infertiles en raison d'une OAT idiopathique ou d'une OAT associée à une varicocèle.

Les points d'arrêt primaires étaient les effets secondaires, le volume testiculaire bilatéral (cm³), la concentration de sperme (millions/cm³), le pourcentage de sperme motile de classe A de l'OMS et l'incidence des formes typiques et des effets secondaires. Les données ont été recueillies avant, pendant (à 3 et 6 mois) et après (3 mois après) la thérapie. Les caractéristiques du sperme ont été mesurées dans 3 analyses consécutives (OMS, 1999).

Les points d'arrêt secondaires étaient la réussite de grossesses naturelles pendant la période d'observation de 9 mois et le moment présumé de la fécondation spontanée. Les grossesses ont été enregistrées tous les mois et estimées sur la base de la dernière période d'ovulation de la partenaire avant le premier résultat positif de 13-globuline chorionique humaine (Lenzi et al, 2003).

Analyse des données

Des analyses de données ont été effectuées selon un plan pré-établi.

Les caractéristiques du sperme et le volume testiculaire ont été analysés comme suit. Les comparaisons multiples de séries appariées de données (à savoir comparaison de données de chaque unité expérimentale au sein d'un groupe identique de traitement) ont utilisé une analyse de variance par bloc randomisé (1 patient = 1 bloc) (ANOVA), les comparaisons appariées couplées ont utilisé des comparaisons orthogonales de bloc randomisé. Les comparaisons multiples de séries indépendantes de données (à savoir comparaison de données de chaque unité expérimentale entre/parmi différents groupes de traitement) ont utilisé ANOVA, les comparaisons indépendantes couplées ont utilisé des comparaisons orthogonales. Lorsque les caractéristiques du sperme étaient soumises à l'analyse, les tests ont été corrigés pour le nombre d'analyses de sperme répliquées.

Tableau 2

Paramètres séminaux mesurés avant, pendant et après le traitement avec placebo, carnitines associées au cinnoxicam ou carnitines seules. Les données sont présentées comme 1 médian et un deuxième à troisième interquartile; 1 moyenne et 1 interquartile de 3 échantillons ont été présentés pour assurer la brièveté. Chaque moyenne et chaque interquartile sont les médians de 3 estimations répliquées séparées de la variable*

	Groupe 1 (Placebo)			Groupe 2 (L-carnitine + Acétyl-L-Carnitine)				Groupe 3 (L-Carnitine + Acétyl-L-Carnitine + Cinnoxicam)				
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
Varicoçèles de Grade 1												
Concentration x 10 ⁶ /ml												
Médian	11.1	12.4	12.0	10.8	12.3	17.3	18.6	11.9	10.0	30.0	31.1	10.7
Interquartile	15.2-8.6	14.7-7.8	15.1-6.9	15.0-6.8	14.4-8.8	23.9-14.1	24.1-15.0	14.0-8.8	14.3-8.9	22.5-40.3	23.6-41.1	13.9-7.9
Classe A OMS de sperme												
motile, %												
Médian	13.5	14.0	13.7	12.8	13.0	17.5	16.8	11.9	13.3	31.7	31.1	11.6
Interquartile	16.6-8.8	15.4-8.0	15.8-7.7	14.9-8.9	14.3-9.1	23.0-12.1	22.1-12.7	13.8-6.3	12.8-8.9	36.3-26.4	34.3-27.2	13.6-5.9
Formes typiques, %												
Médian	15.4	14.8	13.6	14.8	16.5	25.5	24.7	15.9	15.7	36.8	39.2	14.7
Interquartile	19.1-11.18	18.5-10.8	15.9-10.0	17.1-11.7	20.0-12.8	30.6-19.4	29.9-18.2	18.7-13.9	18.6-11.0	42.1-30.1	45.6-31.4	20.3-9.9
Varicoçèles de Grade 2												
Concentration x 10 ⁶ /ml												
Médian	10.6	11.9	12.3	11.0	11.3	18.4	17.6	12.9	9.8	29.3	30.6	10.3
Interquartile	14.0-8.3	15.5-7.6	15.7-6.7	16.8-8.8	14.4-9.6	23.2-13.6	22.6-12.5	14.2-10.0	15.3-7.8	36.4-21.8	38.6-22.0	14.2-7.8
Classe A OMS de sperme												
motile, %												
Médian	14.7	15.1	13.7	13.0	13.1	18.1	18.3	12.1	13.4	31.6	29.8	11.0
Interquartile	18.8-8.6	17.9-8.7	17.4-9.0	17.0-8.0	18.2-8.6	24.0-13.0	24.0-12.1	16.4-6.8	17.9-6.6	40.1-27.3	40.4-27.7	14.1-6.4
Formes typiques, %												
Médian	15.0	14.7	16.3	14.7	16.5	26.5	24.3	14.6	16.0	38.0	39.2	13.0
Interquartile	18.3-9.4	17.2-8.9	19.2-9.6	18.3-9.3	19.0-8.6	31.6-20.3	30.6-19.4	18.4-10.1	19.0-10.0	45.2-33.6	46.3-32.4	16.1-9.2
Varicoçèles de Grade 3												
Concentration x 10 ⁶ /ml												
Médian	11.4	12.3	13.0	11.4	10.0	19.3	22.0	12.1	11.4	34.6	36.2	10.3
Interquartile	14.2-8.7	15.3-8.6	16.0-9.0	16.3-8.5	13.4-7.0	23.4-14.0	22.1-13.6	13.0-7.7	15.2-7.8	41.3-29.2	42.0-30.0	14.6-8.7
Classe A OMS de sperme												
motile, %												
Médian	12.8	13.2	13.5	11.0	15.2	16.5	17.0	14.4	13.0	34.0	35.1	12.3
Interquartile	16.2-8.9	17.3-9.6	18.1-10.0	15.3-7.9	20.0-11.0	21.3-11.0	20.3-11.6	19.7-10.2	16.8-9.0	40.3-29.6	40.7-30.2	15.9-8.6
Formes typiques, %												
Médian	17.4	16.8	16.0	15.4	15.3	25.0	24.8	14.2	16.0	34.5	36.2	14.2
Interquartile	21.3-12.4	19.9-11.6	19.2-10.3	19.0-9.9	20.9-11.8	29.8-20.6	30.1-21.6	18.7-7.2	20.2-9.9	41.3-28.5	40.6-30.0	19.4-8.7
Varicoçèles de Grade 4												
Concentration x 10 ⁶ /ml												
Médian	11.5	11.2	10.9	9.8	12.7	12.5	12.0	12.1	10.7	19.3	18.4	11.1
Interquartile	15.0-9.1	14.7-8.9	15.8-8.6	14.9-9.2	16.1-9.2	16.4-8.6	16.0-8.0	16.1-8.2	14.3-9.8	24.6-14.3	24.7-14.8	14.5-10.1
Classe OMS de sperme												
motile, %												
Médian	14.1	13.6	12.1	15.2	15.0	13.9	16.0	15.5	14.6	23.8	25.2	12.3
Interquartile	18.0-10.2	17.9-9.8	16.9-8.6	17.9-9.2	19.2-9.6	18.69-8.9	19.7-9.2	19.7-10.6	19.1-8.6	18.6-8.0	17.9-7.5	20.1-8.1
Formes typiques, %												
Médian	15.2	16.4	15.9	16.0	14.5	16.2	15.9	13.2	15.0	28.3	26.4	13.2
Interquartile	21.3-8.6	20.6-9.1	20.5-10.0	21.6-9.8	20.7-8.3	20.4-9.1	21.6-10.0	19.1-8.6	19.7-9.6	32.2-21.6	30.4-20.7	18.6-9.3
Varicoçèles de Grade 5												
Concentration x 10 ⁶ /ml												
Médian	11.1	12.4	11.4	13.0	12.0	11.6	11.6	12.0	12.0	11.6	11.0	10.0
Interquartile	14.9-8.7	15.2-9.1	16.0-9.1	16.6-9.2	16.3-10.2	15.4-9.6	16.0-8.7	15.6-9.0	16.7-8.6	15.8-7.8	14.9-7.0	14.0-7.3
Classe A OMS de sperme												
motile, %												
Médian	13.7	16.1	14.1	15.2	17.1	16.9	13.9	15.6	14.5	17.2	16.1	15.8
Interquartile	18.6-7.2	19.4-8.8	19.6-8.2	19.2-7.8	19.4-11.6	20.1-12.4	19.2-8.4	20.0-12.8	18.6-9.9	19.4-11.0	19.2-13.6	19.3-11.8
Formes typiques, %												
Médian	13.6	15.0	14.2	15.6	15.4	16.0	17.1	15.0	15.8	17.0	14.8	13.0
Interquartile	18.6-8.3	19.4-8.6	17.2-9.2	19.2-8.8	20.7-7.6	21.5-8.9	21.3-10.0	20.6-9.2	20.8-10.3	21.3-9.7	20.6-8.2	19.8-8.6
Hommes oligoasthénospermiques idiopathiques												
Concentration x 10 ⁶ /ml												
Médian	11.6	12.3	10.9	12.7	12.1	20.9	20.6	11.1	12.0	33.2	34.0	10.6
Interquartile	15.0-8.7	16.0-9.1	15.1-9.0	14.8-8.6	15.6-9.0	25.6-14.8	24.9-15.1	14.9-9.5	14.9-8.6	40.8-26.3	41.0-27.1	14.7-8.6
Classe A OMS de sperme												
motile, %												
Médian	13.3	14.0	13.2	14.0	11.0	22.3	23.6	12.7	11.9	36.7	39.4	12.3
Interquartile	16.0-8.6	17.4-5.1	18.6-9.0	19.2-9.6	14.3-5.6	28.4-15.2	28.9-16.0	14.7-8.4	15.2-8.4	42.2-30.1	45.2-33.2	15.6-6.9
Formes typiques, %												
Médian	19.1	18.7	15.3	16.6	16.6	26.5	27.3	15.9	15.9	38.8	40.0	14.3
Interquartile	24.1-15.6	23.0-14.0	22.0-12.1	21.6-10.7	21.7-12.3	31.3-21.6	32.0-22.6	20.0-11.6	18.9-11.7	43.2-31.3	44.2-33.1	18.6-9.7

Tableau 3. Volume testiculaire bilatéral avant, pendant et après la thérapie; les données sont des moyennes \pm SD; les résultats n'étaient pas significatifs

Groupe	Grade de varicocèle	Volume testiculaire, cm ³				F
		Avant thérapie	3 mois après thérapie	6 mois après thérapie	3 mois après arrêt de thérapie	
1	I	31.4 \pm 1.9	32.0 \pm 2.0	31.7 \pm 1.9	32.3 \pm 2.1	1.1
	II	30.9 \pm 2.0	31.3 \pm 1.7	30.8 \pm 1.3	31.4 \pm 1.8	<1
	III	30.9 \pm 2.6	31.4 \pm 3.0	31.2 \pm 2.9	31.0 \pm 2.9	1.2
	IV	25.2 \pm 1.7	24.9 \pm 1.6	25.6 \pm 1.9	24.9 \pm 1.7	<1
	V	23.1 \pm 2.1	23.4 \pm 2.2	23.4 \pm 2.0	23.0 \pm 1.9	<1
2	Hommes idiopathiques	31.9 \pm 1.7	32.1 \pm 1.8	32.0 \pm 1.9	31.9 \pm 1.7	1.1
	I	31.7 \pm 2.0	31.6 \pm 1.9	32.0 \pm 1.9	31.8 \pm 1.7	<1
	II	31.8 \pm 2.0	31.6 \pm 1.7	32.1 \pm 1.9	31.8 \pm 1.5	<1
	III	31.6 \pm 1.9	31.5 \pm 1.7	32.0 \pm 1.9	31.6 \pm 1.3	1.1
	IV	24.0 \pm 2.0	23.6 \pm 1.8	24.4 \pm 2.0	24.0 \pm 1.8	<1
3	V	22.0 \pm 1.2	21.6 \pm 1.3	22.0 \pm 1.2	22.2 \pm 1.0	1.2
	Hommes idiopathiques	31.6 \pm 1.9	31.5 \pm 1.6	31.9 \pm 1.9	31.6 \pm 1.3	1.2
	I	31.3 \pm 1.7	31.2 \pm 1.5	31.7 \pm 1.9	31.3 \pm 0.9	1.9
	II	31.7 \pm 1.7	31.7 \pm 1.7	32.2 \pm 1.9	31.6 \pm 0.9	<1
	III	31.5 \pm 1.7	31.5 \pm 1.6	32.0 \pm 1.9	31.5 \pm 0.9	<1
	IV	24.0 \pm 1.9	23.5 \pm 1.7	24.1 \pm 1.8	23.8 \pm 1.9	1.2
	V	22.8 \pm 1.3	22.8 \pm 0.4	23.2 \pm 0.8	22.8 \pm 0.8	1.1
	Hommes idiopathiques	31.5 \pm 1.6	31.4 \pm 1.5	31.9 \pm 1.8	31.4 \pm 0.9	1.2

Pour le volume testiculaire, on a utilisé des données naturelles, pour la concentration de sperme, on a utilisé des données à transformation logarithmique et pour la motilité et la morphologie, on a utilisé des données à transformation angulaire ($\sin^{-1} \sqrt{P/100}$) (Snedecor et Cochran, 1987).

Le pourcentage d'incidence des effets secondaires et des grossesses naturelles réussies a été comparé au test chi carré parmi les groupes, entre les groupes, ou les deux (Snedecor et Cochran, 1987).

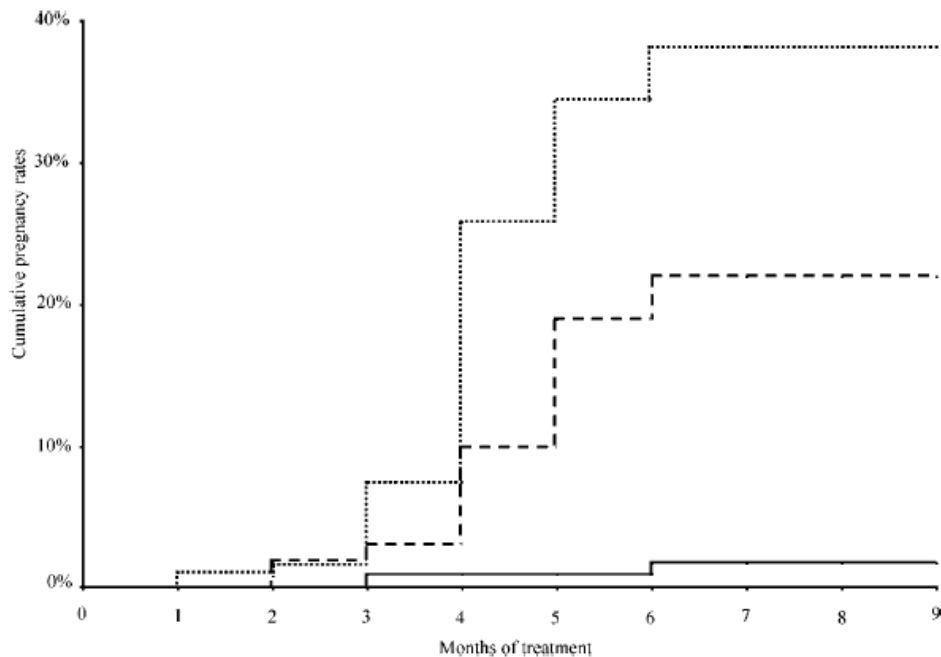
Résultats

Les données de concentration, de motilité et de morphologie du sperme sont reprises au Tableau 2 qui est organisé en 6 parties : 1 pour chaque unité expérimentale. Aucune différence significative n'est ressortie des valeurs de concentration, de motilité et de morphologie de valeur avant traitement des trois groupes dans les résultats de varicocèle de grade I. Le Groupe 1 n'a montré aucun changement dans la concentration, la motilité et la morphologie du sperme suite à la thérapie. Les Groupes 2 et 3 ont enregistré une augmentation significative de la concentration, de la motilité et de la morphologie du sperme à 3 et 6 mois au cours de la thérapie; aucune différence significative ne s'est produite entre les données à 3 et 6 mois au sein de chaque groupe de traitement. La concentration, la motilité et la morphologie du sperme du groupe 3 en cours de traitement étaient sensiblement supérieures aux valeurs correspondantes du groupe 2. Trois mois après l'arrêt des médicaments, les données de concentration, de motilité et de morphologie sont revenues aux valeurs en situation avant traitement. Pour les varicocèles de grade II, les varicocèles de grade III et les OAT idiopathiques, les résultats n'étaient pas significativement différents des varicocèles de grade I. Pour les données de varicocèle de grade IV, aucune différence significative n'est apparue dans les données de valeur avant traitement des groupes 1, 2 et 3. Les groupes 1 et 2 n'ont pas enregistré d'augmentation significative de la concentration, de la motilité et de la morphologie du sperme à 3 et 6 mois. Le groupe 3 a montré une augmentation significative de la concentration, de la motilité et de la morphologie du sperme à 3 et 6 mois, mais dans une mesure significativement moindre que pour les OAT idiopathiques et les varicocèles de grade I, II et III. Trois mois après l'arrêt des médicaments, les données de concentration, de motilité et de morphologie du sperme sont revenues aux valeurs en situation avant traitement. Pour les données de varicocèle de grade V, aucune différence significative dans la concentration, la motilité et la morphologie du sperme par rapport à la valeur avant traitement n'est apparue dans les groupes 1, 2 et 3 au cours des traitements ou après.

Les données de volume testiculaire sont reprises au Tableau 3. Aucune différence significative n'est apparue parmi ou au sein des groupes avant, pendant ou après la thérapie.

Les pourcentages cumulatifs de grossesses naturelles avant, pendant et après le traitement sont repris dans la Figure 1. À la fin du suivi, le groupe 2 présentait un taux de grossesses sensiblement supérieur par rapport au groupe 1 ($X^2 = 20.795$, $P < .01$) et le groupe 3 enregistrait un taux de grossesses sensiblement plus élevé que celui du groupe 2 ($X^2 = 5.743$; $P < .05$).

Les effets secondaires étaient négligeables et n'ont jamais entraîné un arrêt de la thérapie. Deux patients du groupe 1, 2 patients du groupe 2, et 3 patients du groupe 3 ont rapporté une légère euphorie, et 2 patients du groupe 1 et 2 patients du groupe 2 ont rapporté une légère épigastralgie et des nausées (x^2 , 1; P non significatif).



Taux de grossesses cumulés

Mois de traitement

Figure 1. Pourcentages cumulatifs de grossesses naturelles avant, pendant et après le traitement. La ligne pleine représente les données du groupe 1 (placebo); la ligne en trait tireté celles du groupe 2 (L-carnitine/acétyl-L-carnitine) et la ligne pointillée, les données du groupe 3 (L-carnitine/acétyl-L-carnitine + cinnoxycam).

Discussion et conclusions

Ces résultats nous permettent d'assurer que la L-carnitine/acétyl-L-carnitine + cinnoxycam s'est avérée significativement plus efficace que la L-carnitine/acétyl-L-carnitine seule et que le placebo dans l'augmentation de la concentration, de la motilité et de la morphologie du sperme des OAT idiopathiques et OAT associées à une varicocèle de grade I, II, III, et IV pour autant qu'ils aient été fournis. Lorsque les thérapies ont été arrêtées, les caractéristiques du sperme sont revenues à la valeur avant traitement. Le traitement du groupe 3 a significativement augmenté les caractéristiques du sperme des varicocèles de grade IV par rapport au groupe placebo mais dans une mesure significativement moindre par rapport au groupe 3 de varicocèles de grade inférieur ou au groupe 3 d'OAT. Aucun médicament ne s'est avéré actif dans les varicocèles de grade V. Plus le degré de varicocèle est élevé, plus la forme de thérapie est favorable. On peut avancer qu'un agent nocif putatif pourrait être désactivé par les carnitines et cinnoxycam pour des varicocèles de faible grade pendant l'administration de la thérapie mais non pour des varicocèles de grade élevé.

La meilleure amélioration des taux de grossesses est survenue dans le groupe 3, et le groupe 2 a mieux amélioré que le groupe 1. Lorsque l'administration des médicaments a été suspendue, les taux de grossesses n'ont pas continué à augmenter dans chaque groupe.

Seuls des effets secondaires négligeables sont apparus, sans aucune différence significative parmi les 3 groupes. Les patients (287/325) ont rapporté une défécation plus abondante ou plus facile, ou les deux, le jour d'administration des suppositoires et ils n'ont constaté aucun malaise notable; c'est pourquoi cette occurrence n'a pas été rapportée comme effet secondaire et, par conséquent, aucune

différence significative n'est apparue entre le cinnoxiam et la glycérine. Nous avons utilisé un dosage de suppositoire nettement inférieur à celui suggéré par les fabricants qui indiquaient un dosage de cinnoxiam de deux fois par jour et un dosage de glycérine ne dépassant pas un par jour (Federazione Nazionale Farmacisti, 2003).

Des tests paramétriques ont été préférés pour les analyses statistiques de la concentration, de la motilité et de la morphologie du sperme, du fait que les tests non-paramétriques attribuent les données en nombres de rangées si bien que les différences individuelles passent inaperçues et les différences de traitement deviennent homogènes. L'égalité des déviations standard des séries de données est une nécessité fondamentale dans les tests paramétriques. Les tests de blocs répartis au hasard et de données appariées analysent l'individu comme origine potentielle de variation. Des différences significatives ont été constatées au cours de l'administration de médicaments actifs et de placebo. Ceci signifie qu'il y a des réponses individuelles au placebo et aux médicaments actifs, corroborant d'une part la connaissance que des variations spontanées dans les caractéristiques du sperme peuvent se produire (Lenzi et al, 2003) et, d'autre part, l'hypothèse que l'OAT idiopathique pourrait être une mosaïque d'infertilités (Bonanomi et al, 2002; Foresta et al, 2002). En conséquence, les déviations standard des données naturelles de concentration de sperme ont augmenté proportionnellement par leur moyenne, et une transformation logarithmique des données était indiquée.

Les données naturelles de motilité et de morphologie sont des pourcentages; leurs déviations standard tendent vers le zéro pour les valeurs extrêmes (0% ou 100%) et augmentent dans les valeurs centrales (50%) : des valeurs extrêmement basses pour la déviation standard ont été constatées chez les patients non traités et des valeurs plus centrales ont été constatées au cours des traitements par médicaments. Ceci signifie qu'une transformation angulaire est appropriée. Les tests Kolgorov-Smirnov et Shapiro-Wilk ont indiqué une distribution anormale des données centrales mais lorsque ces tests étaient appliqués sur les données transformées, ils montraient une distribution gaussienne (Snedecor et Cochran, 1987).

Le dosage de carnitine a été choisi en fonction de la littérature précédente. Lenzi et al (2003) utilisaient 1 X L-carnitine 2 g/d; Vicari et Calogero (2001) utilisaient de l'acétyl-L-carnitine (1 g/ d) + L-carnitine (1 X 2 g/d). Des tests préparatoires précédents indiquaient que l'acétyl-L-carnitine/L-carnitine s'avérait sensiblement plus efficace que la L-carnitine seule et aussi efficace que le Cinnoxiam seul. Initialement, nous avons envisagé d'utiliser des AINS par voie orale et injection mais leur effet sur la quantité des spermatozoïdes s'est avéré inférieur à celui des suppositoires. Aucune recherche spécifique n'a été menée sur le mode d'administration mais un effet plus direct des suppositoires sur le plasma séminal pourrait être supposé en raison du passage lymphatique rectal-prostatique (Gattuccio et al, 2000). À ce jour, il existe en Italie 4 AINS sous forme de suppositoires (diclofenac, nimesulide, piroxicam, et cinnoxiam). Dans des tests précédents, le cinnoxiam a été sensiblement plus actif que les 3 autres dans l'augmentation de la quantité des spermatozoïdes, probablement du fait qu'il est lipophile, ce qui facilite l'absorption (Berti et al, 1992; Bertè and Richelmi, 1998).

Le dosage de cinnoxiam a été choisi parmi différentes possibilités (de 2 suppositoires par jour à 1 par semaine) et 1 tous les 4 jours a été le dosage qui a le plus augmenté la quantité des spermatozoïdes. En conformité à ce genre de "thérapie ponctuelle", un modèle expérimental a démontré qu'un traitement chronique avec des AINS à faibles doses améliorait la qualité du sperme et la fertilité (Loescher et al, 1988), tandis que des expériences in vitro ont indiqué qu'une haute concentration en cinnoxiam inhibe la motilité du sperme (Mangano et al, 2000).

Une augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), une perméabilisation consécutive du lysosome et une apoptose ont été constatées dans le parcours final commun de la plupart des cas d'OAT. Une augmentation des DRO a été constatée dans le plasma tubulaire et séminal pour l'OAT idiopathique, l'OAT associée à une varicocèle et l'inflammation de la glande secondaire masculine. Une augmentation des DRO a provoqué une lipoperoxydation des membranes, entraînant des altérations de la motilité et de la morphologie, et même la mort de cellules (Sale and Agarwal, 2002). Les spermatozoïdes et les spermatozoïdes matures sont présumés fortement sensibles aux DRO du fait que leurs membranes sont particulièrement riches en lipides polyinsaturés. La superoxyde dismutase, la catalase, l'activité en glutathion peroxydase, le glutathion réduit (GSH), le tocophérol et les concentrations en acide ascorbique ont été les plus élevés de tous les fluides humains trouvés dans le plasma tubuloséminal. Une mesure préventive contre des DRO élevés a été recommandée pour le plasma tubuloséminal pour les gamètes masculins (Sale and Agarwal, 2002). Un retour aux concentrations DRO physiologiques pendant l'administration de carnitine est associé à une amélioration des caractéristiques du sperme dans les varicocèles (Gattuccio et al, 2000), OAT idiopathiques (Lenzi et al, 2003), et OAT post-inflammatoires (Vicari and Calogero, 2001). Par

conséquent, les carnitines sont réputées pour être des médicaments anti-DRO (Gattuccio et al, 2000; Vicari and Calogero, 2001; Lenzi et al, 2003).

Dans les modèles humains et expérimentaux, les carnitines présentent différentes activités qui pourraient être utiles au gamète masculin. La production de radicaux libres est réduite par épuisement de la peroxydation des acides gras; les carnitines rétablissent la composition phospholipidique des membranes mitochondriales; les carnitines améliorent les fonctions énergétiques cellulaires de la mitochondrie, ce qui augmente la concentration en acétyl-coenzyme A cytoplasmique par la plus grande disponibilité des groupes acétyl, ce qui engendre une augmentation de la respiration mitochondriale et de l'activité de la monoamine-oxydase, augmentant de ce fait le métabolisme de l'histamine; et les carnitines stabilisent la fluidité de la membrane cellulaire en régulant les taux de phospholipides et en réduisant la production de céramides et le facteur de croissance insulino-mimétique 1. Les carnitines préviennent la mort cellulaire et l'apoptose. Les carnitines concentrent leur activité dans le microenvironnement tubulaire plutôt que dans les fonctions épидidymales (Gattuccio et al, 2000; Vicari and Calogero, 2001; Lenzi et al, 2003).

L'administration de carnitine augmente la concentration de prostaglandine E2 (Vicari and Calogero, 2001), ce qui affecte la quantité de sperme (Ito et al, 1982; Fuse et al, 1984; Bendvold et al, 1987). La quantité de mastocytes a augmenté dans les spécimens de testicule prélevés par biopsie d'hommes infertiles idiopathiques (Apa et al, 2002) et une administration à long terme de tranilast (un inhibiteur de mastocyte) a amélioré les paramètres du sperme chez les patients atteints d'OAT (Hibi et al, 2002). Les AINS pourraient améliorer la quantité de sperme : la polyzoospermie et l'OAT sont respectivement liés à une diminution et à une augmentation du contenu de prostaglandine dans le plasma tubuloséminal. En outre, les AINS stabilisent les membranes lysosomiales, évitant de ce fait partiellement l'apoptose (Ito et al, 1982; Fuse et al, 1984; Bendvold et al, 1987). Ces constatations pourraient expliquer le mécanisme de complémentarité du cinnocam lorsqu'il est administré en association avec des carnitines.

Les médicaments anti-DRO conventionnels (vitamine E, acide ascorbique, GSH, et acides gras essentiels) ont échoué dans l'amélioration des caractéristiques du sperme dans des essais contrôlés prospectifs (Rolf et al, 1999; Comhaire et al, 2000; Bolle et al, 2002; Wong et al, 2002). Les carnitines montrent un certain nombre d'activités et rétablissent la concentration physiologique de DRO en agissant sur le cycle de Krebs (Gattuccio et al, 2000; Vicari and Calogero, 2001; Lenzi et al, 2003). Les médicaments antioxydants conventionnels interagissent directement avec le substrat (DRO) et diminuent les DRO indépendamment de leur concentration (Comhaire et al, 2000; Bolle et al, 2002; Rolf et al, 2002).

Déclarer que cette activité particulière sur la concentration DRO est la seule explication des différentes activités des carnitines et des anti-DRO conventionnels est purement spéculatif. Si une augmentation de la concentration en DRO est préjudiciable aux gamètes masculins, une faible concentration en DRO régule cependant la capacitation et la réaction acrosomique des gamètes masculins (Bart Fauser, 2003).

Dans cette étude, les taux de grossesses par couple par mois étaient de 0,3% dans le groupe 1, de 3,6% dans le groupe 2, et de 6,3% dans le groupe 3. Les taux de grossesses par couple par mois du groupe 1 et du groupe 2 s'accordent aux rapports précédents. Le taux de grossesses spontanées par couple par mois des patients traités au placebo dans les essais prospectifs de l'OAT idiopathique vont de 0% à 1,4% en présence d'une partenaire apparemment fertile (OMS, 1989, 1992; Rege et al, 1997; Kamischke et al, 1998; Rolf et al, 1999; Adamopoulos et al, 2003; Lenzi et al, 2003; Zawackzi et al, 2003). Le taux de grossesses des couples en attente de techniques de procréation médicalement assistée (PMA) en raison d'OAT de l'homme était de 0,13% par mois (Matorras et al, 1996). La durée moyenne d'infertilité du couple s'étendait de 14 à 18 mois dans ces études. Ces taux étaient inférieurs aux taux de grossesses globaux des couples en attente de PMA (Bart Fauser, 2003). L'OAT de l'homme diminue les chances de conception par mois en fonction de la dose, ajoutant ses effets à la durée d'infertilité (Jansen, 1993). En confirmation, une augmentation des concentrations de sperme chez les hommes infertiles suite à l'OAT a été associée à une fécondité disproportionnellement supérieure (Adamopoulos et al, 2003). Les études de carnitines et d'OAT de l'homme ont utilisé l'acétyl-L-carnitine ou la L-carnitine séparément : seuls Vicari and Calogero (2001) ont utilisé l'association L-carnitine/acétyl-L-carnitine et obtenu un taux de grossesses de 3,9% par couple par mois.

Malgré l'ampleur et la durée de cet essai, la population de patients atteints de dyspermie idiopathique ou de dyspermie associée à des varicocèles de faible grade était nettement plus importante : les patients dont la concentration de sperme est inférieure à 5000 000/mL ou ceux présentant des anomalies isolées de motilité ou de morphologie avec une concentration normale ont été exclus de cette étude du fait que les tests avant essai indiquaient que notre thérapie semblait inefficace sur eux.

Par conséquent, les résultats de cette étude ne peuvent pas être extrapolés à tous les patients rencontrés dans la pratique générale pour dyspermie et infertilité. Une étude des données d'Adamopoulos et al (2003) et Wong et al (2002) a indiqué que leurs essais traitaient principalement des patients présentant des altérations isolées de motilité, de morphologie ou des deux, avec des concentrations de sperme normales. Il pourrait dès lors être intéressant de chercher une comparaison ou une association entre les différentes thérapies.

Cette étude concerne les varicocèles subcliniques dont la thérapie est discutable (Jarow, 2001) et qui ne peut pas être extrapolée à l'ensemble de la population d'OAT associée à des varicocèles. Même si certains auteurs ne considèrent toujours pas la réparation chirurgicale des varicocèles comme un traitement de l'infertilité masculine (Evers and Collins, 2003), on s'accorde sur les effets favorables d'une importante réparation de la varicocèle qui persiste dans le temps et qui peut être aisément pratiquée en chirurgie ambulatoire (Gattuccio et al, 2000; Jarow, 2001; Cavallini et al, 2003). En présence de varicocèles persistantes, il y a un dommage constant des tubes séminifères, ce qui peut être réparé par intervention chirurgicale (Greenfield et al, 2002). On ignore si ceci peut être influencé par une thérapie médicale. Il semblerait que le volume testiculaire atrophique augmente après l'intervention chirurgicale dans le cas des varicocèles de grade élevé (Gattuccio et al, 2000), ce qui est considéré comme une preuve d'augmentation de la spermatogenèse. Le volume des testicules atrophiques avec varicocèles de grade IV et V n'a pas changé de façon significative au cours de l'administration des médicaments, même si dans les varicocèles de grade IV/groupe 3 avec testicules atrophiques, la quantité de sperme a augmenté, cependant dans une moindre mesure que dans les cas des grades de varicocèle inférieurs. Le coût moyen de chaque grossesse induite naturellement chez les patients atteints de varicocèle était de € 2133,60 et de € 1086,40 pour les OAT idiopathiques. Une vue globale de nos données a indiqué que la différence est due à un mauvais effet des médicaments sur les varicocèles de grade élevé (grades IV et V).

Soixante-quatre patients du groupe 3 ont atteint la plage normale d'analyse de sperme de l'OMS pendant la thérapie mais seuls 41 ont conçu naturellement. Du fait que la qualité du sperme est positivement liée aux résultats de la PMA (Bart Fauser, 2003), il devrait être intéressant d'évaluer le rôle de la L-carnitine/acetyl-L-carnitine + cinnoxicam chez les couples dont la qualité du sperme s'est améliorée mais qui n'ont pas conçu naturellement et sur lesquels des techniques PMA ont été appliquées.

Références

- Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril*. 2003;80:914–920.
- Apa DD, Cayan S, Polat A, Akaby E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch Androl*. 2002;48:337–344.
- Bart Fauser CJM, ed. *Reproductive Medicine. Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*. Boca Raton, Fla: Parthenon Publishing; 2003.
- Bendvold E, Gottlieb C, Svanborg K, Bygdeman M, Eneroth P. Concentration of prostaglandins in seminal fluid of fertile men. *Int J Androl*. 1987;10:463–469.
- Bertè F, Richelmi P. Farmacologia clinica dei farmaci anti-infiammatori non steroidei. Un nuovo derivato benzotiazinico: il Cinnoxicam. *Minerva Med*. 1998;79:1–20.
- Berti M, Cantoni M, Mosconi P. Correlazione tra lipofilia del principio attivo ed attività anti-infiammatoria per via topica. *Boll Chim Farm*. 1992;131:270–273.
- Bolle P, Evandry MG, Saso L. The controversial efficacy of vitamin E for human male infertility. *Contraception*. 2002;65:313–315.
- Bonanomi N, Lucente G, Silvestrini B. Male fertility: core chemical structure in pharmacological research. *Contraception*. 2002;65:317–320.
- Byington RP, Curb JD, Mattson ME. Assessment of double blindness at

- the conclusion of the beta blocker heart attack trial. *JAMA*. 1985;253:1733–1736.
- Cavallini G, Biagiotti G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Vitali G. Medical therapy of oligoasthenospermia associated to left varicocele: an option. *BJU Int*. 2003;91:513–518.
- Comhaire FH, Cristophe AB, Zalata AA, Dhooge WS, Mahmoud AM, Depuidt CE. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;6:159–165.
- Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossins A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1995;10:1457–1460.
- Dubin L, Amelar R. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 1970;21:606–610.
- Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1849–1852.
- Federazione Nazionale Farmacisti (Federfarma), ed. *Farmaannuario*. Milano, Italy: Punto Effe; 2003.
- Foresta C, Bettella A, Merico M, Garolla A, Ferlin A, Rossato M. Use of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male infertility. *Fertil Steril*. 2002;77:238–244.
- Fuse H, Minagawa H, Ito H, Shimazaki J. The effects of prostaglandin synthetase inhibitor on male infertility. *Hinyokika Kyo* 1984;30:1439–1445.
- Gatti E. Principi di dietetica e schemi dietetici. In: Zanussi C, ed. *Terapia Medica Pratica*. 3rd ed. Torino, Italy: Unione Tipografico-Editrice Torinese (U.T.E.T.); 1980:981–997.
- Gattuccio F, De Rose AF, Latteri MA, eds. *Varicocele 2000*. Palermo, Italy: Cofese Editore; 2000.
- Greenfield SP, Seville P, Wan J. Experience with varicoceles in children and young adults. *J Urol*. 2002;168:1684–1688.
- Hibi H, Kato K, Mitsui K, Taki T, Yamada Y, Honda N, Fukatsu H, Yamamoto M. Treatment of oligoasthenospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long term administration. *Arch Androl*. 2002;48:451–459.
- Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Marukami M, Shimazaki J. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril*. 1982;37:218–222.
- Jansen RP. Relative infertility: modelling clinical paradoxes. *Fertil Steril*. 1993;59:1041–1045.
- Jarow P. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod*. 2001;7(update):59–64.
- Kamischke A, Behre HM, Bergman M, Simoni M, Schafer T, Nieschlag E. Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomised double blind, placebo controlled clinical trial. *Hum Reprod*. 1998;13:596–603.
- Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponncchia L, Dondero F. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double blind cross over trial. *Fertil Steril*. 2003;79:292–300.
- Lewin A, Reubinooff B, Porat-Katz A, Weiss D, Eisinger V, Arbel R. Testicular fine needle aspiration: the alternative method for sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1999;14:1785–1790.
- Loescher W, Littengau H, Schlegel W. Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in male rabbits after acute and chronic administration and effect of chronic treatment on seminal plasma. *J Reprod Fertil*. 1988;82:353–364.
- Mangano NG, Sabella P, Mangano A. In vitro effects of L-carnitine on the inhibition of sperm motility induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Ther*. 2000;151:353–364.
- Matorras R, Diez J, Corcostegui B, Gutierrez de Teran G, Garcia JM, Pijoan JJ, Rodriguez-Escudero FJ. Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor because of severe male infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;70:175–178.
- Rege NN, Date J, Kulkarni V, Prem AR, Puneekar SV, Dahanukar SA. Effect of Y virilin on male infertility. *J Postgrad Med*. 1997;43:64–67.
- Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenospermia or moderate oligoasthenospermia with high dose vitamin C and vitamin E: a randomized placebo controlled, double blind study. *Hum Reprod*. 1999;14:1028–1033.
- Sale RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research to clinical practice. *J Androl*. 2002;23:737–762.
- Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*. 7th ed. Ames, Iowa: The Iowa State University Press; 1987.
- Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymitis. *Hum Reprod*. 2001;16:2338–2342.
- Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Fertil Steril*. 2002;77:491–498.
- World Health Organization, Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. Mesterolone and idiopathic male infertility: a double blind study. *Int J Androl*. 1989;12:254–264.
- World Health Organization, Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. A double blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl*. 1992;15:299–397.
- World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction*. 4th ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1999.
- Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol*. 1996;155:1636–1638.
- Zawackzi Z, Szollosi J, Kiss SA, Koloszar S, Fejes I, Kowaks L, Pal A. Magnesium orotate supplementation for idiopathic infertile male patients: a randomized placebo controlled clinical pilot study. *Magnes Res*. 2003;16:131–136.