

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**



ANNEE: 2009

THESE N°: 232

Les causes genetiques de l'infertilite
chez l'homme

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :Vendredi 11 Décembre 2009

PAR

Mr Mohammed KHASSAL

Né le 26 Juin 1981 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: L'infertilité – Spermogramme – Les causes chromosomiques – Les causes géniques -
Le caryotype.

JURY

Mr. M. ABBAR

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Embryologie et d'Histologie

RAPPORTEUR

Mme. A. LKHDAR

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr. Y. SEKHSOUKH

Professeur Agrégé de Microbiologie

JUGES

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

"اللّٰهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ يَخْلُقُ مَا يَشَاءُ يَهَبُ لِمَنْ يَشَاءُ إِنَاثًا
وَيَهَبُ لِمَنْ يَشَاءُ الذُّكُورَ ۝ [50]

۝ أَوْ يُزَوِّجُهُمْ ذُكْرَانًا وَإِنَاثًا وَيَجْعَلُ مَنْ يَشَاءُ عَقِيمًا إِنَّهُ عَلِيمٌ قَدِيرٌ"

سورة الشورى الآية 49-50

۝ *Allah appartient la royauté des cieux et de la terre. Il crée ce qu'Il veut.*

Il fait don de filles à qui Il veut, et don de garçons à qui Il veut, ۝ [50]

۝ *ou bien Il donne à la fois garçons et filles; et Il rend stérile qui Il veut. Il est certes Omniscient et Omnipotent*



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUHA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie

195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHERA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale

339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha

- Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Btissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation

- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

A ma très chère mère,

Aucune dédicace, aucun mot, aucune phrase, aucune lettre ni aucun travail, ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que je te porte.

Je te dédie ce travail pour, tous les sacrifices que tu as fait, toutes les nuits que tu as veillé, toutes les larmes que tu as versé, toutes les prières que tu as répété pour moi.

J'espère que je pourrais te rendre une toute petite partie de ce que tu mérites

Que Dieu tout puissant te protège et te prête une longue vie.

Je t'aime

A mon très cher père,

Notre réussite était toujours ta première préoccupation , tu as toujours fait plus que ton possible pour notre éducation et notre enseignement, ma consécration aujourd'hui est avant tout le fruit de tes efforts et de ta clairvoyance.

J'espère que tu trouveras dans ce travail l'empreinte du sérieux et de la rigueur que tu m'as transmis.

Que dieu te procure santé et longue vie afin que tu puisses voir tous tes enfants atteindre ce que tu leur souhaites.

A mon frère Saïd (kristi)

Ton grand cœur et ta générosité font de toi quelqu'un exceptionnel, tu n'as jamais refusé de me rendre un service ou de me donner un coup de main (ponya 😊), depuis ton plus jeune âge tu as été l'homme des situations difficiles. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection

A mon petit frère Mohssine

Tu resteras toujours mon petit frère que j'adore, ton dévouement et ta disponibilité pour la famille font de toi le plus aimé(je suis jaloux). C'est aujourd'hui au jeune homme que tu es devenu que dédie ce travail. Tu peux toujours compter sur moi.

A ma petite sœur Khadija

tu es une rose qui embellit notre vie .tu resteras ma petite sœur protégée et chérie. Je te souhaite beaucoup de joie et de réussite.

Au tout petit Mohammed

*Pour Ton sourire, l'animation que tu as crée à la maison
Pour Tes bêtises et ton innocente diablerie*

A mon grand père

Que dieu te procures une longue vie

A la mémoire de ma grande mère

*Je ne vous oublie jamais. Que dieu vous accueille dans son immense
miséricorde et vous accorde son pardon et son paradis*

A toute la famille Khassal et la famille Ouahabi

A la mémoire de mes grands parents paternels

A mes chers amis

Abdsalam amour : tu resteras mon amis pour toujours

Adnane el batioui : mon frère et cher ami, j'espère qu'on restera ensemble pour toujours

Ahmed bayhasse karkazane : Pour les bons moments que nous avons partagé, pour tout ce que nous avons fait et ce qu'il nous reste à faire

Ibrahim arhoune : même si les vagues de la vie nous a séparé, tu resteras mon ami

Mohammed benyahya : Pour ta gentillesse, colocataire exemplaire, merci pour ta patience pendant toutes ces années d'études

Omar derdabi : Pour tous ce qu'on a partagé, les années d'études, les longues nuits de décalage, tu possèdes les clés de mes secrets et j'ai les tiennes 😊 " man baytoho men zojaj la yadrebou bel hajar "

Fidaa lachmi : perdu de vue, je ne peux pas nier notre amitié

Hicham bouänane : je t'apprécie et je souhaite que notre amitié durera pour toujours

Wafae el othmani et ghizlane zouiri : Pour vos grands cœurs et votre gentillesse, vous étiez toujours présentes quand j'avais besoin de vous, pour les bon moments que nous avons partagé, j'espère que le temps ne pourra pas altérer notre profonde amitié, je vous aime " bougate "

Basma el ayadi : Pour le temps qu'on a passé ensemble au sein de conseil " CEM ", pour les situations qu'on a confronté, tu es une chère amie

Conseil des étudiants en médecine de Rabat

Je regrette pas le temps que j'ai procuré pour toi, tu étais mon espace préféré, j'ai tous fait pour ton épanouissement, je te souhaite un bel avenir

A mes amis d'enfance

Taoufik, Mounime , Youssef, said , Yicham, Moughite, Zohair et Imad

A mes collègues les internes de CHP de Tetouan

Nihal Alkadaoui , Ouiam Bakouh , Samia Elazdi , Sara Aniked , Abderrahmane Snaiji , Hanae marouane , Jihane belkouche, Inssaf Alammari, Nada boukata , Hajji hadda

A tous les personnel de la faculté de medecine et pharmacie de rabat

A tous les personnel de l'hôpital civil Saniyate rnel de Tétouan

A tous mes professeurs

En temoignage de mon éternel reconnaissance

A tous mes amis et collègues

De la faculté de médecine de Rabat :

A tous ceux que j'ai omis de citer.

Du fond du cœur... Merci



Remerciements

*A notre maitre et
Monsieur Le Professeur A.ABID
Professeur de Pneumologie*

*Je suis très reconnaissante du grand honneur que vous me faites en
acceptant de présider ce jury de thèse.*

*Votre compétence et vos qualités humaines suscitent ma grande
admiration.*

*Puisse ce travail être l'expression de ma gratitude et de ma haute
considération.*

A notre maitre et président de jury
Monsieur le professeur, le colonel ABBAR, Mohamed
Chef de pôle urologie-rein
Hôpital militaire Mohammed V de rabat
Professeur d'urologie

Je suis fier et très reconnaissant du grand honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse.

Votre compétence et vos qualités humaines suscitent ma grande admiration.

Puisse ce travail être l'expression de ma gratitude et de ma haute considération.

*A notre maitre et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur, Omar Chokairi
Chef de département de la cytogénétique
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
Professeur d'histologie Embryologie*

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail. La richesse de
votre enseignement, votre rigueur et votre compétence ont toujours forcé
l'admiration.*

*Vous avez eu l'amabilité et l'obligeance de consacrer à notre travail
un peu de votre temps précieux,*

Je vous dois une reconnaissance particulière

*A notre maitre et juge de thèse
Madame le professeur Amina lkhdar
Professeur de la gynéco-obstétrique
Centre hospitalier rabat-salé*

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu l'honneur et le plaisir d'effectuer mon stage en gynécologie au sein de votre service. J'ai alors touché de près vos qualités professionnelles mais surtout humaines.

Vous étiez l'exemple à suivre dans votre bienveillance envers vos patients

Votre présence parmi les membres de ce jury constitue pour moi un grand honneur.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance et mes vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur, L-colonel Yassine Sakhsoukh
Professeur agrégé en microbiologie
Laboratoire de la biologie
L'hopital militaire mohammed V de Rabat

Je vous adresse toute ma gratitude pour votre sympathie. Je suis particulièrement honoré de votre présence dans ce jury de thèse.

Votre parfaite maîtrise de domaine de votre exercice n'ont d'égal que votre gentillesse et vos qualité humaines

Veillez trouver dans ce travail, aussi modeste l'expression de ma reconnaissance et mes vifs remerciements

SOMMAIRE

Partie théorique

Chapitre 1: Rappels Physiologiques	2
Introduction	3
I) Rôle des organes génitaux:	4
A) Testicule	4
1- Fonction exocrine : la spermatogenèse	4
2- Fonction endocrine	6
B) Épididyme	8
C) Prostate et vésicules séminales	9
D) Plasma séminal	9
II) Régulation hypothalamo-hypophysaire de la spermatogenèse	10
III- L’empreinte génétique de chromosome Y dans la masculinisation	11
Chapitre 2 : La démarche diagnostique de l’infertilité chez l’homme	13
Introduction	14
I- L’Approche clinique	15
II- Les examens paracliniques	18
A) Spermogramme	18
B) Spermocytogramme	25
C) Spermoculture	28
D) Test dynamique du bilan spermatique	29
E) Biochimie de sperme	30
F) Bilan hormonal	32
G) Biopsie testiculaire	34
H) Bilan radiologique	35
I) Autres explorations spécialisées	35

Les techniques utilisées pour l'exploration génétiques.	36
A) Le caryotype sanguin	36
B) Etude de la condensation de la chromatine	37
C) Polymerase chain reaction (PCR)	40
D) Test de la fécondation croisée in vitro homme - hamster	40
Chapitre 3 : Les Causes Chromosomiques	42
I- Caryotype et infertilité masculine	43
II- Mécanisme à l'origine de l'infertilité	44
III- Les différentes anomalies chromosomiques	45
A) Anomalies de nombre	45
B) Les anomalies de structure.	60
IV- Les patients oligospermes	79
Chapitre 4 : Les Anomalies Géniques	81
Introduction	82
I- Hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire	83
1) Anomalies hypothalamiques	83
2) Anomalies hypophysaires	86
II- les azoospermies obstructives (excrétoires)	91
A) Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents	91
B) Syndrome de Young.	94
IV- les autres causes géniques	95
Chapitre 5 : Les Possibilités thérapeutiques	101
I- Les causes potentiellement réversibles d'altération du spermogramme	103
II- L'azoospermie non obstructive	105
III- AMP	106
IV- Conseil génétique	123
V- AMP avec un gamète extérieur au couple	123

Partie pratique

I- Matériel et méthodes	126
A) Echantillon d'hommes infertiles	127
B) Méthodes	128
II- Les résultats	129
A) Récapitulatif des observations cliniques et résultats du caryotype	129
B) Le pourcentage des caryotypes anormaux	133
C) Les principales anomalies chromosomiques recensées	134
D) Anomalies gonosomiques et autosomiques	136
E) Anomalies de nombre et de structure	137
F) Anomalies chromosomiques et tableaux cliniques	138
G) Le syndrome de Klinefelter : homogène et mosaïque.....	140
III- Discussion:	142
A) L'étude dans son ensemble	142
B) Les anomalies gonosomiques	147
C) Les anomalies autosomiques (1 cas)	159
D) Intérêt et limites du caryotype	163
Conclusion	167
Résumés	171
Bibliographie	175

Liste des abréviations

AMP	: aide médicale à la procréation
CBAVD	: agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents
DCP	: dyskinésie ciliaire primitive
DPI	: diagnostic préimplantatoire
DPN	: diagnostic prénatal
EMC	: Encyclopédie médicale et chirurgicale
FISH	: fluorescent in situ hybridation (hybridation in situ)
FSH	: hormone de stimulation folliculaire
GnRH	: gonadotropin releasing hormone
HCS	: hypoplasie congénitale surrénalienne
HH	: hypogonadisme hypogonadotrope
IAC	: insémination artificielle avec sperme de conjoint
IAD	: insémination artificielle avec sperme de donneur
ICSI	: ‘’ Intracytoplasmic sperm injection ‘’, injection intracytoplasmique de spermatozoïde
LH	: hormone lutéinisante
MESA	: ‘’ Micrisurgical epididymal sperm aspiration’’ aspiration microchirurgical de spermatozoïdes dans l’épididyme
OMS	: l’organisation mondiale de la santé
p	: bras court du chromosome
PCR	: polymerase chain reaction
q	: bras long du chromosome
RCP	: translocation réciproque
Rob	: translocation robertsonienne

TESE : "testicular sperm extraction", extraction de spermatozoïde dans le testicule

T(,) : translocation

PESA : "percutaneous epididymal sperm aspiration", aspiration de sperme épiddymaire

TESA : "testicular sperm aspiration"

AO : azoospermie obstructive

ANO : azoospermie non obstructive

ABCD : agénésie bilatérale congénitale des canaux différentiels

CFTR : "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator"

FIV : fécondation in vitro

AMH : hormone anti müllérienne

CIV : communication interventriculaire

CIA : communication interauriculaire

AVO : accident vaso-occlusif

AHC : adrenal hypoplasia congenital

TUNEL : terminal deoxynucleotidyl transferase medited d'UTP Nick Endlabeling

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1:

Rappels

Physiologiques

Introduction

L'infertilité a été longtemps imputée à la femme seule, actuellement considérée comme un problème de couple. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) la définit comme étant l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés [1].

En France, la prévalence de l'infertilité est de l'ordre de 15%, ce qui signifie qu'un couple sur six consultera au cours de sa vie reproductive pour des difficultés à concevoir. Le terme de « stérilité » doit être réservé à l'incapacité totale et définitive de concevoir ; ce diagnostic ne peut donc être posé que devant une cause évidente et non curable d'infertilité. 3 à 4% des couples sont stériles [2].

Les causes d'infertilité masculine sont variées et souvent multifactorielles, se traduisant dans 61% des cas par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme [3].

De ce fait, nous avons opté pour la réalisation de notre thèse sous le thème « les causes génétiques de l'infertilité masculine » afin de mettre en exergue les différentes causes génétiques d'infertilité associant les causes chromosomiques et les causes géniques, dont les tableaux cliniques restent multiples. A noter que les causes génétiques d'infertilité regroupent les infertilités d'origine sécrétoires ou excrétoires, avec souvent en premier plan des tableaux cliniques endocriniens plaçant ainsi l'infertilité au second plan. Nous visons aussi, à travers cette étude, à étaler les différentes possibilités thérapeutiques à la lumière des données de la littérature actuelle, en précisant la place du conseil génétique dans le cadre de l'infertilité masculine.

La partie pratique de notre travail se penche sur la responsabilité des anomalies chromosomiques dans l'infertilité masculine, et la place de caryotypes dans le diagnostic et la prise en charge probable de cette dernière.

I- Rôle des organes génitaux:

A) Testicule

Ébauchée à la quatrième semaine de développement embryonnaire, la gonade primitive se différencie selon le sexe génétique au cours de la septième semaine, sous le contrôle pivot du gène SRY localisé sur le chromosome Y. Son activation permet la différenciation des cellules de Sertoli, productrices d'hormone antimüllérienne (AMH) et inductrices de la stéroïdogénèse testiculaire [4].

Le futur testicule contient alors la lignée germinale ; destinée à produire les spermatozoïdes (fonction exocrine), en étroite interaction avec la lignée somatique ; destinée à fournir le tissu de soutien, les composants nourriciers et sécréteurs d'hormones de la gonade (fonction endocrine). À ce stade embryonnaire, la production hormonale du testicule va permettre la régression des canaux de Müller, les réarrangements des tubes mésonéphrotiques et du canal de Wolff, et la différenciation masculine des organes sexuels externes.

1- Fonction exocrine : la spermatogénèse

Elle est assurée par les tubes séminifères, dont la fusion à l'une de leurs extrémités est à l'origine du « rete testis », drainé par les canaux efférents d'origine mésonéphrotique. Les tubes séminifères se creusent au sixième mois embryonnaire, mais les spermatogonies, cellules souches de la lignée germinale, restent quiescentes jusqu'à la puberté [4].

À l'âge adulte, les testicules contiennent 200 à 300 lobules (représentant 85 à 90% du volume testiculaire), constitués eux mêmes de deux ou trois tubules séminifères d'environ 50cm de long [5]. Le tubule est alors le siège de la spermatogenèse, avec six stades successifs de différenciation cellulaire germinale. Les spermatogonies, cellules diploïdes 46 XY, se multiplient par mitose, assurant ainsi la réserve de cellules souches et la production de cellules pouvant entrer dans le cycle méiotique.

La première division méiotique réductionnelle transforme les spermatocytes primaires, cellules à 4n acide désoxyribonucléique (ADN) contenant 46 chromosomes haploïdes, appariés deux à deux sous forme de bivalents, en spermatocytes secondaires, cellules haploïdes à 23 chromosomes composés de deux chromatides sœurs (2n ADN). C'est au cours de la prophase de la première division méiotique qu'ont lieu les crossing over, permettant des échanges au hasard entre le patrimoine génétique paternel et maternel. La deuxième division méiotique, équationnelle, aboutit au stade de spermatides primitives, cellules haploïdes (23 chromosomes et n ADN). Pendant la phase de spermiogenèse d'une durée de 23 jours, les réarrangements cellulaires des spermatides primitives rondes mènent aux spermatides tardives flagellées, finalement différenciées en spermatozoïdes. Ces derniers sont libérés dans la lumière des tubules séminifères au cours de la spermiation [4, 5]. **(Figure 1)**

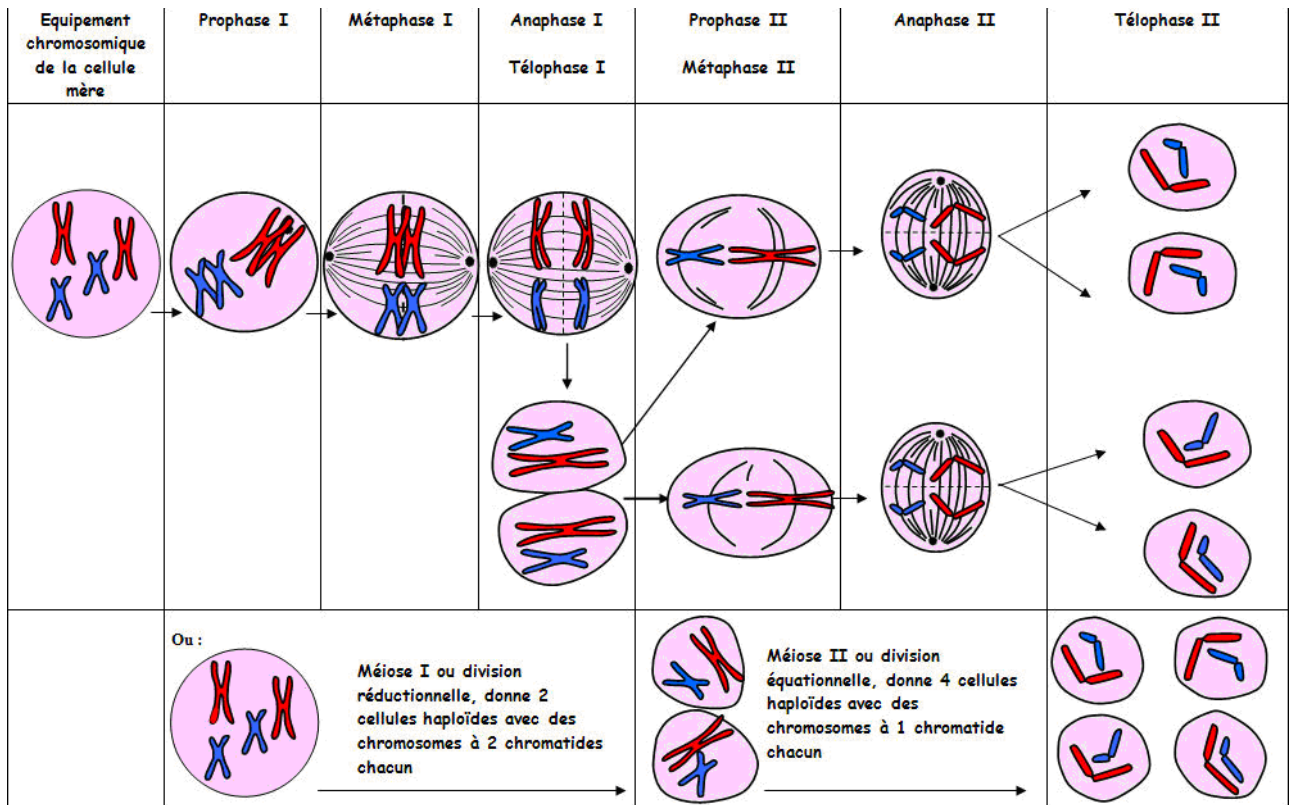


Figure 1 : Schéma bilan des étapes de la méiose pour une cellule à $2n=4$. [312]

Chez l'homme, la spermatogénèse se déroule physiologiquement à une température de 32 à 35 °C, au cours d'un cycle spermatogénétique de 74 jours[4]. La *follicle stimulating* hormone (FSH) stimule la division des spermatogonies. Les androgènes intra-testiculaires agissent lors de la méiose et de la spermiogénèse par l'intermédiaire des cellules de Sertoli.

2- Fonction endocrine

Cellules de Sertoli :

Lors de l'embryogenèse, les cellules de Sertoli sécrètent l'AMH, maximale à la huitième semaine, assurant ainsi la régression de l'ébauche müllérienne.

Leur prolifération, sous le contrôle du gène SRY, s'arrête à la puberté. Leur nombre final est corrélé à la fonction exocrine de l'adulte [4].

Situées dans toute l'épaisseur des tubules séminifères et au contact du compartiment interstitiel périphérique, les cellules de Sertoli assurent après la puberté un soutien structural et trophique à l'égard des cellules germinales, la synthèse du plasma séminal primitif, une activité paracrine sur la fonction leydigienne, un rétrocontrôle sur l'activité hypothalamo-hypophysaire, la synthèse de l'androgen binding protein (ABP), transporteur local des stéroïdes testiculaires, et la phagocytose de l'excédent cytoplasmique des spermatides lors de la spermiation [4, 5]. L'ABP, impliquée dans l'initiation de la méiose et la spermiation, est régulée positivement par la FSH, la testostérone, les cellules péri-tubaires et germinales [4].

Cellules de Leydig:

Au stade embryonnaire, leurs progéniteurs commencent à proliférer et à se différencier sous l'effet de l'hormone humaine choriogonadotrophique (hCG) d'origine placentaire. Le nombre de cellules de Leydig est maximal au cinquième mois fœtal, puis régresse jusqu'à la naissance. Pendant la vie embryonnaire et fœtale, ces cellules participent à la masculinisation du canal de Wolff (septième semaine), à la différenciation du sinus urogénital en urètre, prostate, verge et scrotum (troisième-quatrième mois, en présence de 5 alpha réductase et à la migration du testicule (septième mois) avec régression fibreuse du mésonéphros qui formera le gubernaculum testis [4].

À la puberté, les cellules de Leydig, sous le contrôle de la *luteinizing hormone* (LH), élaborent de la testostérone, du 17 bêta œstradiol, de la

dihydrotestostérone (DHT), de la déshydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androstènedione [4].

La DHT, DHEA, l'androstènedione et le 17 bêta œstradiol plasmatiques proviennent majoritairement de la conversion périphérique de la testostérone et des synthèses surrénaliennes. En revanche, 95% de la testostérone plasmatique est d'origine testiculaire. Elle circule dans le plasma sous forme libre (2%) ou faiblement liée à l'albumine (38%) (Formes dites biodisponibles), et sous forme inactive (60%) liée à la *testicular binding globuline* (TeBG) [5]. La synthèse hépatique de TeBG est stimulée par les œstrogènes, la carence androgénique, le déficit en hormone de croissance et l'hyperthyroïdie. Elle est diminuée en cas d'apport d'androgènes, d'hormone de croissance, de glucocorticoïdes, d'acromégalie, d'obésité et d'hypothyroïdie [5]. Les concentrations intra-testiculaires en testostérone sont 50 à 100 fois supérieures à celles du plasma. La testostérone y maintient la spermatogenèse par son action sur les cellules de Sertoli et les cellules péri-tubaires [5].

B) Épididyme

Dérivé des tubes mésonéphrotiques (canaux efférents et tête épидидymaire) et du canal de Wolff (corps et queue épидидymaires) [4], cet organe androgéno et thermodépendant concentre le sperme, permet au spermatozoïde de condenser sa chromatine, d'acquérir sa mobilité et son pouvoir fécondant [9]. Le transit épидидymaire des spermatozoïdes est d'environ 15 jours. La carnitine libre, l'alpha 1-4 glucosidase, la glycérophosphorylcholine sont les marqueurs biochimiques habituellement dosés et spécifiques de l'épididyme [4, 9].

C) Prostate et vésicules séminales

Dérivée du sinus urogénital, la prostate est responsable d'une sécrétion acide, riche en zinc, magnésium, acide citrique et phosphatases acides. Les sécrétions des vésicules séminales sont basiques, riches en fructose et prostaglandines. Ces deux sécrétions possèdent des propriétés antibactériennes et antioxydantes [9, 10].

D) Plasma séminal

Il est constitué des sécrétions du testicule, de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales et des glandes de Littre et de Cooper. Il représente neuf dixièmes du volume de l'éjaculat dont la viscosité initiale facilite l'expulsion [9]. La première fraction de l'éjaculat, riche en spermatozoïdes, est constituée essentiellement des sécrétions épидидymaires (5% du volume de l'éjaculat) et prostatiques acides (30%). La deuxième fraction contient les sécrétions vésiculaires (60%) [9]. Le plasma séminal permet la maturation progressive des spermatozoïdes en leur assurant une protection anti-infectieuse et immunologique dans l'appareil génital masculin et féminin. La carence androgénique diminue, alors que l'inflammation et l'infection génitale augmentent les sécrétions génitales.(**figure 4**)

II) Régulation hypothalamo-hypophysaire de la spermatogénèse.

À la puberté, le noyau arqué de l'hypothalamus sécrète de manière pulsatile la *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH), transportée vers l'antéhypophyse qui sécrète les glycoprotéines LH et FSH. Au niveau de leurs cibles respectives, la LH et la FSH augmentent le cholestérol intracellulaire et son transport intra-mitochondrial ; première étape de la stéroïdogénèse leydigienne et des synthèses sertoliennes [5].

La testostérone, l'inhibine B et le 17 bêta œstradiol assurent un rétrocontrôle long sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, complémentaire et synergique pour le maintien de la spermatogénèse (Figure 1). Les rétrocontrôles courts sont assurés par la cellule de Sertoli sur la stéroïdogénèse des cellules de Leydig [4, 5]. (Figure 2)

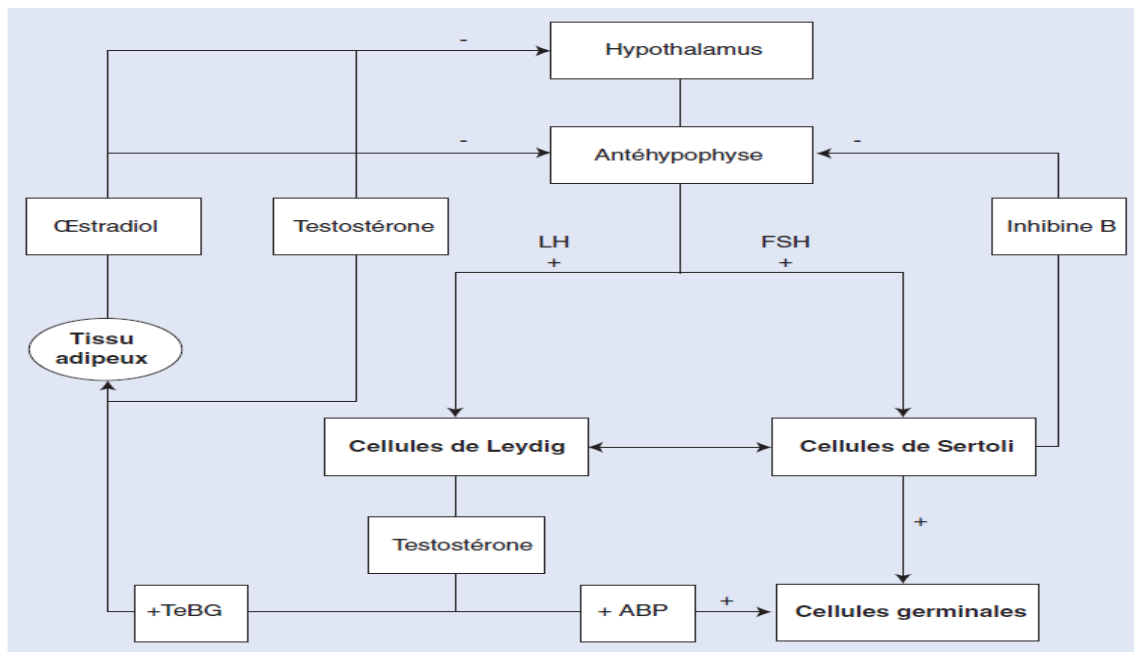


Figure2: régulation hypothalamohypophysaire schématique des fonctions endocrines et exocrines de l'homme adulte.[313]

LH : luteinizing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone ; ABP : androgène binding protein (synthèse sertolienne) ; TeBG : testicular binding globuline (synthèse hépatique).

III- L’empreinte génétique de chromosome Y dans la masculinisation

Le chromosome Y est le plus petit chromosome humain. Il n’est pas essentiel à la survie, mais son information (gène SRY) est nécessaire au déterminisme sexuel masculin. Le chromosome Y a été divisé schématiquement en trois parties [6] (**Figure 3**)

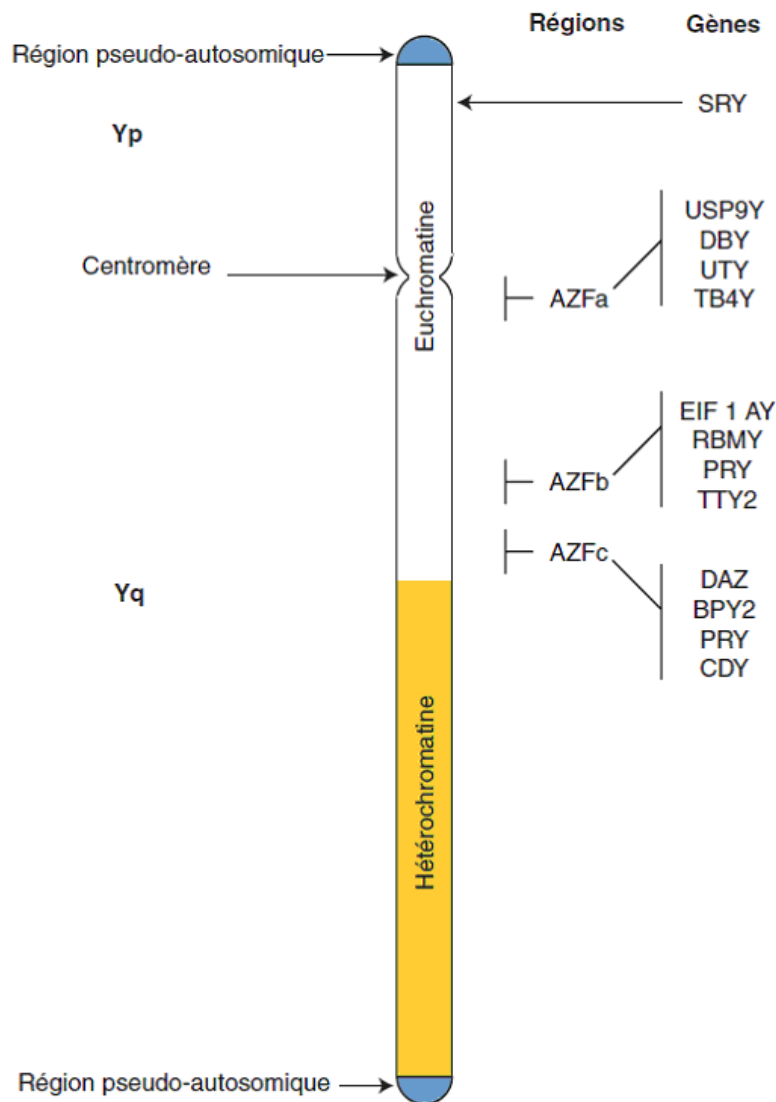


Figure 3 : Représentation schématique du chromosome Y, des loci AZF et de gènes impliqués dans l’infertilité masculine [6]

La région pseudo-autosomique, située aux deux extrémités du chromosome Y, nécessaires à l'appariement des chromosomes X et Y lors de la méiose ;

La région péri-centromérique contenant le gène SRY ; des gènes exprimés dans de nombreux tissus et également présents sur le chromosome X ; des gènes exprimés spécifiquement ou de manière prépondérante dans le testicule ;

Une grande région hétéro-chromatique, très variable d'un homme à l'autre.

Dans la région euchromatinienne péri-centromérique se situent, non exclusivement, plus de 30 gènes ou familles de gènes indispensables à une spermatogenèse normale.

La région AZF (Yq11), divisée en trois sous-domaines a, b et c, contient de nombreux gènes impliqués dans l'infertilité masculine. D'autres gènes autosomiques [5, 7, 8] interviennent également dans la spermatogenèse et sa régulation [5, 6].

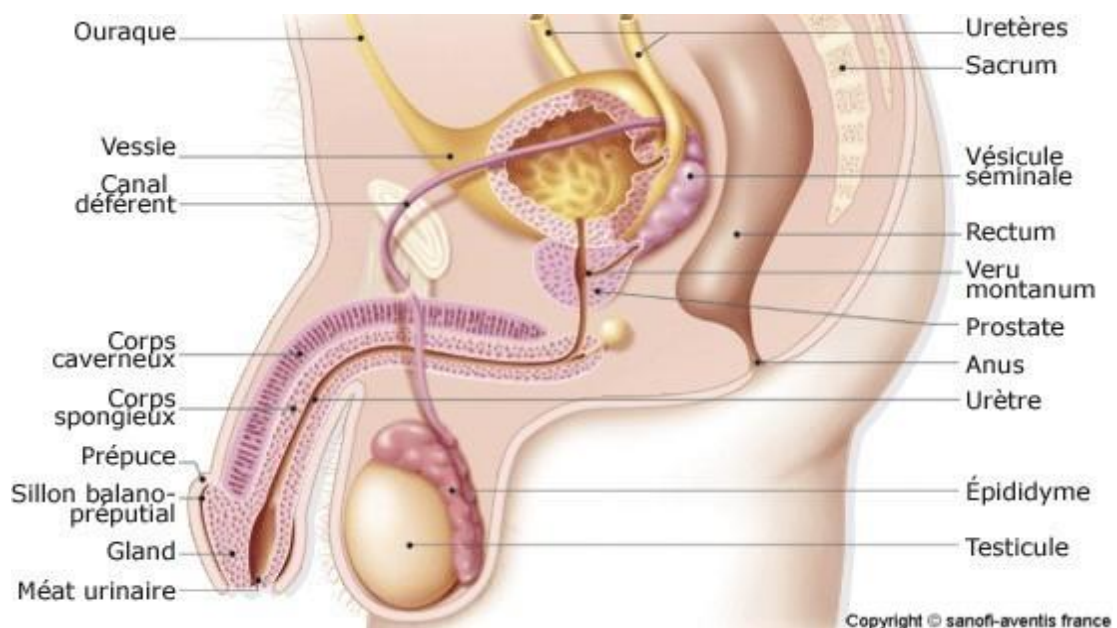


Figure 4 : anatomie de l'appareil génital masculin [315]

Chapitre 2:
La Démarche
Diagnosticque de
L'Infertilité chez
l'Homme

Introduction

La détermination de la cause d'une infertilité chez un homme revêt un triple intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique. Le diagnostic, outre qu'il donne l'avantage psychologique pour les patients de connaître les raisons de leur infertilité, évite l'errance médicale que beaucoup d'entre eux connaissent en allant d'un praticien à un autre et diminue la prescription d'exams complémentaires inutiles. Le premier examen à demander chez un homme infertile est une analyse de la qualité spermatique réalisée par le spermogramme et le spermocytogramme. Une spermoculture est également systématiquement demandée à la recherche d'une infection latente. Ce bilan spermatique est complété par des tests dynamiques avant la mise en route d'une éventuelle assistance médicale à la procréation. En pratique, l'enquête étiologique nécessite parfois de compléter le bilan paraclinique par une étude de la qualité nucléaire des spermatozoïdes, une biochimie séminale, un bilan hormonal, des examens radiologiques et une exploration génétique. Un diagnostic correct permet alors le choix d'une thérapeutique ou d'une alternative appropriée (insémination intra-utérine, fécondation in vitro avec ou sans injection intracytoplasmique du spermatozoïde, pertinence d'une biopsie testiculaire, don de sperme, recours à l'adoption) et permet de mesurer un risque éventuel pour la descendance. [10]

I- L'Approche clinique

1) Interrogatoire

- ❖ Il précise la durée d'infertilité, s'il s'agit d'une infertilité primaire ou secondaire.
- ❖ Il précise les habitudes sexuelles : fréquence des rapports, fonction des phases du cycle, problèmes d'érection, d'éjaculation, utilisation de lubrifiants potentiellement spermicides.
- ❖ Il précise les éventuels examens et traitements antérieurs. (les causes iatrogènes)
- ❖ Il définit des antécédents particuliers :
 - Chirurgicaux : cryptorchidie, orchidopexie et toute autre chirurgie de petit bassin
 - Traumatisme ayant intéressé les organes génitaux
 - Antécédents infectieux : oreillons après la puberté (avec notion d'orchite ourlienne), tuberculose, maladies sexuellement transmissibles, gonococcie, *Chlamydiae*, infections de la prostate...etc.
 - Antécédents respiratoires : dilatation des bronches et/ou sinusites ou bronchites chroniques pouvant évoquer une dyskinésie ciliaire.
 - Existence d'une maladie générale et traitements en cours ;
 - Antécédents de chimiothérapie ou de radiothérapie ;
 - Habitudes toxiques: consommation de drogues, d'alcool ou de tabac ;

- Facteurs de risque professionnels et exposition à des toxiques (pesticides), exposition à la chaleur, position assise prolongée, exposition aux rayons X.
- Dans les Antécédents familiaux, on recherche l'existence d'autres cas d'infertilité ou d'autres maladies génétiques, l'existence de mucoviscidose, de prise éventuelle de diéthylstilboestrol (DES) par la mère pendant la grossesse.
- L'interrogatoire précise également l'âge de la partenaire, ses antécédents gynécologiques et les résultats des explorations réalisées, ainsi que les traitements éventuels (stimulation ovarienne). [10]

❖ On recherche également

- l'âge avancé : (associée à une baisse de la fertilité, avec l'âge le volume spermatique et la mobilité des spermatozoïdes diminuent, alors que la morphologie des spermatozoïdes s'altère [11])
- l'obésité : le désordre de la sécrétion et du métabolisme des hormones sexuelles pouvant entraîner un état d'hyposérotoninergie ; la dysfonction érectile accompagnant l'obésité à cause des troubles cardio-vasculaire [12]
- la malnutrition : la régression des caractères sexuelles secondaires et des anomalies morphologiques des spermatozoïdes essentiellement dans le cadre des pathologies gastro-intestinales (maladie de crohn et la Sprue coeliaque : le déficit en fer, folates,

zinc...indispensables à la synthèse d'ADN et de l'ARN et donc au bon déroulement de la spermatogenèse [13].

2) L'examen clinique

Après un examen clinique général et la recherche des signes cliniques évocateurs d'une endocrinopathie on s'intéresse aux organes génitaux externe .

Les testicules sont localisés et palpés, leur taille est évaluée (normale, hypotrophie, atrophie) avec recherche d'indurations localisées (Fig. 4). La consistance est appréciée par la palpation .

La palpation des épидидymes recherche des nodules, des kystes ou une dilatation de la tête, ainsi que d'éventuelles douleurs. L'épididyme normal est à peine palpable. Il a un contour régulier, une consistance molle et la palpation est indolore. La palpation des canaux déférents (structure tubulaire fine) recherche leur absence éventuelle. Normalement, les vésicules séminales ne sont pas palpables. La consistance normale du scrotum est fine. Il peut être le siège d'une hydrocèle (épanchement de liquide dans la cavité vaginale). La recherche d'une varicocèle, localisée le plus souvent à gauche, se fait en position debout. L'examen de la verge vérifie la position du méat (hypospadias) et recherche une coudure éventuelle.

L'examen de la prostate par toucher rectal évalue sa régularité (hypertrophique, prostatite chronique), sa souplesse, l'existence de kystes médians (kyste de l'utricule, résidu mullérien). Le poids et la taille sont notés. L'appréciation de la pilosité traduit l'imprégnation androgénique et l'existence d'une gynécomastie est recherchée. [10]

II- Les examens paracliniques

Le premier examen à demander chez un homme infertile est une analyse de la qualité spermatique réalisée par le spermogramme et le spermocytogramme. Une spermoculture est également systématiquement demandée à la recherche d'une infection latente. Ce bilan spermatique est complété par des tests dynamiques, c'est-à-dire un test de Hühner, ainsi qu'un test de migration-survie avant mise en route d'une éventuelle AMP. En pratique, l'enquête étiologique nécessite parfois de compléter le bilan paraclinique par une étude de la qualité nucléaire des spermatozoïdes, une biochimie séminale, un bilan hormonal, une exploration radiologique, un caryotype et une analyse du chromosome Y.

Associé à l'interrogatoire détaillé et à l'examen clinique rigoureux, le bilan spermatique permet d'orienter la recherche des causes de l'infertilité, notamment en différenciant les anomalies spermatiques d'origine obstructive de celles qui ne le sont pas, appelées encore sécrétoires, c'est-à-dire liées à un trouble de la spermatogenèse. Devant toute anomalie, quelles qu'en soient a priori les causes, le bilan spermatique doit être répété au moins une fois, et à trois mois d'intervalle (délai correspondant à un cycle de spermatogenèse avec maturation épидidymaire) et cela, en raison de la grande variabilité des paramètres du sperme qui sont dépendants des facteurs externes (fièvre, fatigue, stress, infection intercurrente, etc.) [14]

A - Spermogramme

Pratiqué au laboratoire par masturbation, le prélèvement de sperme doit être effectué après une période d'abstinence sexuelle d'au moins trois jours, mais qui ne doit pas dépasser cinq jours. Ce prélèvement doit être réalisé après une toilette soignée des mains et du gland. Le sperme est ensuite placé dans

une étuve à 37 °C pendant une demi-heure pour permettre sa liquéfaction par les protéases prostatiques. L'analyse des différents paramètres spermatiques se fait selon des normes définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [15].

1) Examen macroscopique de l'éjaculat

Il permet de qualifier l'aspect et la viscosité puis de mesurer le volume et le pH. Le sperme est constitué par le mélange au moment de l'éjaculation des produits de sécrétions des vésicules séminales (70%), de la prostate (15%), des anses épидидymodéférentielles (10%) et des glandes de Cooper (5%), le fluide testiculaire contenant les spermatozoïdes ne constituant qu'une infime partie. La valeur normale de PH est neutre (PH entre 7, 2 et 8). Un déséquilibre entraîne un pH alcalin en cas d'atteinte prostatique et un pH acide en cas d'atteinte des vésicules séminales et des épидидymes. Le volume normal d'un éjaculat se situe entre 1, 5 et 6 ml. Cette valeur est importante car elle permet de calculer le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat, qui est le paramètre définissant une éventuelle atteinte de la spermatogenèse, en fonction de la concentration observée. Il faut s'assurer du respect du délai d'abstinence, ainsi que de l'éventualité d'un défaut de recueil et ne pas hésiter à renouveler l'examen le cas échéant.

L'hypospermie et l'aspermie définissent respectivement la diminution importante et l'absence d'éjaculat. Ces deux situations peuvent traduire une éjaculation rétrograde telle qu'on peut la rencontrer chez des sujets diabétiques, après chirurgie du petit bassin (notamment après prostatectomie), en cas de lésions neurologiques de cette région ou chez des patients sous traitement par les sympathomimétiques.

Elles peuvent également traduire une obstruction des voies génitales. Une hémospérmié doit faire rechercher une lithiase des canaux éjaculateurs.

2) Mesure de la numération spermatique

La concentration normale, ou normozoospermie, doit être au moins de 20 millions de spermatozoïdes par millilitre (Mspz/ml) ce qui, pour un éjaculat minimal de 2 ml, correspond à une valeur de 40Mspz par éjaculat. Des valeurs inférieures définissent l'oligozoospermie qui peut être modérée (entre 10 et 20Mspz/ml), importante (entre 5 et 10Mspz/ml), sévère (entre 1 et 5Mspz/ml) ou extrême (< 1 Mspz/ml). Le risque d'infertilité est multiplié par cinq pour des numérations entre 10 et 20Mspz/ml et par dix pour les numérations inférieures à 10Mspz/ml. L'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat définit l'azoospermie, qui doit être confirmée après examen du culot de centrifugation. Lorsque de très rares spermatozoïdes sont alors retrouvés, on parle de cryptozoospermie qui est une notion importante car elle traduit le fait qu'il existe quand même une production de gamètes matures dans le testicule et que ceux-ci peuvent être récupérés par biopsie testiculaire et utilisés éventuellement en AMP.

3) Mesure de la mobilité spermatique

Le mouvement des spermatozoïdes est un paramètre plus difficile à chiffrer que la numération, de grandes différences peuvent apparaître selon les observateurs ce qui fait qu'actuellement la mobilité est souvent mesurée à l'aide d'un analyseur d'images, rendant ainsi l'analyse plus objective [16]. De plus, cette mesure doit être assortie d'une évaluation qualitative du mouvement avec une classification en quatre catégories :

(a) mobilité progressive comprenant les spermatozoïdes à mobilité fléchante et ceux à (b) mouvement progressif, mais lent, (c) mobilité sur place et (d) immobilité. Un sperme normal doit comporter au moins 50% de spermatozoïdes progressifs (a + b) ou 25% de progressifs rapides (a). Dans le cas contraire, on parle d'asthénosphérique (Tableau 1). Celle-ci peut traduire simplement que beaucoup de spermatozoïdes sont morts et, pour cette raison, doit toujours être interprétée en fonction de la vitalité. Une mobilité très diminuée, voire une absence totale de spermatozoïdes mobiles ou akinétozoospermie, peut cependant révéler un problème de dyskinésie flagellaire majeure dont le diagnostic est fait au moment de l'examen morphologique des gamètes, c'est-à-dire lors du spermocytogramme ou, plus sûrement, après un examen des spermatozoïdes en microscopie électronique.

4) Mesure de la vitalité spermatique

La vitalité des spermatozoïdes, mesurée par l'utilisation d'un colorant vital, doit normalement être supérieure à 75% [15]. Une nécrozoospermie est le plus souvent en rapport avec une infection ou une inflammation des voies génitales. Il s'agit d'un paramètre (comme la mobilité) qui est très dépendant des conditions de recueil et de prélèvement. Un délai d'abstinence trop prolongé, des conditions de transport de l'échantillon au laboratoire inadéquates si le prélèvement n'a pas pu avoir lieu au laboratoire peuvent l'altérer sensiblement. Ce paramètre de vitalité est lié à la mesure de la mobilité puisqu'un spermatozoïde mobile est un spermatozoïde vivant, tandis qu'un spermatozoïde immobile n'est pas forcément mort. Il est à noter que les spermatozoïdes testiculaires prélevés par biopsie sont peu mobiles. [17]

Tableau 1 : terminologie de spermiologie [326]

Terminologie de spermiologie.

Terminologie	Signification
Normozoospermie	Tous les paramètres spermatiques sont normaux : <ul style="list-style-type: none">- volume de l'éjaculat : 1,5-6 ml- pH : 7,2 -8- numération : > 20 M/ml- nombre total de spermatozoïdes : > 40 millions par éjaculat- mobilité progressive (a + b) : > 50 %- morphologie normale :<ul style="list-style-type: none">- > 30 % de formes typiques (classification de David)- > 14 % (classification de Kruger)
Oligozoospermie	Diminution de la numération spermatique : <ul style="list-style-type: none">- modérée : entre 10 et 20 M/ml- importante : entre 5 et 10 M/ml- sévère : entre 1 et 5 M/ml- extrême : < 1 M/ml
Asthénozoospermie	Diminution de la mobilité des spermatozoïdes
Akinétozoospermie	Absence de spermatozoïdes mobiles
Térazoospermie	Augmentation des formes atypiques
Oligo-asthénotérazoospermie	Altération des trois variables spermatiques : numération, mobilité et morphologie
Azoospermie	Absence de spermatozoïdes
Aspermie	Absence d'éjaculat (anéjaculation)
Leucospermie	Présence de polynucléaires dans le sperme
Nécrozoospermie	Altération de la vitalité des spermatozoïdes

M : million.

5) Quantification de la présence des cellules rondes

Outre l'analyse des spermatozoïdes grâce à la mesure de la numération, de la mobilité et de la vitalité, le spermogramme permet également d'observer et de quantifier la présence de « cellules rondes » dans l'éjaculat. Un éjaculat normal ne doit pas contenir plus de 5 M/ml de « cellules rondes ». Celles-ci correspondent soit à des cellules germinales jeunes, qui peuvent traduire une desquamation anormale de l'épithélium des tubes séminifères ou un blocage de la spermatogenèse à un stade antérieur à celui des spermatides allongées-spermatozoïdes testiculaires, soit à des polynucléaires neutrophiles qui peuvent être repérés par la coloration brune de leurs granulations (Leucoscreen®).

Il y a leucospermie quand la concentration des polynucléaires dépasse 1 M/ml. La sensibilité de cette mesure est cependant diminuée par le fait que les polynucléaires peuvent être dégranulés. Il faut alors pratiquer une spermoculture à la recherche d'une infection des glandes annexes, ainsi qu'une biochimie séminale. L'absence de leucocytes n'élimine pas une infection.

6) La recherche d'une immunisation anti-spermatozoïde

Le spermogramme repère aussi l'existence d'agglutinats (attachements de spermatozoïdes mobiles entre eux) qui doivent être différenciés des amas de spermatozoïdes morts ou fixés à des filaments de mucus, d'autres cellules ou des débris. Ils sont un signe d'appel pour la recherche d'anticorps antispermatozoïdes dans le sperme au même titre qu'une asthénozoospermie secondaire. L'agglutination de spermatozoïdes mobiles peut se faire par le flagelle ou par la tête avec, dans ce dernier cas, un pronostic défavorable concernant le pouvoir de fécondance naturelle des spermatozoïdes non agglutinés (Fig. 5). La recherche d'une immunisation antispermatozoïdes est

réalisée par MAR-test (mixed agglutination reaction test) en utilisant des globules rouges recouverts d'anticorps anti-immunoglobulines. La détection d'anticorps sur plus de 20% des spermatozoïdes mobiles est le seuil de positivité reconnu par l'OMS, mais ce n'est qu'au-delà d'un pourcentage de 50% que leur responsabilité dans l'infertilité est biologiquement significative.

On recherche alors la présence de ces anticorps dans le plasma séminal et le sérum (Fig. 5, 6).

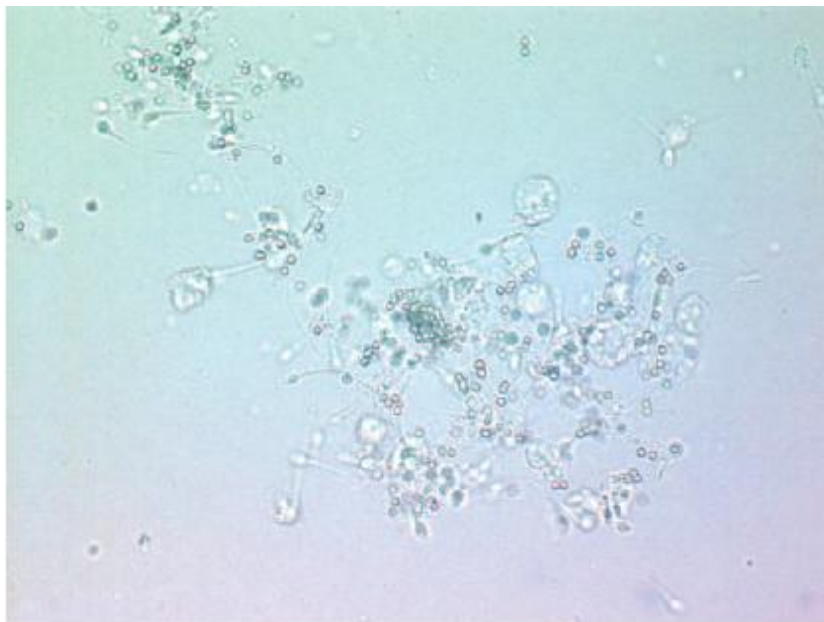


Figure 5 Anticorps antispermatozoïdes : La présence des anticorps antispermatozoïdes est suspectée lors de l'observation d'agglutinats. Ici les anticorps sont révélés par la technique des immunobilles.[316]

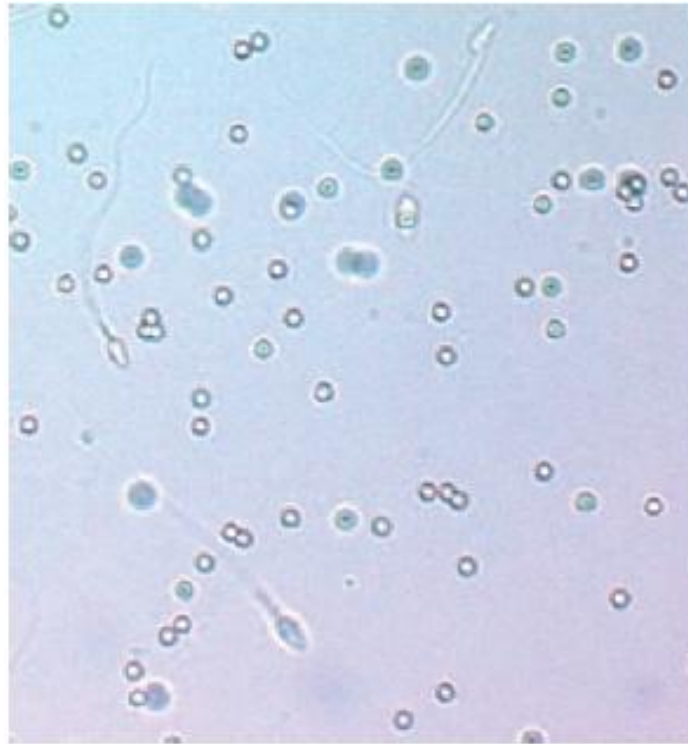


Figure 6 Anticorps antispermatozoïdes : .la migration sur gradient permet le plus souvent d'éliminer les spermatozoïdes porteurs d'anticorps [316]

B) Spermocytogramme :

Il est pratiqué au décours du spermogramme. Il s'agit de l'analyse morphologique des spermatozoïdes qui comprend l'évaluation du pourcentage des gamètes morphologiquement normaux, ainsi que l'incidence des différents types d'anomalies. C'est un examen apparemment simple, mais dont la pratique réelle soulève de nombreuses difficultés, entraînant une mauvaise fiabilité des résultats selon les laboratoires[18] . Ces difficultés sont d'ordre technique (préparation des frottis, systèmes de classification différents, etc.), mais aussi subjectif, liées à l'opérateur.

La réalisation du frottis doit répondre aux critères définis par l’OMS [15] de façon à éviter une épaisseur excessive et à rechercher la meilleure homogénéité possible dans l’étalement. La méthode de coloration des cellules (Giemsa, Papanicolaou, Bryan-Leishman, Shorr) est également un facteur de variabilité des résultats. Enfin, la classification utilisée pour répertorier les anomalies, celle de David ou celle de Kruger, introduit elle-même des discordances supplémentaires qui se trouvent encore amplifiées par la subjectivité des observateurs dans leur façon de considérer qu’un spermatozoïde est anormal ou non[19]. Quoiqu’il en soit, un spermocytogramme est considéré comme anormal si le sperme contient moins de 30% de formes typiques selon la classification de David ou moins de 15% selon les critères stricts de Kruger. On parle alors de tératozoospermie. Celle-ci est en général polymorphe, c’est-à-dire qu’elle inclut des anomalies morphologiques diverses et non homogènes touchant à la fois la tête et le flagelle, avec l’existence d’un pourcentage variable de spermatozoïdes normaux. Beaucoup de spermatozoïdes sont porteurs d’anomalies multiples. L’indice d’anomalies multiples ou IAM, défini comme le nombre moyen d’anomalies par spermatozoïde anormal, est un facteur prédictif de la fécondance. Dans de rares cas, des anomalies monomorphes peuvent être observées, comme :

1) Une globozoospermie

‘‘Tête ronde avec absence d’acrosome’’, La globozoospermie est une forme de tératozoospermie monomorphe relativement rare avec une incidence inférieure à 16h et est essentiellement caractérisée par des spermatozoïdes à tête ronde dépourvus d’acrosome (Fig. 7). Cette anomalie résulte d’un défaut de spermio-genèse et serait, pour certains cas au moins, liée à un dysfonctionnement

du gène spécifique de la spermatogenèse SPATA16, localisé en 3q26. Cette origine génétique explique que l'on retrouve souvent des formes familiales [20].

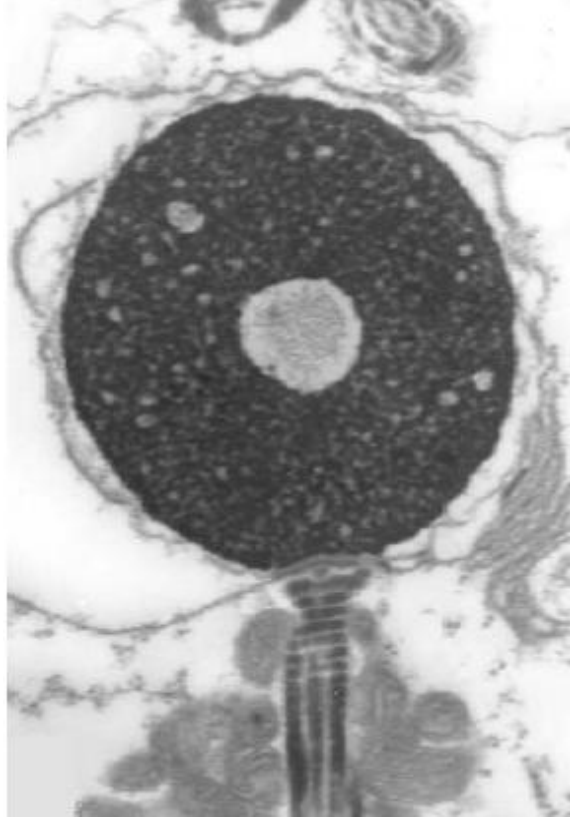


Figure 7 : Spermatozoïde globicéphale (microscope électronique à transmission).[316]

2) Les spermatozoïdes macrocéphales polyploïdes

Sont une autre forme de tératozoospermie monomorphe. Les spermatozoïdes présentent une grosse tête irrégulière avec une pièce intermédiaire et un acrosome anormaux. Souvent, ces spermatozoïdes anormaux présentent plusieurs flagelles, ce qui suggère une anomalie de division méiotique et une séparation incomplète des chromosomes lors de la méiose I ou des chromatides en méiose II, associée à un défaut de cytokinèse, mais suivi

d'un processus de spermiogenèse normal. Une mutation ponctuelle dans la séquence codante du gène Aurora Kinase C (AURKC) a été décrite chez des patients infertiles présentant cette anomalie [21].

3) le syndrome des flagelles courts ou absents

L'axonème est souvent désorganisé et présente un excès de fibres denses bien visibles en microscopie électronique. Des cas familiaux sont également décrits, mais aucun gène n'a encore été directement impliqué [22].

Ainsi, lorsque la tératozoospermie est homogène, elle impose une analyse fine des gamètes en microscopie électronique de façon à définir exactement le défaut en cause, permettre une comparaison avec des anomalies similaires trouvées dans des modèles animaux où un gène est inactivé ou surexprimé et ouvrir ainsi une voie de recherche sur les gènes impliqués dans la structure des spermatozoïdes.

C) Spermoculture

Le sperme est un liquide physiologique normalement stérile, le plasma séminal possédant une activité antibactérienne. La spermoculture permet d'une part de retrouver une cause infectieuse évoluant à bas bruit et, d'autre part, de vérifier l'innocuité bactériologique du sperme avant AMP. Elle comprend la recherche de bactéries banales dont *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* sur des milieux spéciaux, de parasites (*Trichomonas*) et de levures. Cette analyse bactériologique doit être complétée par un prélèvement urétral ou du premier jet urinaire à la recherche de *Chlamydia trachomatis*. Le recueil de sperme doit être fait dans des conditions d'asepsie rigoureuse, qu'il faut bien expliquer au patient, pour éviter une

éventuelle contamination par des bactéries commensales cutanées ou de l'urètre car l'interprétation en dépend. Une infection du sperme est affirmée par la mise en évidence de bactéries pathogènes à taux significatif supérieur à 5×10^3 unités formant colonie (UFC), tandis que les bactéries de la flore commensale ne sont prises en compte que si elles sont majoritaires et à des taux supérieurs à 10^4 UFC.

D) Tests dynamiques du bilan spermatique

Une fois les paramètres fondamentaux connus, le bilan spermatique peut être complété par d'autres tests visant à mesurer la survie des spermatozoïdes (indispensable, sachant qu'un gamète fécondant doit résister plusieurs heures dans le tractus génital féminin) que ce soit dans des prélèvements de glaire ou in vitro. Ces examens permettent d'orienter la décision thérapeutique.

1) Test de Hühner « test postcoïtal »

Ce test doit être réalisé en période préovulatoire 1 à 2 jours avant l'augmentation de la courbe thermique. Il a pour double but d'évaluer la qualité de la glaire (score fondé sur la quantité, l'aspect, la filance, la cristallisation et la cellularité) et son pH, mais aussi de mesurer la pénétration des spermatozoïdes dans le mucus cervical et leur survie en analysant le nombre de spermatozoïdes mobiles 9 à 24 heures après un rapport sexuel [15].

Ce test étudie le nombre moyen de spermatozoïdes mobiles par champ, ainsi que la qualité de leur mouvement. La glaire est considérée comme satisfaisante si le score est supérieur à 10 et le test positif quand il y a au moins 10 spermatozoïdes à mobilité progressive par champ au grossissement $\times 400$. Un test négatif en présence de sperme normal est alors une bonne indication à une

insémination intra-utérine de façon à court-circuiter l'obstacle représenté par une glaire hostile aux spermatozoïdes.

Lorsque deux tests de Hühner successifs sont négatifs, le bilan peut être complété par un test d'interaction croisée qui consiste à faire interagir la glaire de la patiente avec un sperme témoin d'une part et le sperme du conjoint avec une glaire témoin d'autre part, de façon à distinguer la composante féminine de la composante masculine dans l'infertilité de couple.

2) Test de migration-survie

Utilisé actuellement avant toute technique d'AMP, ce test sépare les gamètes mâles du liquide séminal et permet la sélection des spermatozoïdes les plus denses (les plus morphologiquement normaux) et les plus mobiles dans un volume restreint. Réalisé après centrifugation puis migration ascendante (swim up) ou par centrifugation sur un gradient de densité (silice colloïdale), le test permet aux spermatozoïdes mobiles de migrer et de se séparer du reste des cellules de l'éjaculat, de certaines bactéries et du plasma séminal et d'amorcer sa capacitation. Il améliore souvent une tératozoospermie initiale. On détermine de la sorte le nombre de spermatozoïdes mobiles théoriquement inséminables (NSMI) (si on traitait la totalité de l'éjaculat), ainsi que la survie in vitro des spermatozoïdes à 24 heures.

E) Biochimie du sperme

1) Elle permet de suspecter une anomalie des voies génitales, évoquant notamment une obstruction ou une dysfonction. Pratiquée systématiquement en cas d'azoospermie ou d'oligozoospermie sévère, elle peut s'avérer utile au diagnostic étiologique en cas de suspicion d'infection, d'asthénozoospermie. En

cas de troubles de la liquéfaction du coagulum, elle peut orienter vers une cause prostatique. L'étude biochimique du sperme consiste à doser des marqueurs du plasma séminal spécifiques de chaque glande du tractus génital masculin qui, associés aux signes cliniques et à l'interrogatoire, vont permettre de mieux cibler les causes de l'infertilité. On distingue ainsi : des marqueurs épидидymaires, comme la carnitine ou l'alpha-1-4- glucosidase des marqueurs des vésicules séminales, comme le fructose des marqueurs prostatiques comme le citrate, le zinc ou la phosphatase acide [23].

Un taux abaissé d'un ou de plusieurs marqueurs oriente alors vers le niveau d'atteinte des voies génitales (Tableau 2).

Tableau 2 : Biochimie séminale[326]

Étiologie		Spermogramme		Biochimie séminale		Bilan hormonal	
		Volume	pH	Fructose Vésicules séminales	Zinc/citrate Prostate	Alphaglucosidase, carnitine Épididyme	FSH
Dysfonction testiculaire	Azoospermie sécrétoire	N	N	N	N	N	↑
Hypogonadisme		↓		↓	↓	↓	↑
Absence des canaux déférents (ABCD), mucoviscidose	Azoospermie obstructive	↓	Acide	↓↓	N	N ou diminué selon l'atteinte anatomique	N
Obstruction épидидymaire et/ou des déférents		↓		N	N	↓	N
Obstruction des canaux éjaculateurs		↓	Acide	↓↓	N	↓	N
Dysfonction prostatique	OATS	N ou ↑	Alcalin >8	N	↓↓	N	
Pathologies vésiculaires		↓	Acide <7,2	↓	N	N	
Diabète		↓		↑			
		Rechercher une éjaculation rétrograde					

OATS : oligo-astheno-terato-zoospermie ; FSH : follicle stimulating hormone ; N : normal.

F) Bilan hormonal

Il ne se justifie que chez les patients oligozoospermiques (< 10 Mspz/ml) et azoospermiques. Ce bilan comporte les dosages sanguins de *follicle stimulating hormone* (FSH), *luteinizing hormone* (LH), testostérone et inhibine B. Il existe en effet une forte association entre la qualité spermatique et les taux de FSH et d'inhibine B (Fig. 8). Les valeurs seuils dépendent de la technique de dosage utilisée par les laboratoires, mais on peut considérer des seuils prédictifs de la qualité spermatique : FSH (10 UI/l) et inhibine B (80 pg/ml) [24].

La FSH est une gonadotropine hypophysaire qui agit sur la cellule de Sertoli pour stimuler la maturation de la lignée germinale. Le dosage plasmatique de FSH est normal lorsque la lignée germinale est conservée et montre un taux souvent augmenté en cas d'azoospermie sécrétoire. Néanmoins, il ne s'agit pas d'un critère formel car il existe des azoospermies sécrétoires à FSH normale, comme les arrêts de maturation au stade méiotique. Cependant, on peut affirmer le caractère sécrétoire dès que son taux est augmenté.

La LH est une hormone hypophysaire qui agit sur la cellule de Leydig pour stimuler la production de testostérone. L'inhibine B est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de Sertoli et qui agit sur l'hypophyse pour inhiber la libération de FSH.

Elle est régulée par le contact étroit de celles-ci avec les cellules germinales. Il s'agit donc d'un marqueur de la spermatogenèse dont le dosage est un facteur prédictif (mais pas suffisant) de la présence de spermatozoïdes testiculaires chez des patients azoospermiques avant biopsie testiculaire.

Le dosage de testostérone (4 à 10 ng/ml) est un reflet de la fonction endocrine du testicule. Il est effectué vers 8 h du matin (taux maximum) pour s'affranchir des variations nycthémérales.

Le dosage sanguin de la prolactine est demandé devant une gynécomastie, des troubles de la libido et de l'érection.

Le dosage de l'AMH (hormone antimullérienne produite par les cellules de Sertoli) dans le plasma séminal chez les patients présentant une azoospermie sécrétoire serait prédictif de la présence de spermatozoïdes à la biopsie testiculaire.

Ainsi, Ces dosages hormonaux permettent de diagnostiquer un déficit gonadotrope (testostérone basse avec gonadotrophines diminuées), une dysfonction testiculaire (testostérone basse et gonadotrophines élevées), un défaut de spermatogenèse (testostérone normale, LH normale, FSH élevée, inhibine B effondrée) ou bien encore une résistance aux androgènes (testostérone élevée, LH élevée).

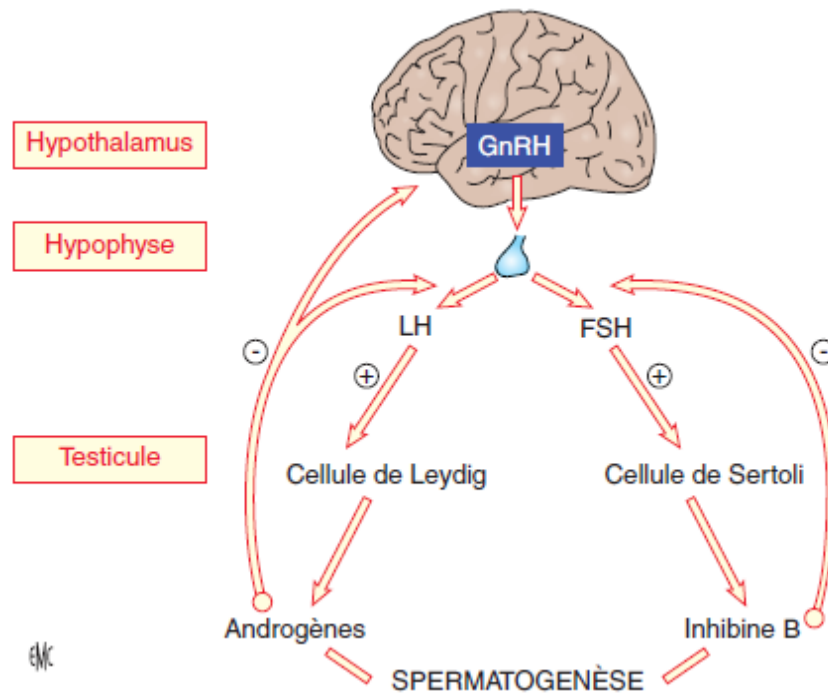


Figure 8 : Régulation hormonale de la spermatogénèse. LH: luteinizing hormone; FSH: follicle stimulating hormone; GnRH: gonadotrophin releasing hormone [316]

G) Biopsie testiculaire

A l'heure de l'ICSI, les biopsies testiculaires ne sont plus simplement un acte diagnostique, mais également un geste thérapeutique. Elles doivent être couplées à une extraction et cryopréservation des spermatozoïdes, ce qui implique au préalable un bilan génétique. Les biopsies testiculaires ne sont réalisées qu'en cas d'azoospermie de mécanisme incertain et de recours programmée à une ICSI, sans contre indication d'ordre génétique. La recherche de carcinome in situ est réalisée en cas de facteur de risque [25] [26].

H) Bilan radiologique

Le premier examen à demander est une échographie scrotale qui permet de mesurer la taille des testicules, d'objectiver une diminution éventuelle, de déterminer leur position et de rechercher d'éventuelles anomalies, en particulier la présence de calcifications testiculaires. Elle permet ainsi d'éliminer la présence de tumeur, pathologie relativement fréquente chez les hommes jeunes. Cette échographie est complétée par une exploration abdominale, à la recherche de malformations éventuelles.

L'échographie endorectale permet de visualiser les glandes annexes (prostate et vésicules séminales), les épидидymes, l'ampoule déférentielle et les canaux déférents. Elle peut mettre en évidence des malformations, des obstacles, des séquelles de prostatite, des kystes, des nodules. À titre d'exemple, une dilatation de l'épididyme est en faveur d'une azoospermie obstructive.

L'IRM pelvienne est utile en deuxième intention si des lésions ont été mises en évidence lors de l'échographie ou si un testicule n'a pas été retrouvé.

I- Autres explorations spécialisées

Etude vidéographique assistée par ordinateur des spermatozoïdes

Test hypo-osmotique

Etude ultrastructurale des spermatozoïdes

Les tests de pénétration croisée in vitro du mucus d'origine bovine ou humaine. [27]

Les techniques utilisées pour l'exploration génétiques biologiques de l'infertilité masculine.

A- Le caryotype sanguin

Le caryotype sanguin est établi à partir de cellules nucléées sanguines (lymphocytes) dont la division est stimulée par addition d'un agent mitotique (phytohémagglutinine) dans le milieu de culture. Deux heures avant la fin de la culture – qui dure 72 heures – les cellules sont bloquées en mitoses, à l'aide d'un poison du fuseau, (la colchicine), au stade métaphasique, stade auquel les chromosomes peuvent être visualisés individuellement. Les cellules sont soumises avant fixation à un choc hypotonique favorisant l'étalement des chromosomes. Après fixation sur lame et coloration (GIEMSA) les chromosomes peuvent être comptés. Des techniques supplémentaires de marquage, soit par la chaleur, soit par une incubation enzymatique peuvent être effectuées ; elles sont destinées à faire apparaître une succession de bandes claires et sombres spécifiques de chaque paire chromosomique, et permettent de déceler d'éventuels remaniements de structure [28] (figure 9)

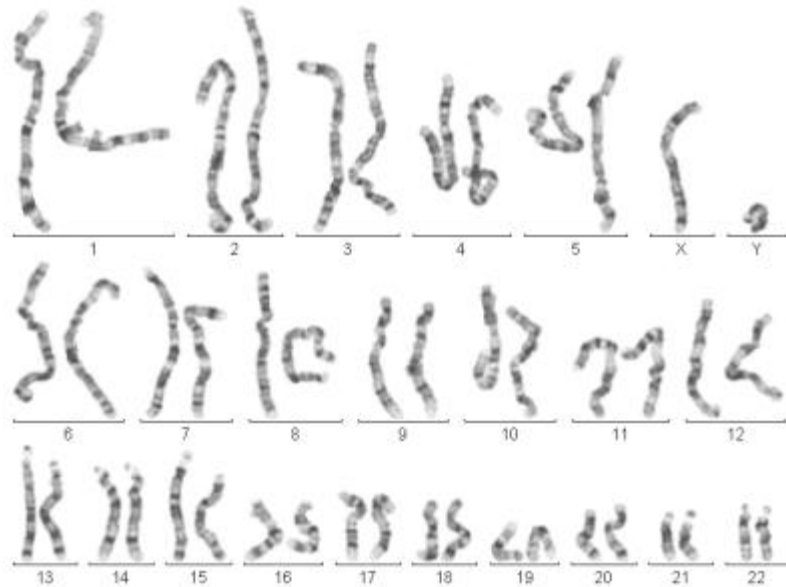


Figure 9 : Caryotype Sanguin [317]

B- Étude de la qualité nucléaire des spermatozoïdes

Les anomalies du noyau du spermatozoïde chez les patients infertiles sont diverses : structure chromatinienne anormale, aneuploïdies ou bien encore cassures de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Alors que le génome des spermatozoïdes est sous une forme extrêmement condensée et difficilement analysable, quelques techniques actuelles permettent quand même d'avoir une idée sur la qualité génétique, et notamment chromosomique, des gamètes produits.

1° Étude de la condensation de la chromatine

Durant la spermatogenèse, il y a substitution graduelle des histones somatiques (riches en lysine) par des histones spécifiques du testicule et finalement par des protamines (riches en arginine et cystéine). Il s'agit d'évaluer

la maturité nucléaire des spermatozoïdes. La coloration par le bleu d'aniline, en colorant les histones, permet d'évaluer indirectement l'état de condensation de la chromatine. Le bleu d'aniline acétifié marque sélectivement les histones persistantes et donc les spermatozoïdes immatures qui sont alors colorés en bleu foncé tandis que les spermatozoïdes matures sont incolores. Une seconde méthode analysant la condensation de la chromatine est la coloration par la chromomycine A3 (CMA3), un fluorochrome spécifique des séquences guanine-cytosine de l'ADN, qui révèle un éventuel défaut de mise en place des protamines. Ce test permet la recherche de la teneur en protamines et indirectement d'un défaut de condensation de la chromatine.

2° Hybridation in situ fluorescente sur spermatozoïdes

Fondée sur l'utilisation de sondes ADN capables de reconnaître des loci particuliers dans le noyau des cellules, la technique de FISH (*fluorescent in situ hybridization*) a été largement utilisée pour évaluer le taux de base des anomalies chromosomiques dans le gamète mâle, que ce soit chez des hommes normospermiques que dans diverses conditions pathologiques (infertilité, traitement chimio- ou radiothérapeutique, etc.)[29]. En pratique courante, ce test est préconisé pour mesurer la ségrégation des chromosomes dans les gamètes chez des hommes porteurs d'un caryotype anormal (syndromes de Klinefelter non azoospermiques, porteurs de translocation ou d'inversion) [30] ou pour étudier le contenu chromosomique de gamètes morphologiquement anormaux comme les spermatozoïdes macrocéphales qui ont un risque important d'être polyploïdes [31].

L'intérêt pour les patients réside dans une mesure personnalisée (grâce au choix des sondes) du taux d'anomalies chromosomiques dans leurs gamètes sachant qu'il existe une variabilité interindividuelle importante.

3 Étude de la fragmentation de l'acidedésoxyribonucléique spermatique(ADN)

La méthode TUNEL (*Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP Nick End Labeling*) permet de détecter la dégradation de l'ADN dans les cellules présentant une fragmentation de l'ADN et particulièrement dans les cellules apoptotiques

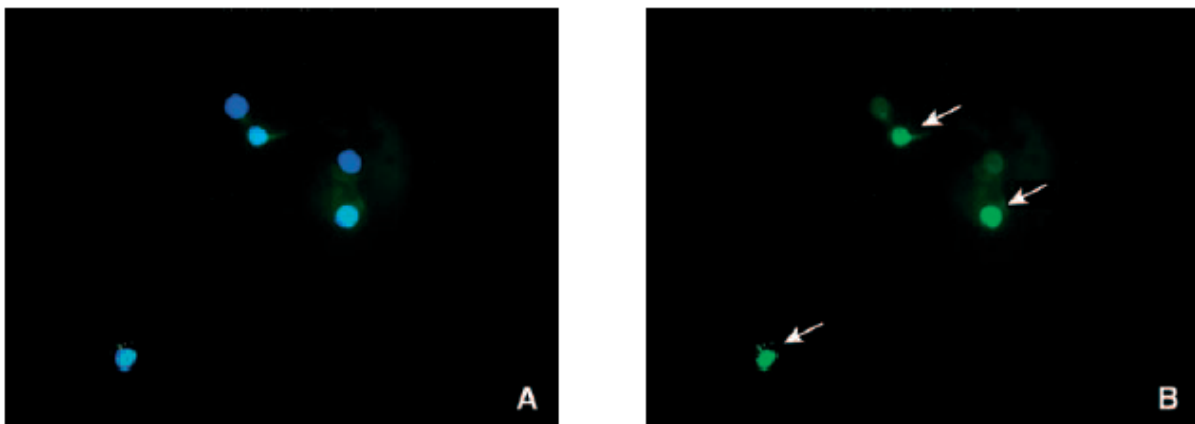


Figure 10 : Analyse TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP Nick End Labeling) de la qualité nucléaire du spermatozoïde ;

A* Le noyau des spermatozoïdes est contre coloré en bleu **B*** Si l'acide desoxyribonucléique (ADN) est fragmenté, le noyau prend alors la fluorescence verte (flèches) [316]

En présence d'ADN spermatique trop endommagé, il semblerait qu'une grossesse spontanée ne puisse survenir. Il a ainsi été suggéré que l'intégrité de l'ADN spermatique devienne un marqueur fonctionnel plus objectif que les analyses spermatiques standards [32]. Les échecs de développement embryonnaire, tels qu'ils peuvent être facilement observés en fécondation in

vitro, pourraient donc avoir comme origine une fragmentation anormale du génome des spermatozoïdes [33]. Cette situation relativement fréquente fait que l'étude de la fragmentation est devenue une pratique courante qui ne s'applique d'ailleurs pas forcément aux hommes présentant une atteinte quantitative de leur spermatogenèse. D'autres méthodes que la technique TUNEL, sont utilisées comme le COMET assay ou le marquage à l'acridine orange [34].

C- PCR ou « polymerase chain reaction »

Elle a pour but d'amplifier une région très précise du génome, à la recherche d'une délétion. La suite de prise de sang et de l'extraction de l'ADN à partir des lymphocytes, l'amplification se fait après dénaturation de l'ADN natif, à l'aide d'amorces exogènes d'ADN spécifique, situées de part et d'autre de la région à amplifier, grâce à une enzyme résistante à la chaleur (la TAQ polymérase) et à des bases libres. Le premier cycle conduit à une quantité double de la région délimitée par les amorces, et une quarantaine de cycles identiques permet une amplification exponentielle et un enrichissement suffisant de cette même région.

L'électrophorèse des fragments d'ADN amplifiés obtenus permet leur analyse [35].

D- Test de fécondation croisée in vitro homme - hamster

Ce test, mis au point en 1976, consiste à recueillir des ovocytes de hamster, à les débarrasser des cellules de la corona radiata et de la zone pellucide, et à les placer au contact d'une suspension de spermatozoïdes humains capables et féconds.

Après incubation, les œufs sont placés dans un milieu de culture contenant de la colchicine, puis soumis à un choc hypotonique et fixés sur lames, ces différentes étapes permettent de bloquer la première division zygotique et d'obtenir des métaphases de chromosomes spermatiques humains [35].

Conclusion

L'interrogatoire du couple, l'examen Clinique et le spermogramme sont les éléments incontournables du bilan de l'infertilité masculine .Ils orientent les examens complémentaires qui vont identifier une ou plusieurs causes d'infertilité, traités dans la mesure du possible de manière spécifique. Dans le cas contraire, les éléments pronostiques fournis par le bilan permettent de choisir la technique adéquate d'aide médicale à la procréation.

Chapitre 3:
Les Causes
Chromosomiques

I- Caryotype et infertilité masculine

La fréquence des anomalies génétiques responsables d'infertilité faite que tout patient présentant une oligozoospermie importante (inférieure à 10 Mspz/ml) se voit proposer un caryotype. Par leur fréquence, les anomalies du caryotype représentent en effet la cause génétique majeure de défaut de production des spermatozoïdes. Elles peuvent être classées en deux grandes catégories :

- ★ Anomalies du nombre des chromosomes, ou aneuploïdies ;
- ★ Anomalies de la structure.

Si certaines d'entre elles sont associées à un syndrome clinique particulier, d'autres peuvent se révéler uniquement par un phénotype d'infertilité. L'incidence de ces anomalies dans les populations d'hommes infertiles a été largement étudiée [41].

Selon les critères d'inclusion, notamment la gravité de l'atteinte spermatique, les fréquences retrouvées sont variables, allant de 2 à 8% chez les hommes infertiles et jusqu'à 15% chez les azoospermiques, soit dix à vingt fois supérieures à la fréquence des mêmes anomalies dans la population générale et la population d'hommes fertiles [42]. Ce sont les anomalies des chromosomes sexuels qui sont prédominantes, représentées en grande partie par le syndrome de *Klinefelter*. Il peut également s'agir de translocations chromosomiques, qu'il s'agisse de translocations entre chromosomes acrocentriques ou translocations robertsoniennes (fusions centriques) ou de translocations réciproques.

Actuellement, un consensus à peu près général fait que l'étude du caryotype ne se justifie que pour les oligozoospermies importantes, inférieures à 10 Mspz/ml, et pour les azoospermies non obstructives.

II- Mécanisme à l'origine de l'infertilité

Les liens entre anomalie chromosomique et infertilité ne sont pas encore très clairs puisque dans une même famille, deux sujets atteints peuvent présenter des altérations très variables de leur spermatogenèse [43]. Les remaniements chromosomiques observés pourraient soit supprimer un ou plusieurs gènes intervenant dans la spermatogenèse, soit empêcher le bon appariement des chromosomes et déclencher un arrêt de méiose.

Dans le cadre d'anomalies autosomiques, le caractère aléatoire des points de cassure observés sur les chromosomes, plaide plus en faveur d'une anomalie méiotique liée à ces translocations que de l'inactivation éventuelle d'un gène impliqué. En effet, au **stade pachytène**, chaque chromosome anormal, résultant de la translocation, a tendance à s'apparier avec les segments homologues des deux chromosomes normaux respectifs, aboutissant par exemple à la formation **d'un trivalent** (en cas de translocation robertsonienne) ou **d'un tétravalent** (en cas de translocation réciproque). **Le synapsis** débute distalement pour se diriger vers le centromère, mais la portion hétérologue peut demeurer non appariée. De plus à ce stade de la méiose, toute région a tendance à s'apparier avec n'importe quel candidat disponible qu'il soit homologue ou non. Or, les régions les plus souvent disponibles sont les régions non homologues des chromosomes sexuels, ce qui explique **l'interaction** entre l'autosome du **trivalent** (ou de tétravalent), siège de la translocation et **la vésicule sexuelle**. Une telle association aboutirait soit à un défaut d'inactivation des gonosomes avec notamment, l'absence

d'extension du produit du gène 'X inactivation specific transcripts' (XIST), soit au contraire à une inactivation des segments autosomiques transloqués. Le déséquilibre génique entraînerait alors un blocage méiotique au stade pachytène et selon le pourcentage de cellules germinales dans lequel cette association surviendrait, l'homme porteur du remaniement pourrait développer une infertilité de sévérité variable [44].

Dans le cadre d'anomalie caryotypiques impliquant le chromosome Y, les anomalies observées le plus souvent chez des hommes infertiles, ont en commun la perte d'une partie plus au moins importante de la région euchromatique du bras long. Il s'agirait de pertes concernant la région AZF contenant les facteurs de contrôle de la spermatogenèse.

III- Les différentes anomalies chromosomiques

A) Anomalies de nombre

Elles sont définies par le gain ou la perte d'un chromosome. Cette anomalie peut être présente dans toutes les cellules de l'individu et sont alors dites « **anomalies homogènes** », ou présentes seulement dans un certain pourcentage des cellules de l'individu et sont alors dites « **anomalies en mosaïque** ».

1-Les anomalies des gonosomes

a- Le Syndrome de klinefelter :

Le syndrome de Klinefelter (SK) regroupe l'ensemble des manifestations cliniques et hormonales liées à **un caryotype XXY**. Avec une prévalence estimée à **1/600**, il s'agit d'une des maladies chromosomiques les plus fréquentes ainsi qu'une des causes génétiques majeures d'infertilité qui touche près de 11% des hommes atteints **d'azoospermie** et une étiologie importante

d'**hypogonadisme**. Bien qu'étant une cause génétique majeure d'hypogonadisme et d'infertilité chez l'homme, la majorité des patients avec un SK ne seront jamais diagnostiqués. Lorsqu'ils sont faits, les diagnostics anténatal ou néonatal peuvent parfois permettre, grâce à une prise en charge plus précoce, d'atténuer les conséquences comportementales et cognitives du syndrome et de traiter plus rapidement, si elle existe, la carence en testostérone.

Les possibilités de procréation chez ces malades ne sont pas aussi fermées que par le passé, mais cette ouverture thérapeutique doit s'accompagner d'une information du couple sur **le risque de transmission** de l'anomalie chromosomique à la descendance.

Enfin, la meilleure connaissance actuelle de l'histoire naturelle et des mécanismes de l'atteinte testiculaire exocrine permettra peut-être d'optimiser dans le futur l'efficacité du traitement de l'infertilité de ces hommes [45]

❖ Physiopathologie

La présence d'un X surnuméraire dans le SK est liée principalement à une non disjonction des gonosomes pendant les divisions méiotiques des cellules germinales mâles et femelles (Fig. 11). Au cours de la spermatogenèse, l'anomalie ne peut se produire qu'au moment de la première division de méiose alors qu'elle peut frapper les première et deuxième méioses des cellules germinales femelles. Plus rarement, il peut s'agir d'anomalies des mitoses au tout début du développement embryonnaire. L'origine maternelle et paternelle de la non disjonction gonosomique serait à peu près également répartie [46].

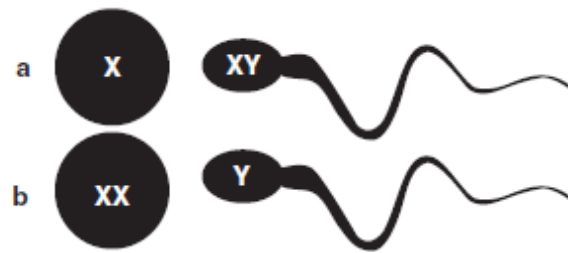


Figure 11 : Mécanisme de l'hyperploïdie gonosomique dans le Sd de klinefelter [318]

Certaines publications montrent un risque accru de SK en fonction de l'âge maternel (47, 48) mais cette relation n'est pas retrouvée par d'autres [49]. La présence d'un X surnuméraire conduit les cellules germinales testiculaires et les cellules de Sertoli à une mort précoce expliquant ainsi l'insuffisance testiculaire exocrine de Klinefelter. Dans près de 50% des cas c'est un spermatozoïde hyperploïde (a) qui serait responsable. Dans l'autre moitié des cas la non disjonction méiotique intéresse l'ovocyte qui va être fécondé (b).

❖ Présentation clinique :

Les signes classiques associés au SK sont résumés dans le Tableau 1

La présentation clinique est en fait variable en fonction de l'âge de découverte. En dehors **des troubles psychologiques, d'une cryptorchidie** ou **d'un micro pénis** pouvant conduire à réaliser un caryotype chez un enfant, les signes sont plutôt discrets avant la puberté se limitant à **une hypotrophie testiculaire** ou aspect eunuchoïde.

Cependant, il faut bien admettre que chez moins de 10% des patients atteints de SK le diagnostic est posé avant la puberté [47], ce qui est probablement en rapport avec le caractère peu symptomatique du SK pendant l'enfance. À l'adolescence, le diagnostic est souvent évoqué devant **un retard**

pubertaire avec un **aspect eunuchoïde** ou après un examen des gonades chez un adolescent consultant pour une **gynécomastie** et qui montre une dissociation entre des testicules de taille prépubère et une virilisation plus ou moins correcte (Fig. 12).

Il est possible que les patients diagnostiqués par les pédiatres aient plus souvent une altération de la fonction leydigienne que des sujets avec SK ayant une imprégnation androgénique suffisante pour passer inaperçus à l'adolescence et qui seront découverts plus tard, deux modes de révélation dominant, la gynécomastie et l'infertilité. Plus rarement c'est l'exploration d'un hypogonadisme qui conduit au diagnostic. L'examen clinique de ces malades permet de découvrir, **des petits testicules** qui peuvent être associés

- **une forme caricaturale** avec
 - un aspect eunuchoïde,
 - des membres inférieurs longs
 - une grande envergure des membres supérieurs,
- **une distribution gynécoïde des graisses** associée à la gynécomastie (Fig.13).
- une diminution de la pilosité axillopubienne et faciale et un pénis peu développé.

Cependant, lorsque le motif de consultation est l'infertilité, la virilisation est très souvent correcte et le tableau clinique se résume à l'hypotrophie testiculaire (Fig.12). La variabilité du tableau clinique est en grande partie fonction de l'importance de la défaillance de la sécrétion leydigienne de testostérone. Cependant, la prévalence élevée de la gynécomastie qui témoigne

d'une diminution relative de la sécrétion leydigienne de testostérone par rapport à celle d'oestradiol souligne la fréquence de l'atteinte endocrine testiculaire.

Classiquement, le SK est associé à une hypotrophie testiculaire majeure. Cette notion a été confirmée par une étude échographique portant sur 160 patients qui montre que près de la moitié des sujets testés avaient un volume testiculaire moyen inférieur à 2 ml et plus de 90% inférieur à 5 ml (Fig.14) [49]. Étant donné sa fréquence, la forte diminution du volume testiculaire qui peut facilement être appréciée par un orchidomètre de Prader (est sans le moindre doute le signe clinique le plus performant pour suspecter le diagnostic de SK. Dans l'inconscient collectif médical, le SK est associé à un retard mental fréquent. Cette marque péjorative a été contestée par un certain nombre d'auteurs mais seules quelques enquêtes prospectives, portant sur un nombre limité de patients chez qui le diagnostic a été porté à la naissance, ont abordé cette question de façon plus objective. Il en est ainsi d'une étude faite à Edinbourg par Ratcliffe où 19 sujets atteints de SK ont été dépistés sur 34 380 caryotypes réalisés à la naissance [50]. Dans cette enquête a été mise en évidence une prévalence importante du retard d'acquisition du langage. De plus, l'étude du profil cognitif de ces enfants en utilisant l'échelle WISC (Wechsler intelligence Scale for Children) a mis en évidence une diminution significative des scores chez les SK par rapport aux enfants contrôles ou même à leurs apparentés. Près de 80% des enfants avec SK avaient des difficultés d'apprentissage de la lecture. Une diminution des performances en mathématiques et des troubles de la mémoire ont d'autre part été mis en évidence. Ainsi, la présence d'un X surnuméraire chez le garçon est un facteur de risque indéniable d'altération des performances cognitives mais la prévalence

de ces troubles est difficile à évaluer quand on sait que près de 60% ne sont pas diagnostiqués [50, 51]. Ces anomalies intellectuelles seraient plus profondes en présence de deux (ou plus) chromosomes X surnuméraires [50, 51] alors que le phénotype serait globalement plus atténué en cas de mosaïque [49].



Figure 12 : hypotrophie testiculaire, micropénis avec vérilisation conservée chez un patient avec Syndrome de Klinefelter [318]

Tableau 3 : Principales manifestations cliniques amenant à découvrir un caryotype XXY

[327]

Principales manifestations cliniques amenant à découvrir un caryotype XXY.

Avant la puberté

Cryptorchidie

Micropénis

Membres supérieurs et inférieurs de longueur excessive

Troubles du langage et de l'apprentissage

Difficultés relationnelles

Pendant la puberté

Retard pubertaire

Hypogonadisme de sévérité variable

Gynécomastie

Hypotrophie testiculaire

À l'âge adulte

Hypotrophie testiculaire + ++

Infertilité + ++

Gynécomastie

Hypogonadisme de sévérité variable



Figure 13 : syndrome de Klinefelter typique à l'âge adulte. Noter l'aspect gynoïde, le gynécomastie et l'envergure des membres supérieurs [318]

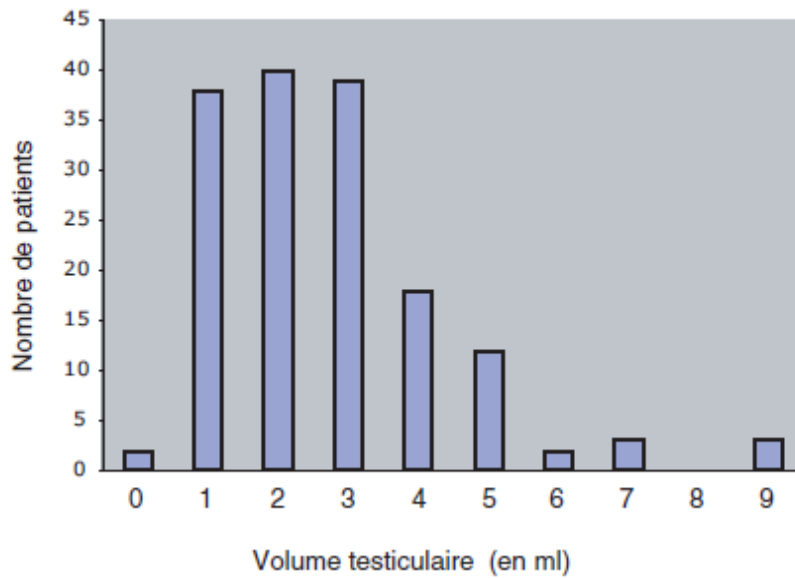


Figure 14 : Répartition du volume testiculaire chez 160 patients adultes atteints de Syndrome de klinefelter [318]

❖ Confirmation du diagnostic

Elle peut faire appel à un test de dépistage rapide, la recherche du corpuscule de Barr qui a une bonne sensibilité et spécificité, mais la règle est de réaliser **un caryotype** qui apporte le diagnostic dans tous les cas et précise la formule chromosomique. La formule **47, XXY** concernerait 80 à 97% des patients selon les séries, le reste étant constitué **des mosaïques** et plus rarement des patients avec deux (ou plus) X surnuméraires ou des anomalies structurales des gonosomes [49, 52] En dehors de cette méthode de référence, le diagnostic peut être fait par **hybridation in situ** des noyaux des lymphocytes ou bien sur des cellules amniotiques ou bien grâce à une étude par southern blot du chromosome X [53, 54].

❖ Les spermatozoïdes des hommes Klinefelter

En admettant que des cellules 47, XXY puissent franchir la méiose et donner des spermatozoïdes féconds, un schéma théorique de ségrégation des gonosomes voudrait qu'il y ait autant de spermatozoïdes **monosomiques (23, X et 23, Y)** que de spermatozoïdes **disomiques (24, XX et 24, XY)**, deux fois plus de spermatozoïdes 23, X que de 23, Y et une majorité de formes XY parmi les spermatozoïdes disomiques.

En fait, il n'en est rien et les études en hybridation in situ fluorescente (FISH) réalisées sur des spermatozoïdes d'hommes Klinefelter, homogènes ou en mosaïque, montrent des pourcentages de formes anormales très inférieures, de l'ordre de quelques pour cent seulement [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63].

Ces données sont à rapprocher des résultats des caryotypes des enfants conçus par ICSI à partir de pères Klinefelter qui, à part un cas [64, 65], sont normaux [65, 66, 67, 68, 69, 70].

Il est donc probable que les hommes Klinefelter capables de produire des spermatozoïdes sont en fait des sujets en mosaïque, même si leur caryotype sur cellules sanguines est 47, XXY homogène. L'augmentation faible mais significative du taux de disomies XX ou XY dans leurs spermatozoïdes ne serait que la conséquence du déroulement de leur spermatogenèse dans un environnement testiculaire de mauvaise qualité comme cela a pu être décrit dans un modèle de souris XXY [71] et comme cela est suggéré par des études en Fish sur des biopsies testiculaires d'hommes Klinefelter qui montrent que seules des cellules XY au départ sont capables de franchir la méiose [72]. Cette hypothèse de l'environnement testiculaire, qui favoriserait les non-disjonctions chromosomiques, soulève la question du risque pour les autres chromosomes

comme le 21 pour lequel une élévation à 6, 2% du taux de disomie dans les spermatozoïdes a pu être montrée chez un patient Klinefelter [73].

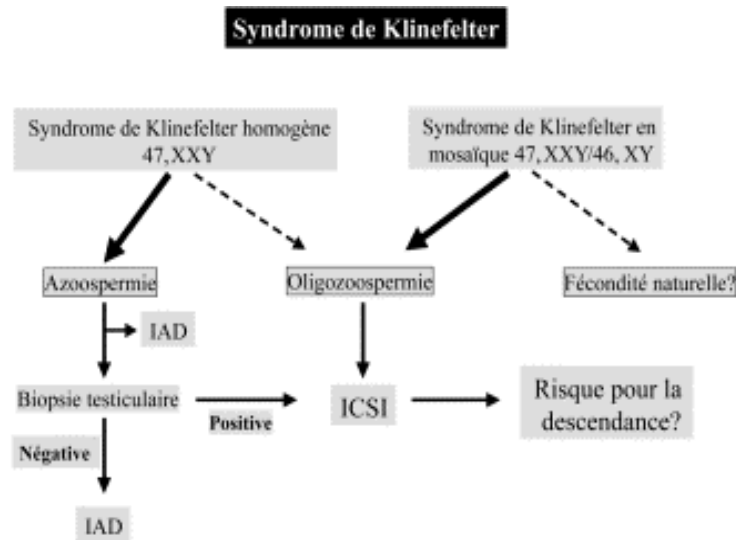


Figure 15 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des patients Klinefelter en fonction de leur constitution chromosomique. [319]

La biopsie testiculaire ne peut être indiquée que sur des éléments cliniques et biologiques favorables et pose le problème du risque pour la descendance. L'insémination avec sperme de donneur (IAD) reste la thérapeutique la plus fréquente pour ces sujets.

❖ Le risque pour la descendance :

Les risques théoriques pour la descendance de ces patients seraient de 50% 47, XXY ou 47, XXX, et 50% 46, XY ou 46, XX. Plusieurs études ont étudié la constitution génétique des spermatozoïdes éjaculés ou recueillis par ponction testiculaire chez ces patients : les hyper-haploïdies gonosomiques ont été estimées entre 0, 92% et 5% dans les cas mosaïques, et entre 1, 36 et 25% chez les patients 47, XXY homogènes, alors que la fréquence chez les patients à

spermogramme normal est de 0,3 à 2,95%. Ces hyper-haploïdies correspondaient essentiellement à des spermatozoïdes 24, XY [74]. Ce qui signifie d'une part, que les risques réels d'anomalies gonosomiques pour la descendance sont inférieurs aux risques théoriques (environ 80% des spermatozoïdes sont être exempts d'anomalies chromosomiques), et d'une part que le risque majeur est la naissance d'un garçon atteint du même syndrome que son père. Ces données sont à rapprocher des résultats des caryotypes des enfants conçus par ICSI à partir de père Klinefelter qui, à part un cas, sont normaux [43, 75].

Ces résultats doivent être néanmoins être tempérés. En effet, certains auteurs ont souligné la possibilité d'une augmentation des anomalies autosomiques qui pourraient être liées à l'anomalie de la vésicule sexuelle au cours de la méiose. Des études récentes faisant appel au diagnostic préimplantatoire (DPI) ont mis en évidence un nombre élevé de mosaïques chaotiques mettant aussi l'accent sur un possible trouble des divisions cellulaires. Ainsi, le risque pour ces patients de concevoir un enfant porteur d'un syndrome de Klinefelter justifie difficilement la mise en œuvre systématique d'un diagnostic prénatal (DPN) ou d'un DPI, le risque inter chromosomique (s'il est confirmé) indique la réalisation d'un DPN, voir d'un DPI suivi d'un DPN de confirmation [43, 75].

b) Le syndrome 47, XYY :

Si la plupart des hommes double Y (47, XYY) sont fertiles, la fréquence de cette anomalie est cependant quatre fois plus élevée chez les sujets infertiles que dans la population générale. La question de savoir pourquoi seulement certains hommes 47, XYY ont des problèmes de fertilité n'est pas encore résolue.

L'existence de mosaïques ou la propriété de certains chromosomes Y à être à la fois sujets aux erreurs de ségrégation et porteurs d'anomalies prédisposant à une infertilité, pourrait être une réponse. Quoi qu'il en soit, comme pour les Klinefelter, des études en Fish ont montré que la majorité des spermatozoïdes produits par ces hommes contient un caryotype équilibré, ce qui suppose soit l'élimination systématique de l'Y surnuméraire pendant la méiose soit la dégénérescence des cellules anormales [76, 77, 78]. Il semble également que la fréquence des petits chromosomes marqueurs surnuméraires, souvent constitués des bras courts de chromosomes acrocentriques placés en miroir, soit augmentée dans les populations d'hommes infertiles [79, 80]. Cette observation soulève la question du rôle délétère d'un excès d'hétéro chromatine sur la spermatogenèse. Ici encore, la question de la surveillance des grossesses, par l'amniocentèse et l'établissement du caryotype foetal, se pose en raison de l'impossibilité d'affirmer à un patient que l'anomalie chromosomique dont il est porteur ne présente aucun risque pour la descendance, notamment celui de perturber la ségrégation d'autres chromosomes.

c) Le syndrome des hommes 46, XX :

La formule chromosomique 46, XX est observée chez environ un homme sur 20 000 et chez environ 0, 9% des patients azoospermiques [81]. Dans la grande majorité des cas, le gène *SRY* est présent, suite à la translocation d'une portion du bras court du chromosome Y au moment de l'appariement entre les chromosomes X et Y au niveau de la région pseudo autosomique homologue PAR1 lors de la méiose chez le père de ces sujets. Ces patients présentent une hypotrophie testiculaire et sont stériles par absence de cellules germinales. Dans quelques rares cas, le gène *SRY* est absent, le phénotype résulte alors de

l'atteinte d'un autre gène, impliqué dans la cascade du déterminisme sexuel entraînant la formation du testicule.

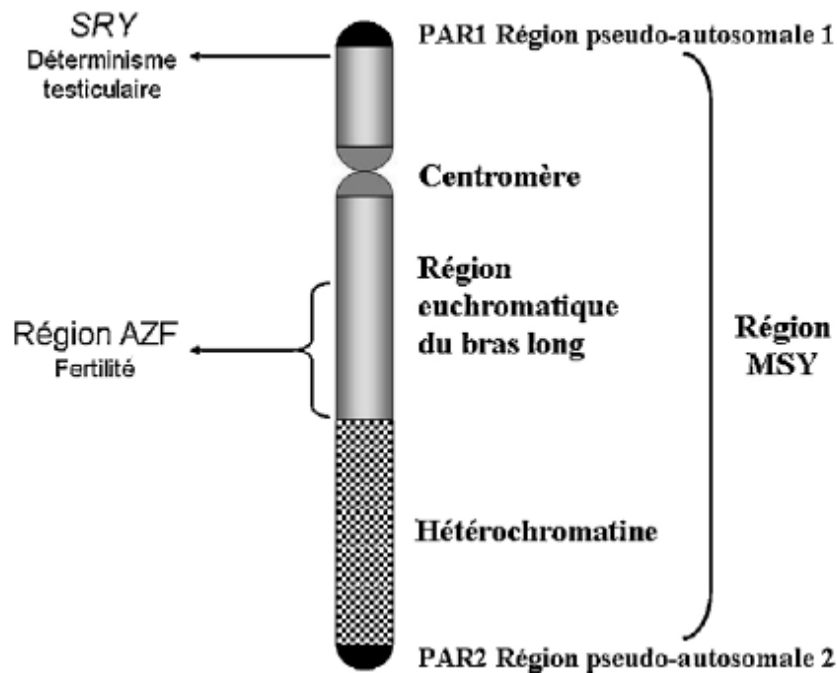


Figure 16 : Schéma de la structure générale du chromosome Y humain avec la Position du gène de déterminisme testiculaire SRY et des régions AZF impliquées dans la fertilité'. [320]

d) Les dysgénésies gonadiques mixtes des sujet 45, X / 46, XY

Le phénotype de ces sujets peut prendre différents aspects, allant du phénotype masculin au phénotype féminin, avec typiquement un testicule en position intra abdominale d'un coté et ovaire de l'autre.

Les organes génitaux externes peuvent être mâles ou femelles avec un gros clitoris. Ces patients ont généralement un vagin, un utérus et au moins une trompe de fallope. Les gonades internes portent un potentiel de malignité important avec risque de dégénérescence néoplasique en un gonadoblastome.

Dans le cas où les testicules sont normalement localisés au niveau du scrotum, on remarque un manque de cellules germinales dans les tubes séminifères, alors que les autres populations cellulaires sont normalement présentes (cellules de sertoli et cellules de Leydig).

La plupart de ces individus sont stériles, avec une mosaïque 45, X / 46, XY [82].

2- Les anomalies des autosomes : Trisomie 21

Son incidence est estimée à un cas pour 700 naissances, c'est la principale cause des retards mentaux chez l'être humain. La trisomie 21 se produit par mal ségrégation (non-disjonction) méiotique, le plus souvent au cours de la première division de méiose maternelle. **Son phénotype** reconnaissable à la naissance, associé une hypotonie à une dysmorphie faciale caractéristique : face et occiput aplatis, ensellure nasale plate due à l'aplasie des os propres du nez, obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors avec, à l'angle interne, un repli cutané ou épicanthus, hypertélorisme, bouche volontiers ouverte, avec macroglossie et protrusion de la langue, hypersialorrhée, oreilles petites bas implantées, abdomen distendu, siège de fréquentes hernies.

Des malformations viscérales sont fréquemment associées et conditionnent le pronostic :

- Cardiaques (dans 50% des cas) : canal atrioventriculaire, CIV, CIA, persistance du canal artériel
- Digestives : sténose duodénale

Le retard mental ou retard psychomoteur est constant. Néanmoins, la prise en charge précoce a transformé l'épanouissement individuel et l'insertion sociale des enfants trisomiques 21.

La majorité voire la totalité des hommes sont infertiles, avec un phénotype qui comprend l'arrêt de la spermatogenèse avec une réduction du nombre des cellules germinales.

Le mécanisme par lequel la trisomie 21 affecte la fertilité masculine est lié à la réduction de la prolifération des cellules germinales primordiales associée très probablement à l'accélération de leur apoptose [82].

B) Les anomalies de structure :

1) Analyse chromosomique des spermatozoïdes humains

À la différence des ovocytes, l'obtention de spermatozoïdes est facile. Cependant, du fait du caractère amitotique de ces cellules, l'obtention de caryotypes des spermatozoïdes n'est possible qu'après décondensation de leurs noyaux, ce qui implique la réalisation d'une fécondation. Une technique originale de FIV hétérospécifique entre spermatozoïdes humains et ovocytes dépellucidés de hamster (Humster [Humain Hamster] test) a permis en 1978 l'obtention des premières métaphases haploïdes de spermatozoïdes humains[83], puis le développement de l'étude cytogénétique des gamètes mâles [84] chez les sujets normaux et les sujets porteurs équilibrés de remaniements chromosomiques (Fig.17).

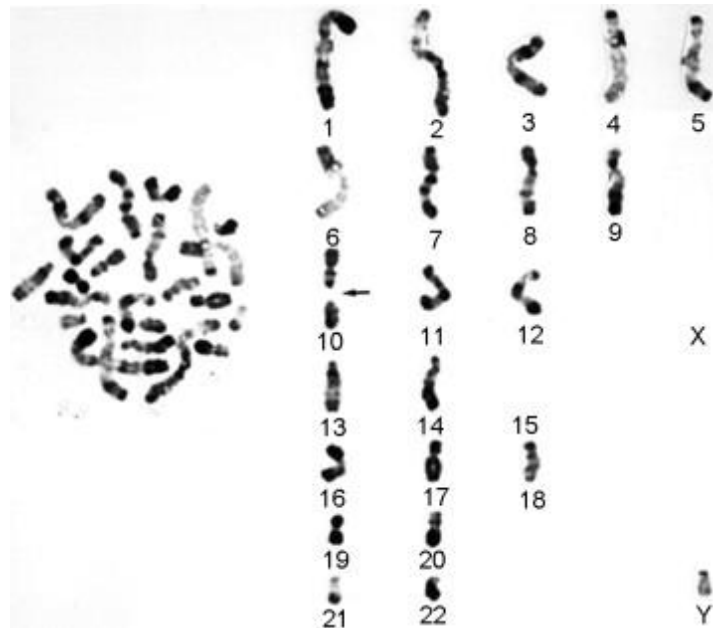


Figure 17 : Caryotype d'un spermatozoïde humain porteur d'une cassure du bras long du chromosome 10. [321]

Environ 10% des spermatozoïdes de sujets normaux sont porteurs d'anomalies chromosomiques (réparties en 3% d'anomalies numériques et 7% d'anomalies de structure) et la répartition des aneuploïdies reste homogène parmi tous les chromosomes [85].

L'essentiel des études réalisées par la technique Hamster sur les remaniements chromosomiques a porté sur les translocations qui constituent le type de remaniement chromosomique le plus fréquent dans l'espèce humaine (1/500). Ces études ont mis en évidence une forte variabilité du taux d'anomalies observées dans le sperme de ces sujets, fournissant ainsi des données nouvelles et fondamentales pour le conseil génétique de ces patients. Malgré l'intérêt fondamental de cette approche qui constitue un outil de recherche unique pour l'étude de la transmission des anomalies

chromosomiques, la technique Hamster reste une procédure lourde, difficile à maîtriser et aboutissant généralement à un nombre modéré de caryotypes de spermatozoïdes (en moyenne 90 par sujets). Aussi, peu de laboratoires ont développé cette méthode d'analyse, et il aura fallu plus de 15 ans pour réunir 10 000 caryotypes haploïdes de spermatozoïdes humains [86].

Désormais, les techniques de cytogénétique moléculaire ont remplacé la technique Hamster. Elles permettent d'étudier la ségrégation méiotique de façon beaucoup plus facile, sur un plus grand nombre de cellules (en moyenne 2000 spermatozoïdes par analyse) et tout en étant accessible aux différents laboratoires d'AMP.

La technique de choix pour l'étude et l'évaluation des aneuploïdies dans le sperme humain est la technique d'hybridation fluorescente in situ sur sperme (spermFISH), avec l'utilisation de deux à quatre sondes fluorescentes, généralement centromériques ou télomériques (Fig. 18). Une autre approche basée sur la technique de PRINS (Fig. 19) a été aussi expérimentée avec succès sur les spermatozoïdes humains par plusieurs laboratoires [87].

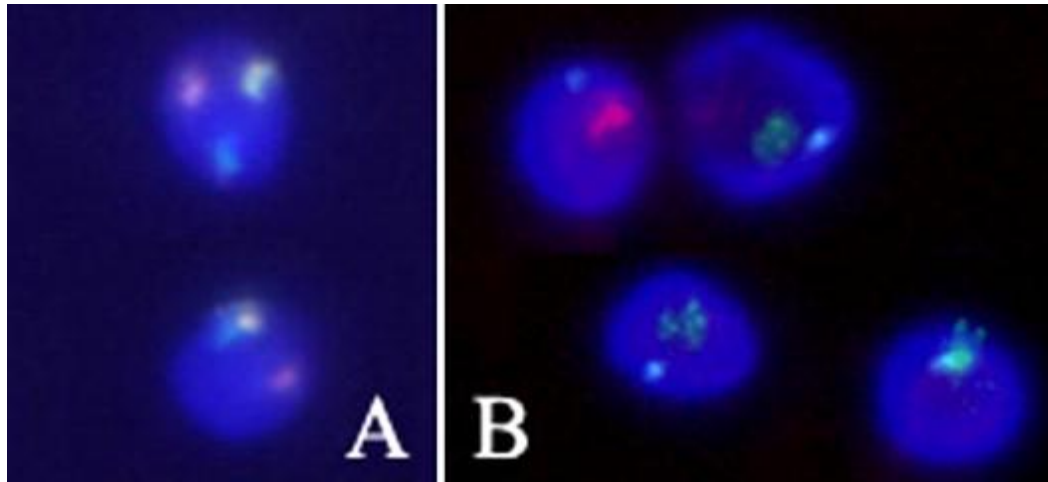


Figure 18 : Technique de marquage chromosomique in situ sur spermatozoïdes par A : technique de PRINS ; B : technique de FISH.[321]

Chez les patients normaux, le taux de disomies, évalué par ces techniques, varie entre 0, 10 et 0, 25% par chromosome, et la notion d'équiprobabilité des non-disjonctions a été confirmée par la plupart des études de sperm-FISH [89, 90, 91]. Le risque chromosomique post méiotique pourrait également être variable selon les individus. La connaissance des taux d'aneuploïdie est donc importante pour le conseil génétique afin d'évaluer les chances de succès en AMP, le DPI ou le recours éventuel au diagnostic prénatal (DPN).

2) Étude des porteurs de remaniements chromosomiques équilibrés :

Une centaine de translocations réciproques ou robertsoniennes, et une trentaine d'inversions ont fait l'objet d'analyses chromosomiques sur sperme, soit par la technique Hamster, soit par la technique de sperm-FISH. Ces études ont fourni des données essentielles sur la diversité des taux de déséquilibres chromosomiques dans les gamètes, ainsi que sur la distribution de ces déséquilibres à l'issue de la méiose. [92, 93, 94, 95, 96]. Elles constituent donc

un outil pronostic important pour le conseil génétique apporté aux porteurs de remaniements chromosomiques.

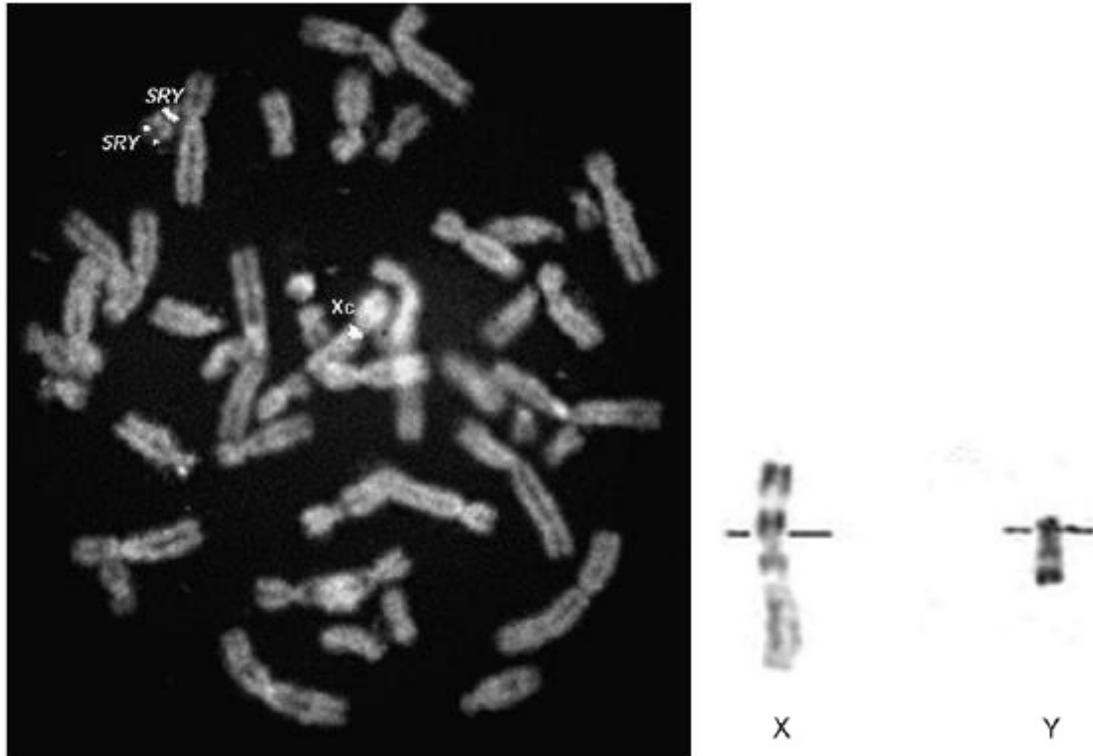


Figure 19 : Les chromosomes Y dicentriques pour le bras court, idic (Yp), peuvent avoir une taille proche de celle d'un chromosome Y normal et ne pas être diagnostiqué. [322]

La FISH utilisant des sondes spécifiques du bras court, comme celle codant pour le gène SRY, permet alors de les visualiser

3) Les translocations réciproques

Chaque translocation réciproque étant unique par les chromosomes et les points de cassure qui la caractérisent, cette diversité trouve son reflet dans l'extrême variabilité des taux de déséquilibres observés dans le sperme des porteurs [95].

Le taux de déséquilibre varie selon les translocations entre 18, 6% [97] à 93, 4% [98]. En moyenne, le taux est proche des 50%, voire légèrement inférieur. Parmi les déséquilibres, la ségrégation adjacente 1 est la plus fréquente, avec une incidence moyenne de 26, 6%. La ségrégation adjacente 2 est moins fréquente (en moyenne 12, 4%) et elle n'est que très rarement trouvée prépondérante, avec seulement deux cas rapportés dans la littérature [97]. La ségrégation 3 :1 est un mode de ségrégation moins fréquent, sauf dans le cas de quelques translocations réciproques, en général celles mettant en jeu un chromosome acrocentrique, en particulier le chromosome 22. Ainsi, la translocation t (11 ; 22) (q23 ; q11), qui est la seule translocation réciproque récurrente chez l'homme, donne une ségrégation 3:1 dans une proportion de 30% de spermatozoïdes.

L'hypothèse d'un effet inter-chromosomique associé à la présence d'une translocation réciproque a été évoquée par plusieurs auteurs [86]. Ce phénomène qui correspond à la non-disjonction méiotique de chromosomes n'étant pas directement impliqués dans le remaniement, se traduit par l'observation de trisomies libres et homogènes dans la descendance des patients porteurs d'une translocation. Les cas les plus fréquents concernent la trisomie 21 [99]. Les études menées sur les spermatozoïdes de porteurs de translocations réciproques en vue de mettre directement en évidence ce phénomène ont donné des résultats très contradictoires. Certains auteurs rapportent l'existence d'un effet inter-chromosomique pour divers chromosomes [100], alors que pour d'autres il reste purement anecdotique [92, 101] Il semblerait cependant que l'existence d'un tel effet puisse être lié aux altérations conjointes de la spermatogenèse, avec un taux d'aneuploïdie significativement augmenté chez les porteurs de

translocations équilibrées présentant aussi des altérations du spermogramme [102]. Par contre chez les sujets porteurs de remaniements chromosomiques ce taux varie en fonction des individus et du remaniement. De plus, les conséquences des translocations sur le rendement de la spermatogenèse sont très variables. Certains patients sont tout à fait fertiles alors que d'autres présentent des altérations sévères de la spermatogenèse. (Figure 20).

L'étude de la ségrégation sur spermatozoïdes humains est désormais réalisée par sperm-FISH, à l'aide de trois sondes : un ou deux sondes centromériques et un ou deux sondes télomériques (Fig. 20).

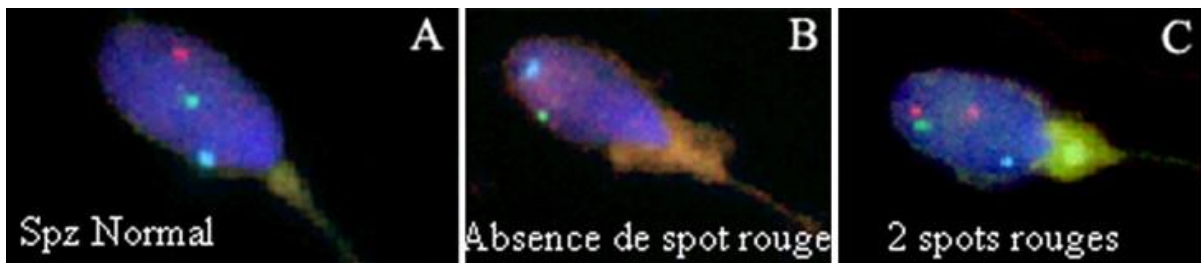


Figure 20: Analyse par FISH de la ségrégation chromosomique dans les spermatozoïdes d'un patient porteur d'une translocation entre le bras long d'un chromosome 9 et le bras court d'un chromosome 10. Le centromère du chromosome 10 est marqué en bleu, le centromère du chromosome 9 est coloré en vert et le télomère du bras long du chromosome 9 en rouge. [321]

A : spermatozoïde normal ;

B : spermatozoïde anormal avec une disomie 10 partielle et une nullosomie 9 partielle ;

C : spermatozoïde anormal avec une disomie 9 partielle et une nullosomie 10 partielle.

Le centromère du chromosome 10 est marqué en bleu, le centromère du chromosome 9 est coloré en vert et le télomère du bras long du chromosome 9 en rouge.

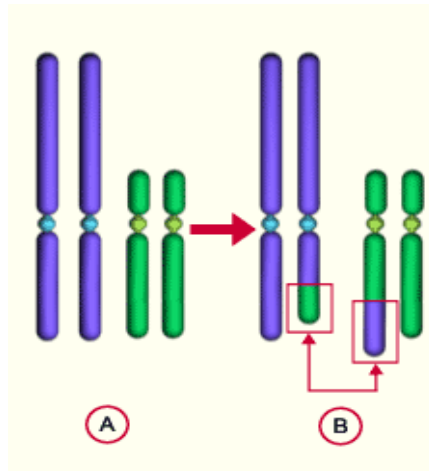


Figure 21 : translocation réciproque [323]

A : 2 paires de chromosomes non homologues

B : translocation réciproque

4) Les translocations réciproques autosome-gonosome :

Ces translocations sont décrites comme étant très défavorables pour la spermatogénèse car souvent retrouvées chez des individus **azoospermes**. Néanmoins, quelques cas ont été rapportés de patients ayant une altération plus ou moins sévère de la spermatogénèse, mais avec **suffisamment de spermatozoïdes** pour faire une analyse cytogénétique de la translocation [103, 104, 105, 106]. Le risque de déséquilibre semble être identique à celui trouvé dans les translocations réciproques, mais d'autres cas doivent être rapportés pour pouvoir en être certain.

5) Les translocations robertsoniennes :

Étant donné que ces translocation intéressent uniquement les chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22) et que leur formation repose essentiellement sur un processus de fusion centromérique, les résultats d'analyse gamétique sont plus homogènes, avec quelques grandes lignes directrices, même si une étude au

cas par cas doit toujours être réalisée. Une cinquantaine de translocations robertsoniennes ont ainsi fait l'objet d'une analyse gamétique. L'essentiel de ces études a porté sur les deux translocations les plus fréquemment observées, à savoir la translocation **t (13 ; 14)** et la translocation **t (14 ; 21)** qui à elles seules représentent plus de 85% des translocations robertsoniennes. Les fréquences de déséquilibres dans les spermatozoïdes des porteurs de ces remaniements se situent entre 10 et 15% [107, 108]. Un point intéressant à noter est que malgré cette relative homogénéité des taux de déséquilibres dans ces populations, il existe des fluctuations significatives de la qualité du sperme chez ces patients, puisque pour une même translocation **t (13 ; 14)** ou **t (14 ; 21)**, on peut observer soit des porteurs aux spermogrammes normaux, soit des sujets présentant des altérations des paramètres spermatiques. Ces observations laissent à penser qu'il existe des variantes dans les mécanismes moléculaires de formation des translocations robertsoniennes. Cette hypothèse trouve un certain écho dans les résultats concernant les autres translocations robertsoniennes, qualifiées de rares, pour lesquelles les quelques études gamétiques menées par sperm-FISH rapportent des taux de déséquilibres en augmentation (de 15 à 30%) [109].

La position des points de cassure péri-centromériques de ces translocations "rares" est apparemment plus aléatoire que pour les translocations **t(13 ;14)** et **t(14 ;21)**, d'où des appariements méiotiques entre chromosomes plus variables et en conséquence, des taux de déséquilibres plus marqués. Là encore, les données concernant l'existence d'un effet inter chromosomique sont contradictoires.

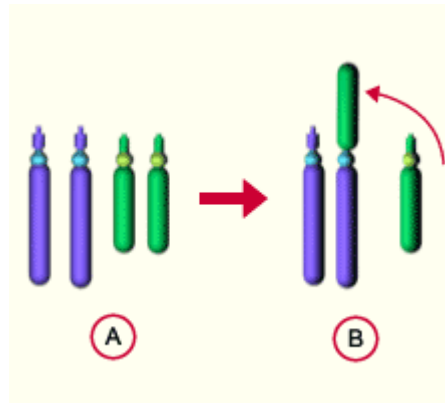


Figure 22: translocation robertsonienne de chromosomes acrocentrique [323]

A : paire normale de chromosome

B : fusion acrocentrique de 2 chromosomiques non homologues

6) Les inversions péricentriques :

Les études réalisées sur le sperme de porteurs d'inversions péricentriques font apparaître une grande hétérogénéité dans les pourcentages de déséquilibres méiotique (de 0 à 37%). Toutefois, l'identification de tous les types de recombinant n'étant pas possible avec l'usage de sondes centromériques et télomériques, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Il semblerait cependant que l'incidence de spermatozoïdes déséquilibrés soit liée à la proportion du segment inversé et de sa taille. Ainsi, le risque devient important si le segment représente plus de 50% de la taille du chromosome et s'il fait plus de 100 Mb [110, 111].

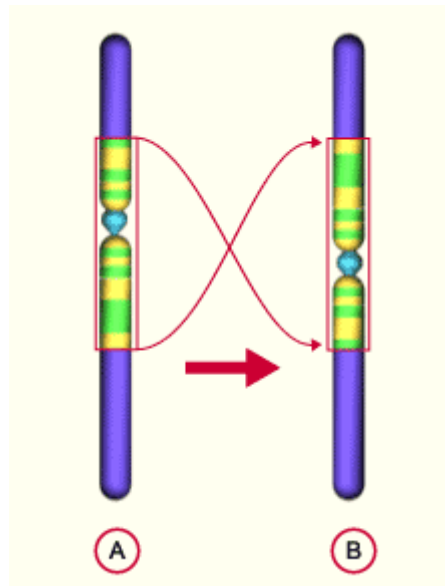


Figure 23 : les inversions péricentriques [323]

A ; chromosome normal

B : chromosome avec une inversion péri centrique

7) Les inversions paracentriques :

Très peu de cas ont été rapportés dans la littérature, mais tous montrent un risque de malségrégation faible, inférieur à 1% [112, 113]. Ces résultats semblent confirmer le caractère anodin de ces remaniements qui pourraient être assimilés à des variants chromosomiques, à l'exception des chromosomes 9, 18 et 14 pour lesquels des chromosomes dicentriques issus d'inversions paracentriques ont été observés à terme [114]. Là encore, l'usage de sondes centromériques ou télomériques limite la portée des analyses réalisées. Seul l'emploi de sondes couvrant spécifiquement les points de cassures peut permettre d'identifier tous les recombinants, mais aussi de distinguer in situ une inversion paracentrique d'une insertion chromosomique pour laquelle le risque de déséquilibre à terme est significativement plus élevé (de l'ordre de 15%).

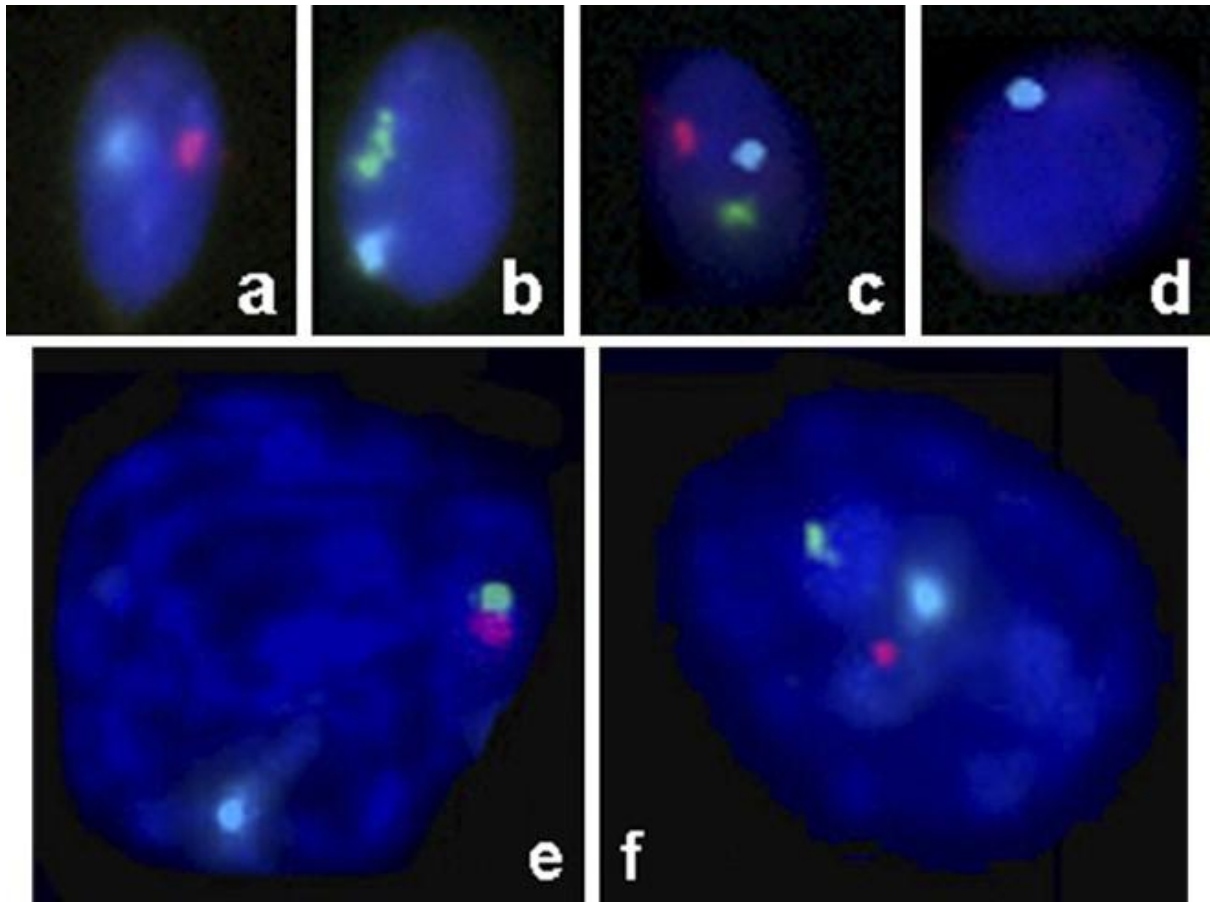


Figure 24: Analyse par FISH de la biopsie testiculaire d'un patient Klinefelter avec les sondes des centromères des chromosome X (vert), Y (rouge) et 18 (aqua). A : spermatozoïde normal Y18 ; B ; spermatozoïde normal X18 ; C : spermatozoïde anormal XY18 ; D : spermatozoïde anormal 18 ; E : pachytène normal avec les chromosomes X et Y appariés ; F : pachytène normal avec les chromosomes X et Y désappariés. [321]

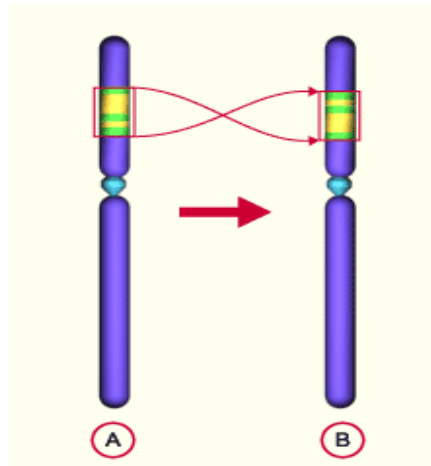


Figure 25: Inversion paracentrique [323]

A : chromosome normal.

B : chromosome avec une inversion paracentrique

8) Les micro délétions du chromosomes Y :

Devant une azoospermie ou une oligozoospermie sévère (moins d'un million par millilitre), un caryotype constitutionnel à la recherche d'une anomalie chromosomique et une recherche de micro délétions du chromosome Y doivent être pratiqués. En effet, dans ce contexte d'infertilité, le pourcentage d'anomalies chromosomiques est multiplié par dix et la présence de micro délétions du chromosome Y peut atteindre 15% dans les cas d'azoospermie et 7% des cas d'oligozoospermie sévère ayant pour origine une anomalie de la spermatogenèse. Ces résultats globaux sont, en pourcentage, inférieurs à ce qui est généralement publié dans la littérature. Cette différence est certainement liée au fait que, dans un certain nombre de cas, cet examen a été réalisé à la suite de demandes pour des patients présentant une oligozoospermie, mais dont les numérations des spermatozoïdes étaient supérieures à cinq millions par millilitre (Tableau 4) [115].

Tableau 4 : microdélétions du chromosome Y sur un échantillon de 1068 des oligospermes réalisé entre le 01/01/2005 et le 30/10/2007 (Jean Pierre SIFFORI (Congrès SMR 2006))

Nombre de demandes	Délétions AZFa	Délétions AZFb	Délétions AZFc	Délétions AZFa, b, c	Délétions AZFb, c
1068	2	2	38	5	6

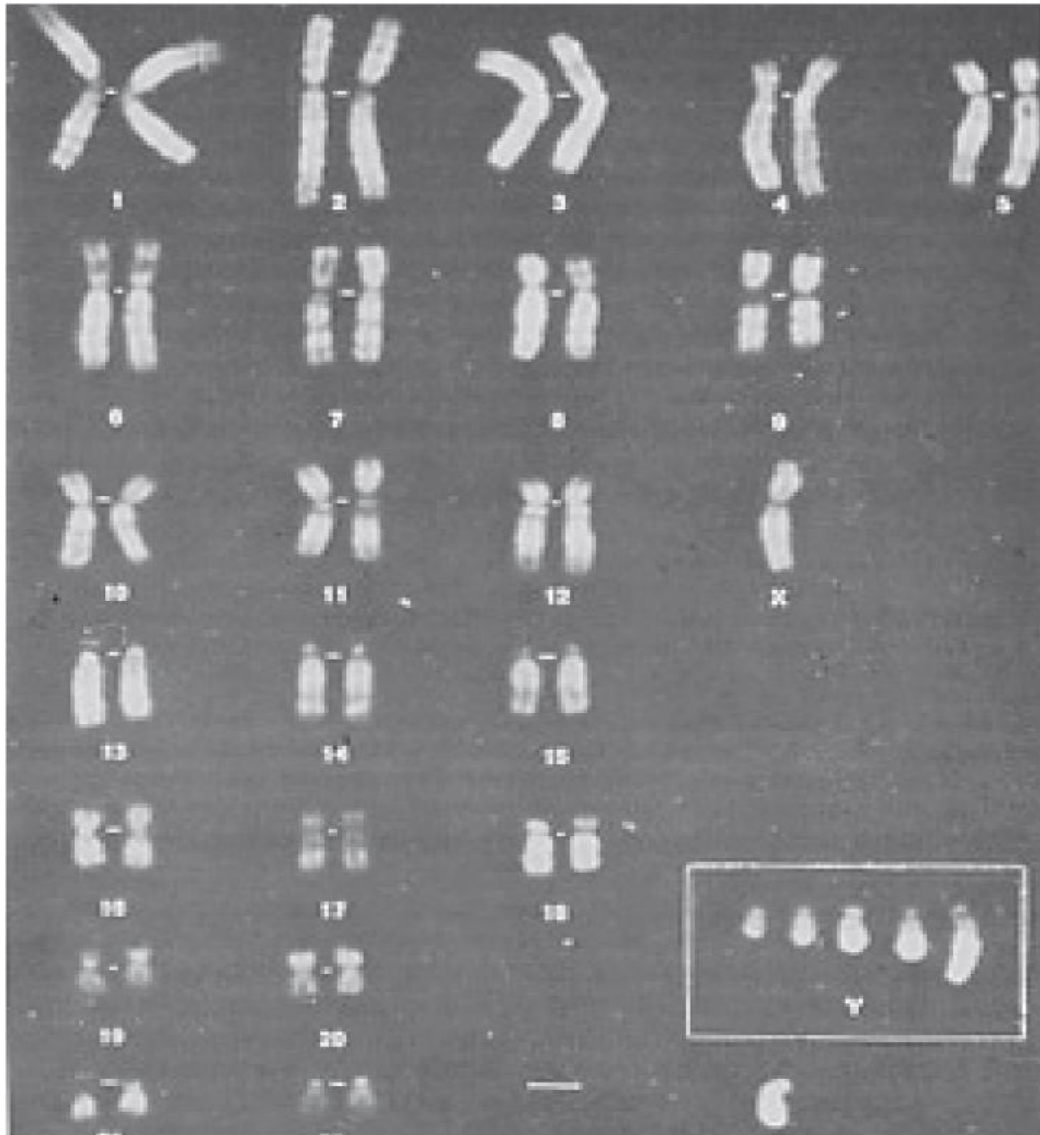


Figure 26 : caryotype : structure variable du chromosome Y d'après Jean Pierre SIFFORI (Congrès SMR 2006) [324]

a. Sites de micro délétions sur le chromosome :

Tiepolo et Zuffardi [116] ont été les premiers à démontrer l'implication du chromosome Y dans l'infertilité masculine en détectant, chez des hommes azoospermes, par analyse caryotypique, des délétions macroscopiques au niveau du bras long dans la zone Yq11. Ces anomalies observées chez des patients infertiles ont conduit à émettre l'hypothèse d'une région appelée azoospermia factor (AZF) indispensable à la spermatogenèse (Fig.27).

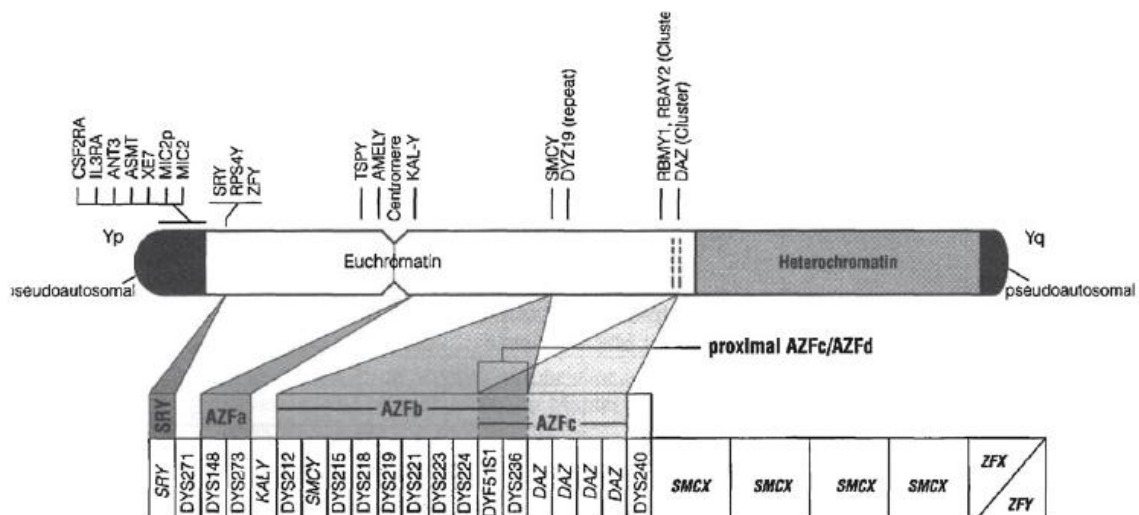
Des travaux effectués sur près de 400 hommes infertiles ont confirmé cette hypothèse avec une analyse moléculaire qui a séparé cette région en trois sous-régions appelées AZFa, AZFb, AZFc [117]. Il semble donc que ces régions portent des gènes ayant un rôle direct ou indirect dans la spermatogenèse, et différents gènes candidats ont été identifiés [118]. Une délétion touchant l'une de ces trois zones est toujours associée avec un trouble de la spermatogenèse.

b. Types et fréquence des micro-délétions

Parmi les trois zones AZF, il est possible que les micro-délétions affectent uniquement l'une des trois ou plusieurs. Les micro-délétions du chromosome Y touchent principalement la zone AZFc « 70% dans notre expérience (Tableau 1) ». Il a été montré que les types de délétion sont associés à des profils histopathologiques différents [116].

La corrélation génotype phénotype n'existe que si les micro-délétions en causes sont complètes pour la région [119]. Ainsi, des délétions partielles y compris des régions AZFa et AZFb, peuvent être associées à des phénotypes différents. Cette notion de corrélation phénotype génotype doit également être modulée par le fait que l'examen de recherche de micro-délétions du

chromosome Y qui a été réalisé et effectué sur des lymphocytes périphériques, et qu'il n'est pas certain que les micro-délétions trouvées sur les lymphocytes soient également présentes dans toutes les cellules germinales testiculaires. Dans ce cas, il peut y avoir une mosaïque cryptique avec conservation d'une spermatogenèse dans certains foyers testiculaires.



P. Clément et al. / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 318–324

Figure 27 : Structure du chromosome Y. Zones AZFa, b et c et marqueurs utilisés.[324]

c. Méthodes diagnostiques :

Différentes techniques peuvent être utilisées pour la recherche des micro-délétions du chromosome Y [120]. Les marqueurs Sequence Tagged Sites (STS) sont des séquences spécifiques situées le long du chromosome Y, que l'on peut amplifier par une réaction de polymérisation en chaîne polymérase chain reaction (PCR) en utilisant des sondes (primer) spécifiques de la région étudiée. L'amplification ne se fait que si la région spécifique est présente sur le chromosome (Fig.28).

Une fois la réaction de polymérisation effectuée, les produits d'amplification sont analysés par une migration sur gel de ces produits, suivie d'une technique de révélation. En présence de micro-délétions, le produit d'amplification correspondant à la zone microdélétée est absent sur le gel de migration.

Un contrôle interne doit être utilisé pendant la technique, celui-ci pouvant être fait par la recherche du gène SRY, présent sur le bras court du chromosome Y. La présence d'un produit d'amplification de ce gène, normalement présent chez l'homme, validera la technique de PCR et de révélation pour l'échantillon analysé (Fig.28).

Le choix des STS fait l'objet d'un consensus et d'une recommandation de l'European Academy of Andrology (EAA)[121].

Ces recommandations précisent qu'un minimum de six STS doit être utilisé pour faire le diagnostic de plus de 90% des micro-délétions des zones AZFa, AZFb et AZFc. Certains laboratoires utilisent leurs propres protocoles pour effectuer ce diagnostic. Il existe aujourd'hui des kits commerciaux dont certains ont un marquage CE et ont été fabriqués en suivant les recommandations de l'EAA. grace, à l'utilisation d'une trousse de réactif avec 16 marqueurs STS le long des trois régions AZF du chromosome Y (technique Promega). Ce nombre de marqueurs a permis de mieux préciser les zones de micro délétions.

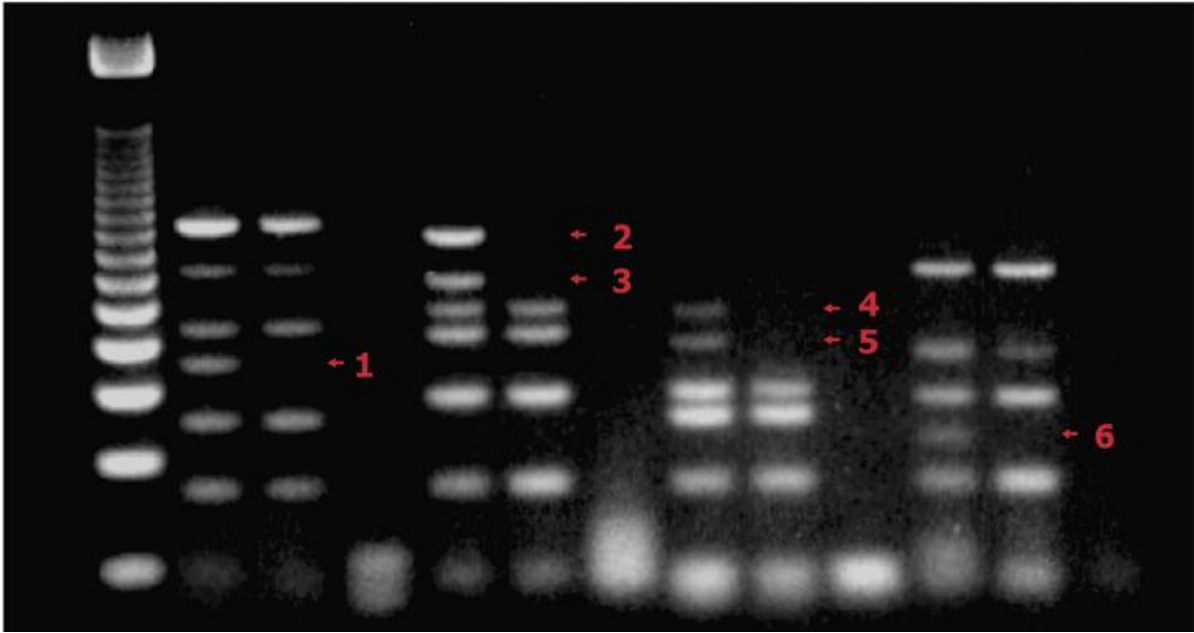


Figure 28 : Analyse des produits d'amplification de PCR. Recherche de micro-délétions du chromosome Y. Absence des marqueurs en 1, 2, 3, 4, 5 et 6 : diagnostic de micro-délétion [122].

d. Gènes des régions AZF et spermatogènes :

De nombreux gènes ont été décrits dans les trois régions AZF (a, b et c). Parmi l'ensemble de ces gènes, seul le gène USP9Y, présent dans la région AZFa a été clairement impliqué comme jouant un rôle direct dans la spermatogenèse [123]. Les autres gènes présents dans ces trois régions jouent certainement un rôle indirect, peut-être en contrôlant des gènes autosomiques qui interviennent sur la spermatogenèse dont le contrôle génétique est complexe.

e. Mode de transmission :

La présence de micro délétions du chromosome Y entraînant une azoospermie ou une oligozoospermie sévère ne sont pas forcément héritées et peuvent apparaître de novo. La présence de séquences virales dans la zone AZFa ou de structures en palindrome (séquences de nucléotides pouvant être lues dans

les deux sens) dans les zones AZFb et AZFc entraînent un risque important de formation de boucle de recombinaison, pendant la méiose, entre deux régions différentes, expliquant, ainsi, les fréquences élevées de micro-délétions de ce chromosome [124].

L'utilisation des techniques d'Assistance médicale à la procréation (AMP) comme la micro-injection de spermatozoïdes (ICSI) ayant permis à des hommes présentant une oligozoospermie sévère, voire une azoospermie, d'être père, entraîne la possibilité de transmettre la micro délétion du chromosome Y en cas de naissance d'un garçon. La majorité des études montre une transmission de 100% des micro délétions du chromosome Y au fils, en cas d'ICSI utilisant le sperme (éjaculé ou testiculaire) d'un homme présentant cette même micro délétion [125, 126].

f. Aggravation de l'oligozoospermie :

En cas d'oligozoospermie sévère associée à des micro-délétions du chromosome Y (dans la zone AZFc), il existe un risque d'aggravation dans le temps de l'oligozoospermie pouvant confiner à l'azoospermie. Dans ces cas, il faut faire une autoconservation de sperme éjaculé afin de garantir la fertilité du couple pour un futur projet parental [127].

g. Risque pour l'enfant à naître :

Après une technique de micro-injection (ICSI) utilisant des spermatozoïdes issus d'hommes porteurs de micro délétions du chromosome Y, deux types de risque peuvent être évoqués pour l'enfant à naître : la transmission de l'infertilité si c'est un garçon et les conséquences de l'instabilité méiotique du chromosome Y microdéleté. Un garçon né d'une technique d'ICSI avec des spermatozoïdes

porteurs de microéditions pourrait hériter de la micro délétion de son père, avec le risque d'être infertile à l'âge adulte [128].

Par ailleurs, les chromosomes Y qui présentent des micro-délétions semblent montrer également une certaine instabilité qui peut se traduire par une perte de ce chromosome au moment de la méiose paternelle. Cette perte entraîne un risque potentiel de fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde ne contenant pas de chromosome Y d'où la possibilité de naissance d'un enfant présentant un caryotype 45, X0 (syndrome de Turner), ou une ambiguïté sexuelle [129].

Ces risques potentiels nécessitent un conseil génétique, avant toute tentative d'AMP. Cette consultation doit permettre au couple de confirmer sa décision de réaliser une AMP avec le sperme du conjoint en toute connaissance de causes ou de s'orienter vers une AMP avec sperme de donneur.

IV- Les patients oligospermes (spermatozoïdes macrocéphales)

Les patients, à caryotypes normaux et ayant une altération de la spermatogenèse, sont connus comme étant des patients à risque d'aneuploïdie fœtale[130, 131]. L'incidence des aneuploïdies spermatiques est plus élevée chez les patients infertiles que chez les sujets fertiles (33–74% versus 4–8%) [132]. Comme pour les sujets porteurs de translocations, les conséquences sont importantes pour le conseil génétique et, en cas de grossesse, pour une éventuelle prise en charge en diagnostic prénatal.

Certaines anomalies morphologiques spermatiques comme la **macrocéphalie**, sont reconnues comme étant associées à un haut risque d'anomalies chromosomiques, y compris pour les spermatozoïdes non

macrocéphales. Chez ces patients, le recours au DPI semble justifié. En effet, si les spermatozoïdes macrocéphales sont tous polyploïdes (Fig.29), les spermatozoïdes de taille apparemment normale, présentent aussi un risque élevé d'anomalies chromosomiques.

Récemment, des patients oligospermes d'origine maghrébine, ayant ce syndrome, ont été identifiés comme étant porteurs de mutations homozygotes pour le gène de l'aurora kinase C, gène spécifique de la méiose masculine[133].

D'autres anomalies semblent liées à un taux élevé d'anomalies chromosomiques comme certaines anomalies flagellaires[134], ou les globozoospermies[135, 136]. Dans cette situation, une mutation homozygote pour le gène de SPATA16 a été identifiée récemment dans une famille consanguine.

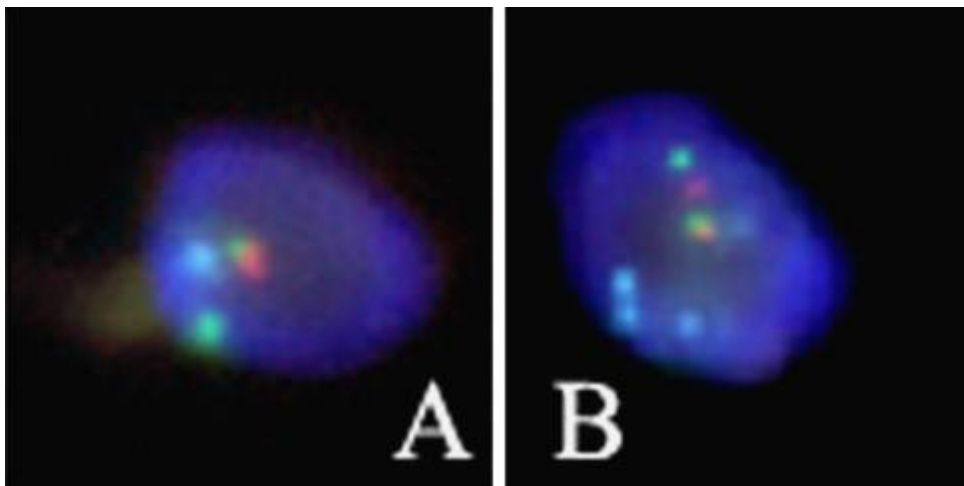


Figure 29 : Analyse par FISH des spermatozoïdes macrocéphales avec les sondes des centromères du chromosome X (vert), Y (rouge) et 18 (bleu) :

A : diploïdie ; B : tétraploïdie [321]

Chapitre 4:
Les Anomalies
Géniques

Introduction :

Les infertilités d'origine génique se répartissent en deux grands groupes :

❖ Les infertilités d'origine sécrétoire qui sont nombreuses, se présentant souvent comme des tableaux cliniques endocriniens faisant passer l'infertilité au second plan. Ces infertilités sont en rapport soit à des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire, soit du tractus uro-génital, soit de la formation des gonades. Ceci a un effet soit direct sur la maturation des cellules germinales, soit aboutit à la production de spermatozoïdes non fonctionnels [149]. Les sociétés américaines d'urologie (AUE) et de médecine de la reproduction (ASRM) recommandent de réaliser un bilan hormonal s'il existe [153] :

- Un spermogramme anormal, particulièrement si le nombre de spermatozoïdes est inférieur à 10 millions/ml ;
- Une baisse de la fonction sexuelle ;
- Des signes cliniques évocateurs d'une endocrinopathie.

À titre d'exemple, une étude rétrospective américaine en 1997, réalisée dans un service d'urologie parmi 1035 patients, a trouvé un nombre d'hypogonadisme de 1, 7% [154]. Cependant, une infertilité secondaire à un hypogonadisme, qu'il soit congénital ou acquis, peut être traitée et la fertilité restaurée.

❖ Une infertilité d'origine excrétoire ou obstructive des voies spermatiques, soit à cause d'une agénésie uni ou bilatérale des canaux déférents, soit résultant d'une obstruction de l'épididyme dans le cadre de syndrome de Young

❖ En troisième plan, on peut citer l'infertilité masculine probable faisant suite à des pathologies génétiques d'ordre général (Syndrome de Noonan, drépanocytose....)

La méconnaissance actuelle des mécanismes de contrôle de la spermatogenèse et du mécanisme de fonctionnement précis du testicule, explique qu'aujourd'hui dans l'espèce humaine - bien que de nombreux gènes impliqués soient décrits (notamment sur le chromosome Y)- l'origine exacte des infertilités masculines reste le plus souvent inconnue [150, 151]

I) Hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire

1) Anomalies hypothalamiques

a) Syndrome de Kallman :

Sa prévalence (probablement sous-estimée) serait d'environ 1/8 000 garçons. Une prédominance des cas sporadiques est notée. Dans les formes familiales, trois modes de transmission ont été décrits : récessif lié au chromosome X, autosomique dominant, ou autosomique récessif [160]. Lorsque l'hypogonadisme est congénital, il est souhaitable de rechercher, à l'interrogatoire, une anosmie ou une hyposmie (diminution de la sensation des odeurs). Ce signe clinique est évocateur **d'un syndrome de Kallmann de Morsier**. Il existe des formes plus ou moins complètes de ce syndrome. Le patient a des testicules de petite taille, avec la notion d'une ectopie uni- ou bilatérale dans l'enfance. Il existe un micropénis qui traduit l'absence de sécrétion de gonadotrophines pendant la vie intra-utérine. En cas d'hypogonadisme, la masse grasse est élevée, au dépend de la masse musculaire. Dans les formes congénitales complètes, il existe peu de troubles de la libido en raison d'une absence d'imprégnation androgénique préalable. Ces dix années, plusieurs gènes ont été identifiés comme impliqués dans le syndrome de

Kallmann de Morsier [155, 156] (par exemple : *KALI*, *FGFR1*, le gène de la prokinéticine, le gène du récepteur de la prokinéticine).

b) •Hypoplasie congénitale surrénalienne ou HCS :

L'hypoplasie congénitale des surrénales ou *adrenal hypoplasia congenita* (AHC) est une maladie rare, de révélation parfois précoce et létale en l'absence de traitement adapté. Certaines de ces hypoplasies congénitales sont liées à des mutations observées dans le gène *DAX1* sur l'X qui code pour un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires aux hormones. C'est un répresseur transcriptionnel qui intervient dans la morphogénèse des surrénales et la différenciation gonadique. Nous rapportons ici quatre observations d'hypoplasie congénitale des surrénales liée à l'X. Les deux premières observations concernaient des formes non délétionnelles avec mutations isolées de *DAX1* (p.L381 V et g.78 delT), jamais rapportées jusqu'alors. Les mères conductrices ont bénéficié d'un dépistage prénatal avec dosage d'œstriol au cours de la grossesse dont les taux anormalement bas ont permis une prise en charge précoce des nouveau-nés, qui, avec un recul respectif de 21 et 20 mois, se portent bien sous traitement substitutif. Dans les deux dernières observations il s'agissait d'un syndrome des gènes contigus, dont une forme familiale, avec une hypoplasie congénitale des surrénales s'associant à un déficit en glycérol-kinase. Le diagnostic a été porté respectivement à six jours de vie et à sept ans devant un tableau d'insuffisance surrénale aiguë [161].

Tableau 5 : Hétérogénéité génétique des hypoplasies congénitales des surrénales.

	Transmission	Gène (s) et localisation	Phénotype
Hypoplasie congénitale des surrénales de forme miniature	Récessive autosomique	<i>TBX19</i> 1q23-q24	Insuffisance isolée en ACTH par mutation de Tpit
Hypoplasie congénitale des surrénales de forme cytomégalique MIM N°300200	Récessive liée à l'X	<i>DAX1</i> (Xp21)	- Insuffisance surrénale mixte - Hypogonadisme-hypogonadotrope
Syndrome IMAGE MIM N°300290	ND	Gène(s) non identifié (s)	- Retard de croissance Intra utérin - Dysplasie Métaphysaire - A H C - Anomalies G énitales
Insuffisance surrénale (+ sujet XY, réversion de sexe) MIM N°184757	ND	<i>NR5A1/SF1</i> (9q33)	Insuffisance surrénale mixte + Réversion de sexe chez les garçons

c) Syndrome de Prader willi :

Le syndrome de Prader Willi (SPW) est une maladie génétique rare, qui se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie ; puis de l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition

d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs. Il est dû à une anomalie du chromosome 15 et concerne un cas sur 25000 naissances [162]. Dans 75% des cas, une délétion est détectable par analyse moléculaire en 15q 11q 13. Dans 20% des cas, il s'agit d'une disomie uni parentale [163].

d) Mutation du gène de la leptine et de son récepteur :

Une mutation non-sens Arg 105 Trp (conversion d'arginine 105 en tryptophane) du gène de la leptine (7q 31), entraîne une obésité extrême, un hyperinsulinisme ainsi qu'un hypogonadisme.

Des mutations du gène du récepteur de la leptine ont aussi été décrites chez des patients ayant une insuffisance hypothalamo-hypophysaire associée à une obésité et une leptinémie élevée. Une mutation homozygote (G ; A) se situant en 3' de l'exon 16 a pour conséquence la disparition des domaines transmembranaire et intracellulaire [164].

2) Anomalies hypophysaires :

a) Pan-hypopituitarisme congénital :

Une affection rare, d'incidence égale à 1/100 000 naissances. Le diagnostic est souvent évoqué devant des accès hypoglycémiques survenant chez l'enfant et révélant des déficits antéhypophysaires multiples. L'atteinte endocrinienne peut être associée à des anomalies neuro-ophtalmologiques, dysplasie septo-optique, défauts cranio-faciaux, voire anencéphalie. L'IAH semble secondaire à une dysgénésie de l'antéhypophyse et/ou de la tige pituitaire bien visible sur l'IRM encéphalique. Dans ce cadre :

a) **Mutation du gène PROP 1 :** cause la plus fréquente des formes sporadiques ou familiales de déficits hormonaux hypophysaires combinés (GH, PRL, TSH, gonadotrophines) (figure 30). La fonction corticotrope apparaît préservée dans ce cadre, quoique des déficits en ACTH aient pu être montrés chez des patients plus âgés atteints d'une mutation de PROP-1. Des mutations récessives ou dominantes du gène codant PIT-1 ont pour conséquence un déficit composite en GH, PRL et plus inconstamment TSH. Ce triple déficit contraste avec la conservation des sécrétions gonadotrope et corticotrope [165].

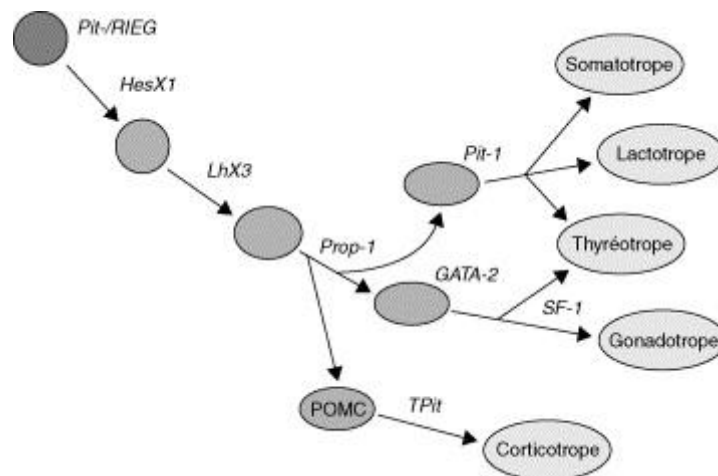


Figure 30 : Différents gènes impliqués dans les étapes de différenciation des cellules antéhypophysaires à partir de l'ébauche initiale composée des cellules de la poche de Rathke [325]

De très nombreuses autres mutations de gènes ont été identifiées comme responsables de déficits hypophysaires plus sélectifs. Ces aspects sont abordés dans le cadre des formes cliniques dissociées (tableau 6)

b) **Déficit isolé en FSH :** Chez les rares patients d'origine finlandaise porteurs d'une mutation perte de fonction sur le récepteur de la FSH, le volume testiculaire est diminué mais une spermatogénèse quantitativement diminuée persiste du fait de la présence d'une sécrétion normale de testostérone [166].

Chez l'homme adulte atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital, l'administration prolongée de FSH seule, en l'absence d'HCG, ne corrige pas l'azoospermie des patients [167]. **Le dosage de la LH :** N'est pas nécessaire dans le bilan d'infertilité car elle agit de façon indirecte sur la spermatogenèse. Elle stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig de façon pulsatile. À titre d'exemple, l'invalidation du gène de la *LH β* chez la souris est responsable d'une absence de différenciation des cellules de Leydig, d'une baisse des taux sériques et intra testiculaires de testostérone et d'un arrêt de la spermatogenèse au stade de spermatide ronde [168]. Dans l'espèce humaine, il existe uniquement deux hommes décrits avec une mutation de la *LH β* [169, 170]. Ces deux hommes ont une azoospermie, en l'absence de traitement.

c) **Mutations du gène du récepteur à la GnRH :** Plusieurs mutations du gène du récepteur à la GnRH (4q21) ont été décrites dont Gln 106 Arg et Arg262Gln. La première entraîne une diminution importante de l'affinité du récepteur alors que la seconde ne la modifie pas. Les mutations ont pour conséquence une baisse de production d'IPS (Inositol-triphosphate), reflétant une diminution de la transduction du signal.

Cliniquement, les patients présentent un retard pubertaire avec une diminution de la libido, un micro-pénis et des testicules de petit volume. Les taux de FSH et LH sont bas [171].

Tableau 6 : Déficiences hypophysaires (+) observées au cours des anomalies génétiques responsables d'atteintes isolées ou composites des sécrétions antéhypophysaires. Sont mentionnés les gènes mutés, leur localisation chromosomique et la nature des protéines codées par ces différents gènes

Gène	ACTH	TSH	LH	FSH	GH	PRL	Chromosome	Molécule codée
Pitx2/RIEG	+	+	+	+	+	+	4q25-q27	Facteur de transcription
Hesx1/HESX	+	+	+	+	+	+	3p21	Facteur de transcription
LHX3		+	+	+	+	+	9q34	Facteur de transcription
LHX4	+	+	+	+	+	+	1q25	Facteur de transcription
Prop-1		+			+	+	5q35	Facteur de transcription
Pit-1		+			+	+	3p11	Facteur de transcription
TPit	+						1q23	Facteur de transcription
PC1	+		+	+			5q15-q21	Convertase
DAX1			+	+			Xp21	Récepteur nucléaire
Kal1			+	+			Xp22	Facteur de migration
FGF-R1			+	+			8p11-p12	Récepteur membranaire
GPR54			+	+			19p13	Récepteur membranaire
GnRH-R			+	+			4q21	Récepteur membranaire
Leptine			+	+			7q31	Hormone
Leptine R			+	+			1p31	Récepteur membranaire
Prader-Willi			+	+			15q11	Ligase de l'ubiquitine ?
Bardet-Biedl			+	+			3p12	ADP-ribolysation factor
LH-β			+				19q13	Hormone
TSH-β		+					1p22	Hormone
TRH-R		+					8q23	Récepteur membranaire
GHRH-R					+		7p15	Récepteur membranaire
GH1					+		17q22-q24	Hormone

ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; TSH : thyroid-stimulating hormone ; LH : hormone lutéinisante ; FSH : hormone folliculostimulante ; GH : hormone de croissance ; PRL : prolactine [165].

3) Troubles des hormones stéroïdiennes :

Plusieurs gènes sont impliqués dans la synthèse et la régulation des stéroïdes. La plupart des mutations de ces gènes ont en commun un tableau d'ambiguïté sexuelle associée à une infertilité.

Ce phénotype est du à l'hyperplasie congénitale des surrénales (tableau 7), aux anomalies de synthèse des androgènes ou à l'insensibilité aux androgènes [163, 172, 173].

Tableau 7 : Les principaux gènes impliqués dans l'hyperplasie congénitale des surrénales [331]

Gène	localisation	Anomalie résultant de sa mutation	Mode de transmission
StaR	8p11.2	Hyperplasie congénitale lipoïde	Autosomique récessif
CYP17	10q24.3	Déficit en 17alpha-hydroxylase	Autosomique récessif
HSD3	1p11-13	Déficit en 3beta-hydroxysteroïde déshydrogénase II	Autosomique récessif
CYP21 A2	6p21.3	Déficit en 21 hydroxylase	Autosomique récessif
CYP11	8q21-22	Déficit en 11alpha-hydroxylase	

Tableau 8 : les principaux gènes impliqués dans les troubles de synthèse des androgènes et de leurs récepteurs [331]

Gène	localisation	Anomalie résultant de sa mutation	Mode de transmission
HSD17 B3	9q22	Déficit en 17beta-hydroxysteroïde désydrégénase	Autosomique récessif
SRD5 A2	2p23	Déficit en 5 (alpha-réductase	Autosomique récessif
AR	Xq11-12	Syndrome d'insensibilité aux androgènes	Récessif lié à l'X

II- les azoospermies obstructives (excrétoires) :

A) Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents :

Dans l'infertilité masculine d'origine obstructive, les anomalies des canaux déférents occupent une place particulière. Certaines peuvent être consécutives à des mutations du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) et rapportées à des formes mineures de mucoviscidose

1° L'intérêt de l'étude moléculaire complète du gène CFTR :

Plus de 1200 mutations du gène *CFTR* ont déjà été identifiées. Ce gène, situé sur le chromosome 7, code pour une protéine de 1480 acides aminés, appartenant à la famille des transporteurs ABC. Cette protéine, présente au pôle apical des cellules épithéliales épидидymaires et déférentielles, régulerait la perméabilité trans-cellulaire à l'eau et la fluidité du liquide séminal, par le biais d'interactions avec les aquaporines-9 [174]. Ces dernières sont des protéines-canal transmembranaires permettant des flux hydriques importants au travers des membranes cytoplasmiques.

En fonction de leur répercussion sur le métabolisme ou le fonctionnement de la protéine CFTR, six classes de mutation ont été décrites :

Tableau 9 : Différentes classes de mutation du gène CFTR [332]

Classe I	Apparition d'un codon « stop » prématuré entraînant une absence de synthèse de la protéine CFTR.
Classe II	Altération du trafic intracellulaire de la protéine CFTR.
Classe III	Perturbation des mécanismes d'autorégulation de la protéine CFTR.
Classe IV	Trouble de la conductance aux ions chlorures de la protéine CFTR.
Classe V	Diminution de la stabilité des ARNm codant pour la protéine CFTR et/ou anomalies de la maturation post-traductionnelle de la protéine CFTR.
Classe VI	Défauts de régulation des autres canaux membranaires qui sont sous le contrôle de la protéine CFTR.

En fonction de la mutation, les altérations de la fonction du *CFTR* sont plus ou moins marquées et responsables d'une grande variabilité clinique allant de l'atteinte multi viscérale de la mucoviscidose à l'atteinte isolée des canaux déférents. Il semble donc légitime de faire une analyse complète par biologie moléculaire du gène du *CFTR* devant toute anomalie des canaux déférents et/ou des vésicules séminales [175].

2° Génotypes CFTR :

Sur les 291 patients étudiés, 72 d'entre eux, soit 25%, ont présenté deux mutations ; 65 (soit 22%) ont présenté une mutation et un allèle 5T ; 35 (soit 12%) ont présenté seulement une mutation, 21 (soit 7%) seulement l'allèle 5T ; enfin, aucune mutation n'a été identifiée chez les 98 patients restants (soit 34%).

Soixante-dix mutations différentes ont été identifiées : elles sont présentées par exon, dans le Tableau 1. Parmi elles, 11 mutations n'étaient pas encore décrites (D110 K, P111 A, G550R, 1717-3T/G, T908N, H939R, H949R, 3041-4A/G, T1246I, N1303I, Q1352X).

Tableau 10 : Liste par exon des différentes mutations identifiées (en gras : nouvelles mutations, non décrites auparavant) [333]

Exon étudié	Mutations identifiées
1	P5 I, 185+9969T/C
2	R31C, S42F
3	R74W, G85E, L90S
4	D110E, D110K , P111A , R117H, R117C, I148T, 4006-1G/C
6a	G194V, V201M, L206W, Q220R, Q220X
7	T338I, R347H, R352W
9	D443Y, A455E
10	ΔF508
11	D529H, G542X, G550R , G551D, R553X, 1717-3T/G , 1717-1G/A
12	P574H, G576 A, 1812-1G/A
13	G622D, 2118del4, 2183A/G, del A2184
14a	W846X, 2789+5G/A, 2752-6T/C
14b	2789+5G/A
15	T908N , H939R , H949R , M952I, 3041-4A/G
16	I980 K, F994C, 3120+1G/A
17b	F1052V, H1054D, A1067T, R1070W
18	I1139V, D1152H
19	R1162X, K1177R, 3659delC
20	T1246I , D1270N, W1282X, Q1291R, 4005+1GG/A
21	N1303 K, N1303I , Q1313X, V1318A
22	Q1352X

Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont : delF508 (105 patients, soit 36% de la population), R117H (21 patients, soit 7%), D443Y (11 patients, soit 4%), G542X (9 patients, soit 3%), L206W (7 patients, soit 2%),

2789+5G/A (6 patients, soit 2%), R347H (5 patients, soit 2%), I980 K (4 patients, soit 1, 4%), R1070W (4 patients, soit 1, 4%) et N1303 K (3 patients, soit 1%).

Ces 70 mutations se décomposent en 47 mutations faux-sens, huit non-sens, deux délétions, et 13 mutations affectant l'épissage. La plupart des mutations identifiées sont localisées dans les exons correspondant à un des domaines hydrophiles de la protéine (NBF1), capable de se lier à l'ATP (exons 9 à 12) et au premier domaine transmembranaire (exons 3 à 7) [176].

❖ **Agénésie déférentielle unilatérale :** La mutation *V938G* du gène *CFTR* correspond à une substitution, au sein de l'exon 15, de la thymine en position 2945 par une guanine. Dans la littérature, cette mutation a été rapportée deux fois. Le premier patient, homozygote (*V938G/V938G*), présentait une symptomatologie respiratoire à type d'asthme chronique associé à une agénésie déférentielle unilatérale.

❖ **Agénésie déférentielle bilatérale :** Le second, patient hétérozygote composite (*V938G/174delA*), ne présentait aucune symptomatologie évocatrice de mucoviscidose, mais une agénésie déférentielle bilatérale isolée.

Compte tenu de la rareté des cas rapportés, il est encore difficile de corréler génotype et phénotype chez les sujets porteurs de cette mutation [177, 178].

B) Syndrome de Young :

Le syndrome de Young est caractérisé par l'association d'une azoospermie obstructive et d'infections respiratoires (sinusites et bronchites) récurrentes. La prévalence est inconnue mais le syndrome est très rare. La spermatogenèse est normale, et l'azoospermie résulte d'une obstruction de l'épididyme due à des sécrétions épaisses. La fonction respiratoire n'est généralement que peu affectée

mais des cas de bronchiectasie ont été rapportés. Le syndrome se transmet vraisemblablement sur le mode autosomique récessif, mais l'étiologie est inconnue. Bien que le syndrome de Young et la mucoviscidose présentent des similitudes, plusieurs études ont montré que le syndrome de Young n'est pas associé à des mutations du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) en cause dans la mucoviscidose. Les principaux diagnostics différentiels incluent la mucoviscidose et l'agénésie bilatérale congénitale des canaux déférents (voir ces termes), mais les glandes sudoripares et le pancréas ne sont pas affectés dans le syndrome de Young. La prise en charge comprend un traitement rapide des sinusites et des infections pulmonaires. Les différentes options de traitement de la fertilité incluent une vaso-épididymostomie et des injections intra cytoplasmiques de sperme (ICSI) [179].

III- les autres causes géniques :

1°Syndrome de Noonan :

Le syndrome de Noonan est caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques congénitales. La prévalence à la naissance varie entre 1/1 000 et 1/2 500 naissances vivantes. Les principaux traits du visage associés au syndrome de Noonan sont un hypertélorisme avec des fentes palpébrales anti mongoloïdes, un ptôsis, des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais. Les anomalies cardiovasculaires les plus souvent associées sont une sténose pulmonaire et une cardiomyopathie hypertrophique. Les patients présentent aussi un cou palmé court, une déformation de la cage thoracique, une déficience intellectuelle légère, **une cryptorchidie**, des difficultés d'alimentation durant la petite enfance, une tendance aux saignements et des dysplasies lymphatiques. Le

mode d'hérédité est autosomique dominant. Chez la moitié des malades environ, la maladie est provoquée par des mutations faux-sens du gène PTPN11 localisé sur le chromosome 12, résultant en un gain de fonction de la phosphotyrosine phosphatase SHP-2 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11). Récemment, des mutations d'autres gènes de la voie RAS MAPK (gènes KRAS, SOS1, et RAF1) ont été identifiées chez une petite proportion de patients atteints du syndrome de Noonan. Une analyse mutationnelle peut être réalisée à partir d'échantillons de sang et est recommandée devant toute suspicion de syndrome de Noonan.

Cependant, le diagnostic ne peut pas être exclu en cas de résultat négatif, car la sensibilité des tests permettant de rechercher l'ensemble des gènes connus ne permet de confirmer le diagnostic que chez moins de 75% des patients. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Turner, le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello, la neurofibromatose de type 1 (NF1) et le syndrome LEOPARD .

Le diagnostic prénatal peut être réalisé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse, si la mutation a été identifiée au préalable chez un membre de la famille. Cela étant, la complexité technique de cette analyse rend le diagnostic difficile sur un cas index dans le court laps de temps disponible au cours de la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire est également réalisable. Le diagnostic de syndrome de Noonan doit être envisagé chez tous les foetus présentant un polyhydramnios, des épanchements pleuraux, des œdèmes et une augmentation de la clarté nucale avec un caryotype normal [180].

2- La drépanocytose :

La drépanocytose est déterminée par des combinaisons de 2 allèles du gène bêta globine dont au moins 1 porte la mutation bêta 6 glu-val. En France, 3 formes génétiques prédominant bêta (s) bêta(S) 70% bêta (S) bêta (c) 25%, bêta (s) bêta (thal)%.

Si l'étude de l'hémoglobine Hb permet le diagnostic dès la vie fœtale, la maladie ne se manifeste pas avant que la substitution des gènes gamma par les gènes bêta ne se soit suffisamment produite (entre 3 et 9 mois de vie). Les drépanocytoses sont des maladies hémolytiques chroniques susceptibles de 3 types d'accidents aigus surajoutés, les anémies graves, les infections bactériennes graves et les accidents ischémiques dits vaso-occlusifs (AVO) secondaires aux conflits entre les petits vaisseaux et les globules rouges drépanocytaires. Cette maladie vaso-occlusive entraînerait des infarctissements de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des testicules, à l'origine de l'infertilité [180].

3- Bêta thalassémie :

La bêta thalassémie (BT) se caractérise par une diminution (bêta +) ou une absence (bêta 0) de synthèse de la chaîne protéique bêta globine de l'hémoglobine (Hb). La prévalence est inconnue mais l'incidence serait de 100 000 naissances/an pour les formes sévères.

Initialement décrites dans le bassin méditerranéen, les formes sévères de BT sont très répandues au Moyen-Orient, en Asie du Sud-est, Inde et Chine. Du fait des migrations de population, leur répartition devient plus globale. La France compte 350 à 400 patients.

Trois types de BT sont décrits:

1) *la BT mineure* ou hétérozygote, en règle asymptomatique.

2) *la BT majeure (BTM)* conséquence d'une forme homozygote: l'anémie microcytaire et hypochrome s'accompagne d'une splénomégalie et se révèle entre 6-24 mois. Ses mécanismes sont la dysérythropoïèse et l'hémolyse. Sa sévérité requiert des transfusions (TF) systématiques afin de maintenir, par un taux d'Hb > 90-100 g/l, une activité normale. La surcharge en fer liée aux TF de concentrés globulaires domine le pronostic vital (atteinte cardiaque) et la morbidité (atteintes endocriniennes et hépatiques).

3) *la BT intermédiaire* qui regroupe environ 10% des formes homozygotes et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite E-BT: l'anémie, de degré très variable, est moins sévère et de diagnostic plus tardif que dans la BTM. Les besoins en TF sont occasionnels ou absents. On observe hypersplénisme, lithiase biliaire, foyers d'hématopoïèse extra-médullaire, complications thrombotiques et surcharge en fer progressives.

Le diagnostic de BT repose sur l'analyse de l'Hb par électrophorèse ou HPLC. Dans la BTM, l'HbA est absente ou très diminuée et l'Hb F majoritaire. Dans la BT mineure l'Hb A2 est augmentée, le taux d'Hb le plus souvent normal avec pseudo polyglobulie microcytaire et hypochrome. La transmission est autosomique récessive et environ 200 mutations (bêta;0 ou bêta;+) ont été identifiées. Un conseil génétique est indiqué afin de caractériser la mutation, d'expliquer la prise en charge d'un enfant malade et l'éventuel diagnostic prénatal. Le traitement actuel de la BTM comporte deux volets:

1) **l'association au long cours des TF et de la chélation:** l'emploi parentéral précoce et régulier de déféroxamine (DFO) a amélioré la survie des patients au cours des 30 dernières années. L'introduction de chélateurs du fer

actifs par voie orale, le suivi de la surcharge en fer tissulaire par IRM permettront de nouveaux progrès, une observation prolongée étant requise pour évaluer un impact sur la morbi-mortalité. Le déférasirox a obtenu une AMM en 2006 comme médicament orphelin dans la BTM. La déféripone, qui semble très cardio-protectrice, a une AMM restreinte aux cas de contre-indication ou d'inadéquation de la DFO.

2) la greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif de la BTM, avec de très bons résultats chez l'enfant disposant d'un donneur HLA-identique intrafamilial [182].

4°Hémochromatose héréditaire :

Une maladie du métabolisme du fer, autosomique récessive, dont la fréquence est estimée à une sur 300. L'hypogonadisme survient tardivement dans l'évolution de la maladie, sauf dans l'hémochromatose juvénile et touche 10 à 100% des hommes selon les études, en moyenne 46%. Un dosage de la capacité de saturation de la transferrine supérieure à 55% permet d'évoquer le diagnostic [183] les troubles de la libido et de la fonction sexuelle représentent le motif de consultation principal des patients, souvent antérieur à l'infertilité. Il existe une disparition des érections matinales. Il est nécessaire d'évoquer une pathologie génétique qui se révèle à l'âge adulte, **c'est l'hémochromatose**. Cliniquement, il existe une pigmentation grisâtre de la peau, qui peut s'associer à des arthralgies, une hépatomégalie, voire une cardiopathie et un diabète. Elle est due à l'accumulation de fer au niveau des cellules gonadotropes.

5°Infertilité liée à un dysfonctionnement mitochondrial :

Une délétion commune de l'ADN mitochondrial (ADNmt) est la délétion 4977 pb ADNmt (délétant 7 gènes et 5 ARNt). Elle est retrouvée en plus grande proportion dans la fraction des spermatozoïdes les moins mobiles ainsi que chez les patients oligospermes et asthénospermes **[184]**.

Chapitre 5:
**Possibilités
Thérapeutiques**

Introduction :

Face à une infertilité d'origine masculine, l'objectif de la prise en charge est de traiter tous les facteurs de risque pour mettre le couple dans les meilleures conditions de procréation naturelle. En fonction de l'examen clinique, des données du spermogramme et des examens complémentaires, il est possible de définir des catégories de patients infertiles, à stratégies thérapeutiques communes.

Quelques infertilités masculines ont un traitement spécifique. Dans les autres cas, notamment les plus sévères, les progrès récents de l'assistance médicale à la procréation ont modifié le pronostic des infertilités masculines voire mixtes. La micromanipulation de gamètes permet de soustraire les spermatozoïdes aux conditions naturelles de sélection et de fécondation, et d'obtenir des grossesses cliniques dans les situations les plus complexes. Ces techniques exposent néanmoins la descendance à une transmission de désordres génétiques, dont ceux à l'origine de l'infertilité masculine. Ce risque souligne la nécessité d'une évaluation génétique des infertilités masculines les plus sévères, bilan devant guider l'urologue pour une prise en charge rapide du couple, en évitant les examens inutiles et les traitements médicaux ou chirurgicaux inefficaces [185].

I- Les causes potentiellement réversibles d'altération du spermogramme

Les causes potentiellement réversibles d'altération du spermogramme justifient une prise en charge spécifique, avec des résultats évaluables le plus souvent après 3 à 6 mois [186, 187]. **Nous rapportons ci-après quelques gestes curateurs :**

* La résection endoscopique des canaux éjaculateurs est précédée d'une injection de colorant (indigo carmin ou bleu de méthylène dilué) dans les canaux déférents au décours d'une ponction vésiculaire ou d'une déférentographie. La résection permet une reperméabilisation dans environ 70% des cas [188], au prix de complications essentiellement infectieuses.

* La vaso-vasostomie est indiquée après vasectomie ou blessure iatrogène chirurgicale, si la fertilité était normale avant la lésion différentielle et si les testicules sont normaux. Le geste doit être soigneusement discuté en cas de chirurgie inguinale et de vasectomie d'un même côté. Les taux de reperméabilisation peuvent atteindre 97%, mais la réussite de la reperméabilisation est inversement proportionnelle à la durée d'obstruction [189].

* Les anastomoses épидидymo-déférentielles sont préférentiellement termino-latérales, avec intussusception effectuée sous microscope [190, 191]. Après avoir repéré un tubule épидидymaire riche en spermatozoïdes que l'on préserve, il faut vérifier la perméabilité d'aval du déférent par vasographie ou injection de liquide sans pression. Les taux de reperméabilisation atteignent de 77 à 92%, [191] mais avec un risque de resténose à distance [192].

Le prélèvement de gamètes est réalisé sans reconstruction chirurgicale, dans les cas d'obstruction trop proximale, de facteur féminin d'infertilité nécessitant une AMP ou du choix du patient. En cas d'azoospermie obstructive, les chances de retrouver des spermatozoïdes testiculaires mobiles sont importantes [193]. La cryopréservation des spermatozoïdes prélevés en dehors du testicule est primordiale, mais diminue leur vitalité initiale d'environ 40 à 50% [194, 195].

*L'hypogonadisme hypogonadotrope sans hyperprolactinémie : est traité par gonadotrophines sous-cutanées (hCG associée pendant quelques mois à la FSH recombinante ou à l'*human menopausal gonadotropin* [hMG]).

La *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) sous-cutanée intermittente ou délivrée par pompe est réservée aux cas de déficit congénital ou d'échec des gonadotrophines. Les déficits isolés en LH ou en FSH se corrigent respectivement par hCG sous-cutané ou par hMG, voire FSH recombinante [196].

*Les formes cliniques graves d'hypothyroïdie : sont corrigées par les hormones thyroïdiennes. L'hyperplasie congénitale des surrénales nécessite un traitement continu par cortisol [196]. Les tumeurs surrénaliennes ou testiculaires sécrétrices d'androgènes ou d'œstrogènes sont traitées chirurgicalement. L'hyperprolactinémie doit conduire à l'arrêt des médicaments hyperprolactinémisants et au traitement conjoint d'une éventuelle hypothyroïdie. Les adénomes à prolactine sont traités neuro-chirurgicalement, ou médicalement par bromocriptine ou cabergoline [197].

II- L'azoospermie non obstructive (sécrétoire) :

L'azoospermie non obstructive (ou sécrétoire) est évoquée devant des testicules de petite taille avec des épидидymes non dilatés et une augmentation de la FSH. Malgré l'atteinte histologique, les biopsies testiculaires permettent, selon la technique, l'extraction de spermatozoïdes dans 36% à 72% des cas [195, 198].

Les chances d'extraction de spermatozoïdes à partir des biopsies testiculaires peuvent être évaluées à partir des valeurs plasmatiques de la FSH, de l'inhibine B et de la testostéronémie totale [199]. D'autre part, 9% des patients azoospermiques non obstructifs candidats à une ICSI sont porteurs d'une microdélétion d'AZF [200]. En cas de microdélétions d'AZFa, AZFb, d'AZF b et c, ou de délétions dépistées sur le caryotype en Yq, les chances d'extraction sont nulles. Si seul AZFc est délété, des spermatozoïdes sont retrouvés dans l'éjaculat dans 38% des cas ou peuvent être extraits des biopsies testiculaires dans 75% des cas [201].

Le nombre et la mobilité des spermatozoïdes de patients azoospermiques sécrétoires étant inférieurs à ceux des azoospermiques excrétoires et plus sensibles au cycle de congélation-décongélation [195]. L'extraction testiculaire est souvent concomitante au prélèvement ovocytaire, ou réalisée 2 voire 48 heures auparavant [202, 203]. Les biopsies testiculaires peuvent être microchirurgicales, après ouverture large du testicule, centrées sur des tubules blanc-jaune pleins et opaques, observés avec des optiques chirurgicales ou au microscope à fort grossissement ($\times 15-25$) (*micro-testicular sperm extraction*).

L'extraction en laboratoire de spermatozoïdes est alors statistiquement plus fréquente, plus rapide et quantitativement supérieure à celle de biopsie non microchirurgicale [198, 204, 205].

III- Aide médicale à la procréation(AMP) :

1°Indication :

- ⊙ Oligo-asthénospermie sévère (mobilité des spermatozoïdes < 5% et concentration < 2 10⁶ .
- ⊙ Anomalie morphologique des spermatozoïdes (téatospermie 4%)
- ⊙ Azoospermie obstructive nécessitant un prélèvement de spermatozoïdes.
- ⊙ Anéjaculation après échec d'électro-éjaculation.
- ⊙ Azoospermie sécrétoire dans certains cas [206, 207].

2°La législation française :

L'Agence de biomédecine, promulguée par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, régleme désormais le fonctionnement et l'organisation de l'équipe pluridisciplinaire participant à l'activité d'AMP (article L2142 du nouveau Code de santé publique [CSP]), l'utilisation de sperme congelé et le don de gamètes en vue d'un acte d'assistance médicale à la procréation (art. L1244 du CSP). Les réunions régulières de l'équipe clinico-biologique ont pour but de vérifier la motivation et l'information des couples, de discuter les indications, les protocoles de stimulation, le choix des techniques d'AMP. Les pièces exigées du couple avant le recours à l'AMP (art. L2141-2 du CSP) sont un justificatif du mariage ou d'une durée de vie commune d'au moins 2 ans. Les prélèvements chirurgicaux de gamètes ne peuvent être envisagés que sous la responsabilité d'un praticien agréé par l'Agence de biomédecine (art. L2141-2 du CSP).

Jusqu'à l'heure actuelle, il n'existe pas encore de législation concernant cette pratique au maroc

3° Les techniques de prélèvements des spermatozoïdes :

Le recueil chirurgical de spermatozoïdes suivi d'une ICSI a modifié radicalement la prise en charge des patients présentant une azoospermie.

⊙ **Au niveau épидидymaire**, deux techniques peuvent être appliquées : ponction transcutanée ou *Percutaneous epididymal sperm aspiration* (PESA), ou abord direct, ou *Microsurgical epididymal sperm aspiration* (MESA) sous contrôle microchirurgical attentif.

⊙ **Un prélèvement testiculaire** peut être obtenu par ponction transcutanée à l'aiguille au niveau des tubes séminifères ou *Testicular sperm aspiration* (TESA), ou par abord direct permettant une biopsie exérèse de pulpe testiculaire ou *Testicular sperm extraction* (TESE).

Les publications exposant les résultats des ICSI réalisées avec des spermatozoïdes chirurgicaux sont nombreuses, souvent critiquables en termes d'effectifs et difficilement interprétables : il est ainsi important de disposer des mêmes indicateurs (taux de fécondation, de clivage, grossesse) et des mêmes facteurs définissant la qualité du spermatozoïde utilisé : type d'azoospermie (Obstructive/Non Obstructive), voire de son étiologie si possible, source des spermatozoïdes injectés (testicule/épididyme) et état des spermatozoïdes (frais/congelés, mobile/immobile)[208].

4° Les différentes techniques de l'AMP :

* **Insémination artificielle avec sperme du conjoint** : L'insémination intra-utérine consiste à déposer des spermatozoïdes mobiles capotés dans le fond de la cavité utérine au cours de cycles stimulés et monitorés. Les inséminations intra cervicales et intra péritonéales sont moins utilisées.

Les spermatozoïdes, parfois recueillis dans les urines, proviennent d'un éjaculat naturel ou provoqué. L'inséminât doit contenir environ 500 000 à un million de spermatozoïdes mobiles après sélection, concentrés dans un volume de 0,2 à 0,3 ml. Ces inséminations sont indiquées dans les infertilités masculines d'origine balistique, les troubles de l'éjaculation, les oligozoospermies isolées, certaines infertilités immunologiques et stérilités inexplicables.

* **Fécondation in vitro** : Les infertilités masculines, immunologiques ou inexplicables peuvent bénéficier avec succès de la FIV. Les ovocytes sont mis en contact avec une préparation de 50 000 à 200 000 spermatozoïdes/ml, sélectionnés sur gradient de densité. Quarante-deux à 48 heures après l'insémination, deux voire trois embryons sont sélectionnés et transférés dans la cavité utérine, les embryons surnuméraires de bonne qualité pouvant être cryoconservés dans l'azote liquide dans l'attente d'un transfert ultérieur. Les chances de grossesse après transfert embryonnaire sont de l'ordre de 27% par embryon transféré dans les indications d'infertilité masculine isolée avec utilisation de sperme du conjoint [209].

* **Techniques de fécondation avec micromanipulation** : Ces micromanipulations sont réservées **aux infécondités masculines sévères** : azoospermies avec prélèvement chirurgical, oligo- et/ou astheno- et/ou tératozoospermie majeure, akinétoospermies d'étiologie précisée et auto-immunisations anti spermatozoïdes sévères. Elles permettent l'interaction ovocyte-spermatozoïde en supprimant les obstacles mécaniques que constituent la zone pellucide et la membrane plasmique ovocytaire pour l'ICSI.

Pour une ICSI, le spermatozoïde sélectionné et micro-injecté doit être de morphologie normale et vivant. En cas de dyskinésie flagellaire, le test hypo-osmotique permet de différencier les spermatozoïdes vivants des morts. L'ICSI avec spermatozoïdes éjaculés (88% en France en 2002) est réservée aux infertilités masculines sévères (moins de 500 000 spermatozoïdes/ml après sélection) et aux échecs de FIV classique. L'ICSI peut être réalisée avec des spermatozoïdes frais (2, 4%) ou congelés (6, 8%) prélevés au niveau différentiel, épидидymaire (obstruction distale des voies excrétrices ou dysfonctionnement éjaculatoire) voire testiculaire en cas d'azoospermie sécrétoire ou obstructive avec un obstacle très proximal. Ces prélèvements sont chirurgicaux ou percutanés.

L'ICSI est majoritairement utilisée en France, et les indications masculines isolées ou non représentent environ 70% des indications d'ICSI en 2002[209]. Les taux de grossesse clinique sont de l'ordre de 25% par transfert dans les infertilités masculines avec sperme de conjoint, sensiblement identique à la FIV conventionnelle pour stérilité tubaire isolée [209]. Cette technique a transformé le pronostic des azoospermies sécrétoires.

5°ICSI et les anomalies génétiques :

Dans 24% des cas d'infertilité masculine, le bilan permettra de détecter une cause génétique : anomalie chromosomique (1, 9 à 12%), micro délétion du bras long du chromosome Y (8, 2%) [210] et mutation du gène CFTR (2%) [211].

En cas d'azoospermie, plus de 90% des anomalies intéressent les chromosomes sexuels [212]. Le syndrome de Klinefelter en mosaïque (46XY/XXY) ou homogène (47, XXY) est le plus fréquent (11% des azoospermies) [213]. La recherche de microdélétions du chromosome Y est

indiquée en cas d'infertilité masculine non obstructive, à FSH élevée ou non [214] : elle s'avère positive dans 10 à 15% des azoospermies, 5 à 10% des oligospermies sévères (moins d'un million de spermatozoïdes/ml). Outre un intérêt étiologique, elle présente un intérêt pronostique, permettant d'éviter une biopsie testiculaire inutile. La localisation, mais plus encore l'étendue de la délétion, permettraient de mieux estimer les chances de trouver des spermatozoïdes testiculaires : environ 50% lors de délétion en AZFc, minimales si délétion très restreinte en AZFb, nulle en cas de délétion en AZFa [215, 216]. La détection des microdélétions pourrait enfin avoir un intérêt pronostique dans le résultat de l'AMP elle-même. Les taux de fécondation ainsi que la qualité des embryons obtenus chez des hommes porteurs d'une microdélétion en AZFc seraient diminués ; toutefois, ceci reste très controversé [217]. La recherche des microdélétions permet enfin d'optimiser le conseil génétique avant une ICSI. La possibilité de transmission d'une délétion d'un père à son fils a été largement documentée. La mise en évidence de mosaïques 45, X/46, Xdel(Y) chez des patients infertiles microdélétés pour le chromosome Y, suggère une instabilité de ce chromosome Y anormal qui pourrait conduire à la naissance d'enfants présentant un syndrome de Turner ou une ambiguïté sexuelle. Le praticien se doit également d'informer le couple du risque de transmission de stérilité en cas de garçon conçu par ICSI ; ce risque, encore mal connu, pourrait varier d'une hypofertilité modérée à une infertilité totale [218, 219].

Chez Quatre-vingt pour cent des patients atteints d'une absence bilatérale congénitale des canaux déférents (ABCD) sont porteurs des mutations du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Cette

pathologie représente 1 à 2% des infertilités masculines et jusqu'à 25% des azoospermies excrétoires [220].

Via l'ICSI, et en raison et de la fréquence élevée de porteurs hétérozygotes dans la population générale (1/25 chez les caucasiens), il existe un risque réel pour ces couples de transmettre la mucoviscidose à l'enfant à naître, motivant un génotypage complet du patient, complété, si nécessaire, par une recherche de 20 à 30 mutations parmi les plus sévères chez la conjointe.

Le recours à l'ICSI avec spermatozoïdes chirurgicaux implique donc un conseil génétique expliquant les risques inhérents liés à la technique, les risques de récurrence de la maladie, voire de la survenue de maladies plus graves. Selon la situation, un diagnostic prénatal, voire un diagnostic préimplantatoire pourra être discuté [213].

6° Selon l'origine du spermatozoïde injecté :

*** AMP et sperme testiculaire**

Les taux de succès du recueil de spermatozoïdes par biopsie testiculaire varient selon l'histologie : au cours de l'aplasie germinale complète (de l'ordre de 19%), arrêt complet de la maturation (de l'ordre de 48%) et sclérose tubaire (de l'ordre de 40%) [221]AO versus ANO tableau 11: le pourcentage d'ovocytes fécondés en ICSI avec spermatozoïdes testiculaires est significativement plus important dans le groupe des AO. Pour certains, le type d'azoospermie n'a pas d'impact sur les taux de grossesses [222, 223, 224, 225] .Pour d'autres, il existe une différence significative, en faveur de l'AI [226, 227].

Tableau 11 : Résultats des TESE ICSI selon l'origine obstructive ou non obstructive de l'azoospermie.[222, 223, 224, 225, 227, 228]

	Azoospermie non obstructive (ANO)		Azoospermie obstructive (AO)	
	Taux de fécondation (%)	Taux de grossesse (%)	Taux de fécondation (%)	Taux de grossesse (%)
n = 241 (135 AO, 106 ANO) Mansour et al., [226]	39^a	11, 3^a	56, 0^a	30, 4^a
n = 99 (16 AO, 83 ANO) Palermo et al., [222]	57, 0^a	49, 1	80, 5^a	57, 1
n = 193 (139 AO, 54 ANO) De Croo et al., [223]	67, 8^a	36, 7	74, 5^a	36, 8
n = 911 (605 AO, 306 ANO) Vernaev et al., [227]	48, 5^a	15, 4^a	59, 7^a	24, 0^a
n = 90 (48 AO, 42 ANO) Ghanem et al., [224]	54, 2^a	23, 1	65, 5^a	25
n = 35 (18 AO, 17 ANO) Kanto et al.[228]	33, 2	34, 2	30, 0	32, 8
n = 213 (140 AO, 73 ANO) Ishikawa et al.[225]	57, 6^a	30, 9	63, 0^a	29, 0

Une étude récente ne retrouve aucune différence significative en termes de taux de fécondation ou de grossesse en fonction du type d'azoospermie : cependant, il faut souligner le faible effectif de cette série ($n = 35$) [228].

* AMP et sperme épидидymaire

Dès 1999, Palermo et al. ont observé des taux de fécondation et de grossesse après ICSI avec spermatozoïdes épидидymaires comparables à ceux obtenus avec le sperme éjaculé, et ce, indépendamment de l'étiologie de l'obstruction, qu'elle soit associée à une anomalie congénitale ou acquise [222].

En analysant les issues des ICSI réalisées pour AO selon l'origine du spermatozoïde, Dozortsev et al. (2006) ont noté un taux de fécondation significativement plus élevé en cas d'ICSI avec spermatozoïdes épидидymaires (77, 2% vs 67, 5% ; $p = 0, 005$). Cependant, le taux d'implantation était significativement plus important en cas d'ICSI avec spermatozoïdes testiculaires ($p = 0, 0079$), avec un taux de grossesse évolutive plus élevé (51, 3% vs 42, 4%) et un taux de fausses couches moindre (25% vs 34, 7%) [229]. Buffat et al. (2006) ne retrouvent aucune différence significative en termes de taux de fécondation et de grossesses selon l'origine épидидymaire ou testiculaire du spermatozoïde injecté en cas d'AO : en revanche, le taux de fausses couches était significativement supérieur en cas de spermatozoïdes testiculaires (35, 7% vs 12, 5% ; $p < 0, 05$) [230].

* Selon l'état du spermatozoïde : spermatozoïdes frais/congelés, mobiles / immobiles

La biopsie testiculaire asynchrone, préalable à la tentative d'ICSI, permet d'éviter une stimulation et une ponction ovocytaire inutiles en cas de biopsie

négative. De plus, à partir d'un seul prélèvement chirurgical, il est possible de congeler un nombre important de spermatozoïdes dans plusieurs paillettes permettant de réaliser plusieurs ICSI. Ceci évite des biopsies itératives à risques de complications, notamment chez les sujets présentant une azoospermie sécrétoire [231].

Selon certains auteurs, l'utilisation de spermatozoïdes testiculaires cryoconservés serait préjudiciable et conduirait à des taux de fécondation, de clivage, d'implantation embryonnaire et de grossesses évolutives plus faibles. **Néri et al. (2008)**, ont comparé les taux de fécondation et de grossesses obtenus en utilisant des spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires, frais ou congelés. Si la congélation des spermatozoïdes épидидymaires altère leur mobilité ($p < 0,0001$), les taux de fécondation restent comparables ; cependant, les taux de grossesses sont significativement plus importants avec des spermatozoïdes frais ($p = 0,001$). Quant aux ICSI réalisées avec spermatozoïdes testiculaires, les taux de fécondation ($p = 0,001$) et les taux de grossesses ($p = 0,05$) étaient abaissés quand des spermatozoïdes congelés étaient utilisés [232].

Pour **Konc et al. (2008)**, les taux de fécondation après ICSI avec spermatozoïdes frais/mobiles (68%), frais/immobiles (60%), congelés/immobiles (75%) et frais/immobiles (65%) sont comparables. Les taux de clivage sont eux significativement plus importants pour les ovocytes injectés par des spermatozoïdes frais versus congelés ($p < 0,01$). Aucune différence significative n'a été retrouvée en comparant spermatozoïdes mobiles/immobiles (81 vs 76%). Les taux d'implantation étaient comparables, respectivement de l'ordre de 14, 9, 7 et 8%. La congélation de spermatozoïdes testiculaires ne

semble pas nuire aux taux de fécondation et d'implantation sur cette étude dont l'effectif réduit requiert des investigations complémentaires [233].

7°AMP et maladie d'empreinte :

*Définitions :

Le processus épigénétique modifie l'expression et donc la fonction de l'ADN, mais pas sa séquence (information génétique). La méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones sont les principales expressions de l'épigénèse. Il s'agit plus précisément de la méthylation des cytosines présentes dans les dinucléotides CpG. Cette modification épigénétique concerne approximativement 5% des cytosines du génome des mammifères et peut être transmise à l'enfant.

L'empreinte se définit comme la méthylation différentielle et donc l'expression différentielle, de l'allèle paternel ou maternel d'un autosome : **l'allèle méthylé** est en effet inactivé et silencieux. Environ 0,1 à 1% des gènes (moins d'une centaine) sont soumis à empreinte. Il s'agit de gènes extrêmement importants car le processus d'empreinte est impliqué, entre autres, dans la prolifération cellulaire, le développement embryonnaire puis foetal et dans le développement placentaire [234].

L'empreinte participe au contrôle de l'homéostasie cellulaire et joue ainsi un rôle dans la régulation du poids. Elle a été associée à différentes pathologies, dont certaines anomalies congénitales, la survenue de certains cancers ou maladies métaboliques chroniques (diabète, pathologies cardiaques et neurologiques).

Il existe un cycle de l’empreinte. L’empreinte est établie (méthylation primaire) dans la lignée germinale lors de la gamétogenèse, à des stades différents selon le sexe : tôt chez le garçon (stade de spermatogonies/spermatocytes, *Dnmt3L*), plus tardivement chez la fille (ovocytes : follicule en croissance, début au stade diplotène prophase I et complet en MII, *isoforme ovocytaire, Dnmt1o*). L’établissement de l’empreinte dans l’ovocyte s’étend ainsi sur une période très longue, selon un schéma complexe et délicat : l’ovocyte apparaît donc plus vulnérable à des anomalies de la mise en place de l’empreinte. La méthylation différentielle est effacée au début de l’embryogenèse, lors de la formation des cellules germinales primordiales. **Cette méthylation différentielle** doit impérativement être maintenue au moment de la fécondation, de l’implantation puis lors du développement embryonnaire et fœtal. Ainsi, la lignée germinale de la génération précédente décide quel allèle sera exprimé dans la génération suivante.

*Épigenèse et AMP :

De nombreuses publications, en Angleterre, en Australie, aux États-Unis, mais aussi en France, ont récemment décrit une surexpression de pathologies liées à l’empreinte chez des enfants conçus en AMP (par rapport à une population générale), lors d’une fécondation in vitro, mais aussi lors d’insémination artificielle [235]. Il s’agissait principalement d’enfants conçus en AMP présentant un syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)[236, 237, 238], un syndrome d’Angelman (AS)[239, 240], un syndrome de Silver-Russel [241, 242, 243] et de neuroblastome [244, 245].

D'autres études se veulent rassurantes. L'étude de Lidegaard et al., portant sur un registre danois de 6052 enfants nés après AMP (FIV ou ICSI), n'a relevé aucune augmentation des maladies d'empreinte par rapport aux enfants conçus naturellement [246]. De même, l'étude de Bowdin et al, portant sur 2492 enfants nés après AMP, conclut à un risque très bas de survenue de **maladie d'empreinte** chez ces enfants (< 1%)[247].

Ces publications ont toutefois suscité un certain émoi et une réflexion sur les pratiques en AMP [248]. L'analyse des différents cas n'a pas permis d'identifier de façon formelle de facteur particulier : type de stimulation, technique utilisée, origine des spermatozoïdes. Le mécanisme génétique commun aux différentes observations est celui d'une perte d'empreinte sporadique avec hypométhylation de l'ADN : ce mécanisme est pourtant rare dans le cas de BWS (< 50%, 1/40 000) et rarissime dans le cas du AS (< 5%, 1/300 000).

Toutefois, la rareté des maladies liées à l'empreinte dans la population générale (1/13 000 pour le BWS, 1/15 000 pour AS) rend difficile l'analyse des données (une étude prospective sur plusieurs centaines de milliers de naissances seraient nécessaires) et ne permet pas de conclure quant à la responsabilité du terrain (cause de l'infertilité) ou d'une technique particulière d'AMP (ovogenèse et stimulation ovarienne, maturation in vitro, FIV, ICSI...) [249].

* **Défaut d'empreinte et altération de spermatogenèse :**

Des études récentes semblent « disculper » en partie les techniques d'AMP, en objectivant une association entre altération de la spermatogenèse et anomalies de l'empreinte [250, 251, 252]. De fait, une association entre anomalies de la

méthylation de gènes soumis à empreinte paternelle (H19) et troubles sévères, mais aussi modérés de la spermatogenèse, a pu être démontrée [251, 253, 254].

En 2007, Kobayashi retrouve une anomalie de l'empreinte dans les spermatozoïdes éjaculés d'environ un quart des hommes infertiles. L'étude de l'empreinte génomique en cas de troubles sévères de la spermatogenèse révèle ainsi un **défaut de méthylation de novo** (défaut d'empreinte paternelle) pour H19, attribué à une Dnmt défectueuse : dans ce cas, il existerait un risque potentiel de transmission du défaut d'empreinte paternelle, soit spontanément, soit après FIV avec ICSI [253] En 2009, Kobayashi le prouve, avec l'analyse de 78 produits de fausses couches obtenus après AMP et du sperme correspondant pour sept gènes soumis à empreinte. Sur les 17 produits de fausses couches porteurs d'une anomalie de méthylation de l'ADN (21, 8%), dans sept cas, la même erreur était détectée dans les cellules du conceptus et dans les cellules germinales paternelles correspondantes, confirmant là l'hypothèse d'une transmission directe de l'anomalie d'empreinte (**hypométhylation**) du spermatozoïde vers le conceptus [252].

L'utilisation de spermatozoïdes matures, épидидymaires ou testiculaires, soulève également certaines interrogations. Bien que l'empreinte soit établie tôt pendant la spermatogenèse, certains programmes épигénétiques surviennent dans l'épididyme : ainsi, certains gènes impliqués dans la spermatogenèse sont déméthylés dans le sperme testiculaire, mais hyperméthylés dans le sperme éjaculé. À ce jour, aucune étude n'a démontré de différence entre enfants conçus par ICSI avec sperme éjaculé, épидидymaire ou testiculaire [255].

8°Qualité du conceptus :

Les publications évaluant la qualité du conceptus après ICSI réalisées avec des spermatozoïdes chirurgicaux sont rares, souvent critiquables en termes d'effectifs et difficilement interprétables. L'un des principaux biais est la définition de la malformation et sa classification (mineure ou majeure). L'autre écueil est l'association entre la malformation présente et la définition précise de la technique employée, de son indication/étiologie ou de l'origine/état du spermatozoïde injecté.

Concernant les données périnatales, il existe un consensus sur l'augmentation des risques de **prématurité**, **d'hypotrophie** et de **mortalité périnatale** ; même après prise en compte des facteurs maternels et des grossesses multiples ou non, après FIV ou ICSI.

Les risques de malformations spécifiques à la technique ICSI peuvent être liés :

- ⊙ Au terrain à l'origine de l'infertilité masculine (anomalies chromosomiques, constitutionnelles et/ou germinales, microdélétions du chromosome Y...).
- ⊙ À la technique utilisée (sélection opérateur-dépendante du spermatozoïde fécondant, perturbation du fuseau méiotique, risque d'introduction de matériel étranger, risque infectieux...).
- ⊙ À la qualité du spermatozoïde injecté (immaturité, maladie d'empreinte) [256].

Dans les séries publiées, les taux de malformations congénitales majeures estimés des enfants conçus par FIV et ICSI (en moyenne 5% [3, 7–6, 2] ou

uniquement par ICSI [en moyenne 5, 9% (3, 7–8, 7)], étaient significativement supérieurs à celui des enfants conçus naturellement (en moyenne 3, 6% [2–6, 1]). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les enfants issus de FIV ou d'ICSI [257, 258, 259, 260, 261, 262, 263]. Peu de séries publiées ont étudié l'évolution des grossesses obtenues avec des spermatozoïdes provenant du testicule et de l'épididyme, tant en ce qui concerne la grossesse elle-même que l'état de santé des enfants qui en sont issus, à leur naissance ou au-delà.

* **L'étude de Wennerholm et al. (2000)** a fait le suivi de 1139 enfants issus de 937 cycles d'ICSI réalisées avec des spermatozoïdes éjaculés (oligospermie modérée ou sévère), épидидymaires ou testiculaires. Quarante-sept enfants présentaient des malformations (7, 3%) dont 40 étaient qualifiées de mineures. Les taux de malformation étaient comparables entre les différents sous-groupes. Il est à noter que la seule malformation qui semble être spécifique à l'ICSI était l'hypospadias (sept cas), ce qui peut être lié selon les auteurs à l'hypofertilité paternelle [264].

* **Vernaève et al. (2003)** ont comparé le suivi clinique de 257 enfants issus d'ICSI pratiquées avec des spermatozoïdes testiculaires de patients présentant une ANO (61) ou obstructive (196). L'auteur rapporte un pourcentage d'anomalies majeures (essentiellement des malformations urogénitales) de 4 et de 3%, respectivement, et d'anomalies mineures de 2 et 4% respectivement [265].

* **Dans la série de Fedder et al. (2007)** portant sur 412 enfants nés après ICSI avec spermatozoïdes testiculaires et épидидymaires, 14 (3, 4%) malformations majeures ont été rapportées. Neuf malformations majeures ont

été observées chez les enfants de sexe masculin ($n = 187$ cas), essentiellement des malformations cardiaques et urogénitales avec trois enfants présentant un hypospadias. Cinq malformations majeures ont été notées chez les enfants de sexe féminin incluant une absence de la glande thyroïde et des malformations des membres inférieurs. À noter que dans cette étude, il a été remarqué un sex-ratio de 45, 4% en défaveur des garçons [266].

* **L'étude FIVNAT n° 47** : a montré que le taux d'anomalies génétiques après ICSI avec prélèvement testiculaire (19, 5%), était significativement augmenté comparativement à l'ICSI avec spermatozoïdes éjaculés (6%) ou épидидymaires (10, 85%) et à la FIV (5, 5%) [267].

* **Platteau et Al. (2004)** : ont comparé les fréquences d'aneuploïdie de 324 embryons issus d'ICSI avec spermatozoïdes testiculaires pratiquées pour des patients présentant une AO ($n = 121$) ou non obstructive ($n = 203$). La fréquence d'aneuploïdie embryonnaire n'était pas significativement différente entre les deux populations testées. Cependant, un pourcentage d'embryons anormaux significativement plus important était observé dans le groupe OA versus le groupe témoin [268].

* **L'étude de Bettio et Al. (2008)** : a permis l'analyse cytogénétique de 277 produits de fausses couches survenues lors du premier trimestre de grossesse (6–12 semaines) chez des couples infertiles. Cent trente-trois provenaient de couples infertiles ayant bénéficié d'une AMP et 144 de couples infertiles, mais ayant naturellement obtenu une grossesse. Le groupe « AMP » n'a pas montré un risque plus élevé d'anomalies chromosomiques : au contraire, 84 caryotypes anormaux ont été observés après AMP (63, 2%) versus 103 (71, 5%) après grossesse naturelle, différence cependant non significative ($p = 0, 13$).

Il n'existe aucune différence en termes de taux d'aneuploïdie entre les groupes FIV et ICSI (54, 5% versus 61, 5%, $p = 0, 5$). Dix produits de FCS après TESE-ICSI ont été analysés dans cette étude : 80% d'anomalies chromosomiques ont été notées, un taux supérieur à celui du groupe ICSI ($p = 0, 25$). Il est intéressant de souligner que dans ce même groupe TESE-ICSI, des taux de 50% de triploïdies et de tétraploïdies ont été notés, ce taux n'excédant pas 17, 5% dans les autres groupes [269].

Enfin, l'ICSI étant principalement indiquée pour les infertilités masculines, avec altération souvent sévère de la spermatogenèse et parfois associées à des anomalies chromosomiques ou géniques, il semblerait pertinent de savoir si les garçons conçus par ce type d'AMP peuvent hériter de leur père une fonction testiculaire altérée. Peu d'études ont été publiées sur ce sujet, les premiers garçons issus d'ICSI n'ayant que récemment atteint l'âge de la puberté.

*Mau Kai et al. (2009) ont étudié, chez 1182 garçons conçus naturellement ou après FIV ou ICSI, la taille du pénis ainsi que le profil hormonal (taux de testostérone, rapport LH/testostérone, FSH et inhibine B), trois mois après leur naissance. La taille du pénis chez les garçons conçus après FIV (3, 5 cm, $p < 0, 001$) ou ICSI (3, 5 cm, $p < 0, 05$), était significativement inférieure à la taille du pénis des garçons conçus naturellement (3, 9 cm). De plus, les taux de testostérone étaient significativement plus bas et le rapport LH/testostérone significativement plus élevé chez les garçons issus d'ICSI comparés à ceux conçus naturellement. Il est intéressant de noter que ces mêmes paramètres (taille du pénis et bilan hormonal) étaient comparables chez les enfants issus de FIV, d'indication principalement féminine et ceux conçus naturellement [270]

IV- Conseil génétique

En court-circuitant les barrières de sélection naturelle, l'ICSI rend possible la transmission de facteurs génétiques d'infertilité et d'autres handicaps qui peuvent leur être liés directement et indirectement, avec un risque éventuel pour la descendance. Le bilan génétique préalable est donc primordial, à partir de l'affection du patient, mais également en établissant un arbre généalogique. Il oriente, en fonction des situations, vers un diagnostic prénatal (amniocentèse, biopsies de trophoblastes), un diagnostic préimplantatoire (anomalies caryotypiques) ou au renoncement à l'ICSI avec le sperme du conjoint. La décision repose sur les données du caryotype, de l'étude des microdélétions du chromosome Y, de la pathologie génétique causale ou d'une mutation du gène CFTR de l'homme. L'étude en biologie moléculaire du gène CFTR de la conjointe prend dans ce contexte toute son importance pour le risque de mucoviscidose pour la descendance. L'absence d'anomalies sur ces différents examens ne signifie pas qu'il n'existe aucune cause génétique d'infertilité masculine, ni risque pour sa descendance [271].

V- AMP avec un gamète extérieur au couple :

Cette technique n'est pas pratiquée au Maroc. Dans notre société musulmane, seules les techniques d'AMP au sein du même couple marié avec les gamètes parentaux sont autorisées.

1° Insémination avec donneur :

Elle est utilisée dans les cas de stérilité masculine. Le sperme provient d'un donneur. Le don est anonyme et gratuit. Le donneur doit être âgé de moins de 45 ans, avoir au moins un enfant et l'accord de sa compagne. Elle doit être

pratiquée dans un centre agréé. Elle représente environ 1 000 naissances par ans en France. L'ICSI a réduit de moitié ses indications [272].

2° Don d'embryon : aucun lien biologique avec les parents :

La loi de bioéthique autorise désormais le don des embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental à un autre couple. Cette AMP très récente concerne les cas de double stérilité homme-femme, et nécessite l'accord du couple donneur et du couple receveur.

Les tentatives de se représenter ce mode de procréation comme une adoption anténatale ne sont pas tout à fait satisfaisantes. Il existe des différences importantes : la grossesse et l'accouchement créent un authentique lien entre les parents et l'enfant. D'autre part, l'enfant n'a pas connu, même brièvement, d'autres parents, il n'existe pas d'histoire commune ni de vécu d'abandon. Cependant, elle s'en rapproche, car il existe malgré tout un autre couple détenteur de la filiation génétique. L'enfant à naître sera issu d'un double désir, celui du couple donneur qui a lui aussi connu des difficultés de procréation et celui du couple receveur. Cette technique débutante ne concerne actuellement qu'un tout petit nombre d'enfants (moins d'une dizaine en France). Curieusement, le double don de gamètes n'est pas autorisé en France et le recours à une mère porteuse (grossesse pour autrui) est formellement et légalement interdit [272].

Conclusion :

L'avènement de l'ICSI et son application aux spermatozoïdes recueillis par voie chirurgicale a modifié la prise en charge des couples présentant une azoospermie, leur permettant l'accès à une AMP autologue, avec leurs propres gamètes, avec des résultats satisfaisants.

Dès le début du développement des techniques d'AMP, des interrogations concernant l'innocuité des techniques et la santé des enfants nés de ces pratiques se sont posées. Ces interrogations sont encore plus vives lorsque l'ICSI est pratiquée avec des spermatozoïdes chirurgicaux. Les données de la littérature, souvent critiquables, sont cependant à ce jour, plutôt rassurantes, comme le montre la très récente publication de Woldringh et al [273].

Toutefois, il existe un consensus sur la nécessité d'études de suivi des enfants conçus après ICSI avec spermatozoïdes épидидymaires et testiculaires : il importe de poursuivre le recueil d'informations les plus précises sur l'état de santé des enfants à la naissance, mais un suivi tout au long de la croissance et jusqu'à la puberté pourrait s'avérer nécessaire pour évaluer un impact sur le développement (cardiovasculaire, osseux, neurologique) à long terme et sur la fertilité des enfants ainsi conçus.

PARTIE PRATIQUE

I- Matériel et méthodes :

A) Echantillon d'hommes infertiles :

Notre étude consiste à une analyse des résultats du caryotype d'hommes infertiles, vus au laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, sur une période allant de 1985 à 2006. Nous avons retenu dans cette étude, trois types de patients infertiles âgés de 1ç à 55 ans :

- ✧ Les hommes consultant dans le cadre d'une infertilité du couple.
- ✧ Les hommes adressés pour le bilan d'une azoospermie.
- ✧ Les hommes consultant pour un autre motif mais dont le spermogramme révèle une azoospermie totale. Nous avons donc exclu :
- ✧ Tous les hommes de plus de 55 ans, chez qui on retrouve très souvent un contexte pathologique lourd, donc nous ne pouvons pas affirmer que l'infertilité n'était pas secondaire à un autre trouble.
- ✧ Les patients de moins de 19 ans adressés dans le cadre d'un trouble pubertaire.

Ainsi, selon ces critères d'inclusion, notre population compte 85 patients au total :

- ✧ 29 adressés pour bilan d'infertilité (stérilité du couple, azoospermie)
- ✧ 56 adressés pour un autre motif mais dont le spermogramme objective une azoospermie totale.

Tableau 12 : Répartition des patients par motifs de consultation

Motif de consultation	Effectif
Infertilité du couple	12
Azoospermie	17
Hypogonadisme	15
Syndrome de klinefelter clinique	27
Ambigüité sexuelle	3
Hypospadias	3
Atrophie testiculaire	3
Micro pénis	2
Gynécomastie	1
Ectopie testiculaire	1
Impubérisme	1
Effectif total	85

B) Méthodes :

L'exploration génétique des patients consiste comporte le caryotype sanguin.

Le caryotype est réalisé sur des lymphocytes sanguins, dont la division est stimulée par addition d'un agent mitotique (phytohémaglutinine) dans le milieu de culture. Deux heures avant la fin de la culture – qui dure 72 heures – les cellules sont bloquées en mitose, à l'aide d'un poison du fuseau, (la colchicine), au stade métaphasique. Les cellules sont soumises avant à un choc hypotonique favorisant l'éclatement des noyaux. Après fixation sur lame et coloration (GIEMSA) les chromosomes peuvent être comptés. Le marquage se fait par incubation enzymatique destinée à faire apparaitre une succession de bandes

claires et sombres spécifiques de chaque paire chromosomique (bandes G), et permettent de déceler d'éventuels remaniements de structure.

40 mitoses sont en général étudiées pour chaque patient, parfois plus qu'on suspecte une mosaïque, 10 à 15 sont photographiées.

Nos avons procédé à une étude des registres de service depuis 1985 à aujourd'hui, ces registres apportent les informations suivantes : le numéro du dossier, la date de consultation, le service d'origine, le nom du patient, l'âge, le motif de consultation, les renseignements cliniques et biologiques, le résultat du caryotype, et les coordonnées du patient (dans quelques cas).

II- Les résultats:

A) Récapitulatif des observations cliniques et résultats du caryotype :

Les motifs de consultation, les renseignements cliniques et les résultats du caryotype sont présentés dans le tableau 13.

Malheureusement nous ne disposons que de très peu de renseignements cliniques et biologiques. les patients sont adressés par les services d'origine avec un simple bon ne précisant que très peu de renseignement cliniques et un simple résumé des explorations biologiques. Nous n'avons donc pas eu des informations qui auraient peut être d'un grand intérêt dans cette étude, à savoir :

- ✿ Les antécédents personnels (pouvant révéler des facteurs de risque de l'infertilité).
- ✿ Les antécédents familiaux (pouvant révéler des cas similaires dans la famille).
- ✿ Les détails de l'examen clinique.
- ✿ Les valeurs de la testostéronémies, FSH, LH.

Tableau 13 : Récapitulatif des renseignements cliniques et biologiques et résultats du caryotype chez tous nos patients

Numéro du dossier	âge	Motif de consultation	Autres renseignements cliniques	Biologie			Résultat Du caryotype
				Spermogramme	testostérone	FSH, LH	
A 723	?	Stérilité du couple					46, XY
A 546	40	Stérilité du couple					46, XY
G 900	37	Stérilité du couple	Stérilité primaire				46, XY
G 881	40	Stérilité du couple	Stérilité primaire				46, XY
G 1083	33	Stérilité du couple	Atrophie testiculaire	AT			47, XXY
G 808	44	Stérilité du couple	Stérilité primaire	OAS			46, XY
A 522	29	Stérilité du couple					46, XY
A 189	37	Stérilité du couple					46, XY
A 85	48	Stérilité du couple					46, XY
G 877	?	Stérilité du couple					46, XY
G 444	28	Stérilité du couple					46, XY
G 1006	48	Stérilité du couple					46, XY
A 626	38	Azoospermie		AT			46, XY
A 416	41	Azoospermie		AT			46, XY
A 360	50	Azoospermie		AT			46, XY
A 238	30	Azoospermie		AT			46, XY
A 81	24	Azoospermie		AT			47, XXY
G 1103	42	Azoospermie		AT			46, XY
G 1097	48	Azoospermie	Hypoplasie testiculaire	AT			46, XY
G 786	30	Azoospermie		AT			46, XY
G 769	32	Azoospermie		AT			46, XY
G 766	40	Azoospermie		AT			46, XY
G 320	32	Azoospermie		AT			46, XY
G 1037	34	Azoospermie	Dysgénésie gonadique	AT			46, XY
G 1027	32	Azoospermie		AT			46, XY
G 1021	35	Azoospermie		AT			46, XY
G 1016	44	Azoospermie		AT			46, XY
G 966	32	Azoospermie		AT			47, XXY
G 961	19	Azoospermie		AT			47, XXY

Numéro du dossier	âge	Motif de consultation	Autres renseignements cliniques	Biologie			Résultat Du carytype
				Spermogramme	testostérone	FSH, LH	
A 716	27	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
A 639	19	Hypogonadisme		AT		N	46, XY
A 665	24	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
A 167	25	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
A 113	19	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
A 71	30	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
A 65	19	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY/47, XXY
G 760	21	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY/47, XXY
G 590	41	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
G 423	27	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
G 262	?	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
G 221	24	Hypogonadisme	Grande taille	AT	F	N	47, XXY
G 213	20	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
G 159	30	Hypogonadisme		AT	F	N	46, XY
G 982	29	Hypogonadisme		AT	F	N	47, XXY
A 720	37	Sd de klinefeler		AT			46, XY/47, XXY
A 701	25	Sd de klinefeler		AT			46, XY
A 285	21	Sd de klinefeler		AT			46, XY
A 10	36	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 899	32	Sd de klinefeler		AT			47, XXY
G 797	28	Sd de klinefeler		AT			47, XXY
G 693	26	Sd de klinefeler		AT			47, XXY
G 638	40	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 637	26	Sd de klinefeler		AT			47, XXY
G 587	26	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 542	28	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 541	37	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 504	23	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 505	27	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 477	21	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 462	38	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 459	22	Sd de klinefeler		AT			47, XXY

Numéro du dossier	âge	Motif de consultation	Autres renseignements cliniques	Biologie			Résultat Du caryotype
				Spermogramme	testostérone	FSH, LH	
G 409	22	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 385	25	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 384	29	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 303	22	Sd de klinefeler		AT			47, XXY
G 267	?	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 1089	?	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 1075	23	Sd de klinefeler		AT			47, XXY
G 1022	26	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 1019	27	Sd de klinefeler		AT			46, XY
G 1017	19	Sd de klinefeler		AT			46, XY
A 704	40	Ambiguïté sexuelle	Phénotype masculin	AT	F	N	46, XX
A 155	19	Ambiguïté sexuelle	Micropénis	AT			46, XY
A 208	40	Ambiguïté sexuelle	Phénotype masculin	AT			46, XY
G 620	35	Gynécomastie		AT			45, XY t(Dq Dq)
A 488	21	Impubérisme		AT			47, XXY
A 352	37	Hypospadias		AT			46, X(Y q-)
A 337	?	Hypospadias	Ectopie testiculaire	AT			46XY, 45X
G 919	37	Hypospadias	Micropénis	AT			46, XY
G 875	43	Atrophie testiculaire		AT			46, XY
A 335	25	Atrophie testiculaire		AT			46, XY
G 151	40	Atrophie testiculaire		AT			46XY/47, XXY
A 395	19	Micropénis		AT			46, XY
A 591	26	Micropénis		AT			46, XY
G 1102	25	Ectopie testiculaire	Dysgénésie gonadique	AT			47, XXY

AT: azoospermie total; OAS: oligoasthénospermie; N: normal; F: faible

B) Le pourcentage des caryotypes anormaux :

Au sein de cet échantillon total de 85 hommes infertiles, 25 présentent une anomalie chromosomique. Le tableau 14 présente le nombre et le pourcentage de sujet à caryotype normal est anormal dans toute la série. Ces valeurs seront comparées lors de la discussion aux valeurs retrouvées dans d'autres études.

Tableau 14: fréquence des caryotypes normaux et anormaux dans la série

	Caryotypes normaux	Caryotypes anormaux
Nombre de patients	61	24
pourcentage	71, 76%	28, 24%

Le tableau suivant (tableau 15) exprime la fréquence des formules chromosomiques anormales selon le motif de consultation. Nous distinguons ainsi différents échantillons.

Tableau 15 : formules chromosomiques normale et anormales en fonction du motif de consultation

Echantillon	Effectif	Caryotypes normaux		Caryotypes anormaux	
		nombre	%	nombre	%
Consultants pour stérilité du couple	12	11	91.67%	1	8.33%
Consultants pour azoospermie	17	14	82.35%	3	17.65%
Consultants pour hypogonadisme	16	10	62.50%	6	37.50%
Consultants pour Sd de Klinefelter clinique	27	19	70.73%	8	29.63%
Consultants pour anomalies urogénitales °	13	7	53.85%	6	46.15%

Ce groupe réunit, afin de simplifier l'étude, les patients adressés pour bilan d'atrophie testiculaire, hypospadias, micropénis, gynécomastie, ectopie testiculaire et ambiguïté sexuelle.

C) Les principales anomalies chromosomiques recensées :

Plusieurs types d'anomalies chromosomiques ont été retrouvées chez nos patients, le tableau 16 récapitule toutes ces anomalies, et pour chaque une d'elles : le nombre de fois retrouvée et la fréquence au sein de tout l'échantillon.

Tableau 16 : les différentes anomalies chromosomiques, nombre et fréquence au sein de l'échantillon total

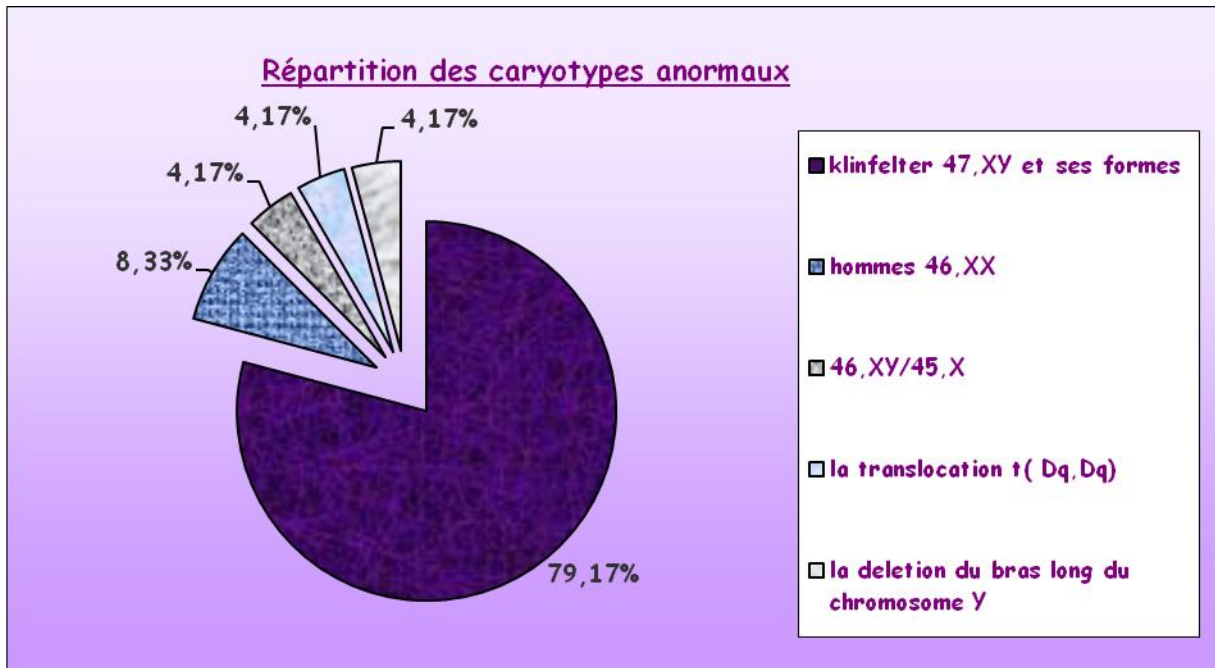
	Nombre de cas	Pourcentage
47, XXY et 46, XY/47, XXY	19	22.35%
46, XX	2	2.35%
46, XY/45, X	1	1.17%
46, XY(Yq-)	1	1.17%
45, XY t (Dq, Dq)	1	1.17%
Caryotypes normaux	61	61.76%

Cinq types de formules chromosomiques anormales ont été mis en évidence :

- ✿ La formule 47, XXY et 46, XY/47, XXY qui correspond au syndrome de Klinefelter dans sa forme pure et mosaïque.
- ✿ La formule 46, XX ; il s'agit de sujet de sexe phénotypique masculin mais dont le caryotype révèle deux chromosomes X au niveau de la paire sexuelle.

- ✿ La formule 46, XY/45, X, ce sont des sujets qui présentent une mosaïque de lymphocytes à caryotype masculin normal (46, XY) et aneuploïdies 45 X : Dysgénésie gonadique mixte.
- ✿ La formule 46, XY(Yq-), c'est une délétion affectent le bras long du chromosome Y .
- ✿ La formule 45, XY t(Dq, Dq), qui correspond à une translocation robertsonienne entre deux chromosomes du groupe D .

Il apparait clairement que le Klinefelter 47, XXY (et sa forme mosaïque) est l'anomalie chromosomique la plus répandue dans notre groupe d'hommes infertiles. Elle est retrouvée chez 22, 35% des patients, elle est 10 fois plus fréquente que l'anomalie " hommes 46, XX " et 20 fois plus fréquente que les trois autres anomalies (46, XY/45, X ; 45, XY t (Dq, Dq) et la délétion du chromosome Y). Le diagramme suivant met en valeur cette nette prédominance du syndrome de Klinefelter parmi toutes les anomalies recensées dans l'échantillon.



D) Anomalies gonosomiques et autosomiques :

Parmi les cinq types d'anomalies caryotypiques retrouvées, on distingue les anomalies affectant les gonosomes (la paire de chromosomes sexuels) de celles qui touchent les autosomes.

Les anomalies gonosomiques :

- ✧ Le syndrome de Klinefelter : pur 47, XXY ou mosaïque 46, XY/47, XXY.
- ✧ L'homme 46, XX.
- ✧ La mosaïque 46, XY/45X.
- ✧ La délétion du chromosome Y.

Les anomalies autosomiques :

- ✧ La translocation robertsonienne 45, XY t(dq, Dq).

Tableau 17 : Anomalies autosomiques et gonosomiques (nombre et fréquence)

	Nombre	% total des anomalies	% total des patients
<u>Anomalies gonosomiques</u>	23	95.83%	27.06%
Syndrome de klinefelter	19	79.17	22.35
Hommes 46, XX	2	8.33	2.35
La mosaïque 46, XY/45, X	1	4.17	1.17
Délétion de l'Y	1	4.17	1.17
<u>autosomiques</u>	1	4.17%	1.17%
45, XY t(Dq, Dq)	1	4.17	1.17

E) Anomalies de nombre et de structure :

Les anomalies du caryotype peuvent concerner le nombre ou la structure des chromosomes, voir les deux. Parmi les cinq types d'anomalies chromosomiques retrouvées chez nos patients, nous pouvons distinguer :

✧ **Les anomalies de nombre**

Le syndrome de klinefelter.

L'homme 46, XX.

La mosaïque 46, XY/45X.

✧ **Les anomalies de structures**

La délétion du chromosome Y.

La translocation robertsonienne 45, XYt(dq, Dq).

Tableau 18 : Anomalies de nombre et de structure (nombre et fréquence)

	Nombre	% total des anomalies	% total des patients
<u>Anomalies de nombre</u>	22	91.67%	25.88%
syndrome de klinefelter	19	79.17	22.35
homme 46, XX	2	8.33	2.35
la mosaïque 46, XY/45X	1	4.17	1.17
<u>Anomalies de structure</u>	2	8.33%	2.35%
Déletion de l'Y	1	4, 17	1.17
45, XY t(Dq, Dq)	1	4, 17	1.17

F) Anomalies chromosomiques et tableaux cliniques :

Pour mettre en évidence une éventuelle corrélation entre le génotype (résultats du caryotype) et le phénotype (tableaux cliniques et valeurs du spermogramme) chez nos patients, nous avons recherché la répartition des anomalies chromosomiques dans différents échantillons (tableau 19). Chaque échantillon regroupe des patients présentant un même tableau clinique ou valeur biologique associés à l'infertilité.

Cinq échantillons ont ainsi été individualisés :

- ✿ Les patients asymptomatiques : ce sont tous les hommes infertiles mais dont l'examen clinique est strictement normal.
- ✿ Les patients présentant un tableau clinique de Klinefelter (grande taille, trouble psychiques, chute de la libido, ...etc.).
- ✿ Les patients présentant un tableau clinique d'hypogonadisme (antécédents de retard pubertaire, caractères sexuels primaires et secondaires peu développés).

✧ Les patients présentant une anomalie urogénitale (gynécomastie, hypospadias, micropénis, ectopie testiculaire, atrophie testiculaire, ambiguïté sexuelle).

✧ Les patients dont le spermogramme révèle une azoospermie totale. NB : Un même patient peut être retenu dans deux échantillons différents. Par exemple, le patient X (dossier G 1083) présente une atrophie testiculaire et une azoospermie totale, alors il s'intègre dans le groupe de patients :

✧ Présentant une anomalie urogénitale

✧ Présentant une azoospermie totale.

Tableau19 : Fréquence des anomalies chromosomiques en fonction des données cliniques et biologiques.

	Effectif de l'échantillon	Caryotypes normaux		Caryotypes anormaux		47, XXY et forme mosaïque		Hommes 46, XX		46, XY/45X		Déletion du chromosome <u>Y</u>		45, XY t(Dq, Dq)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients asymptomatiques	26	23	88,5	3	<u>11,5</u>	3	11,54	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients présentant un tableau clinique de klinefelter	27	19	70,37	8	<u>29,6</u>	8	29,62	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients présentant un syndrome clinique d'hypogonadisme	16	10	62,5	6	<u>37,5</u>	5	31,25	1	6,25	0	0	0	0	0	0
Patients présentant une anomalie urogénitale	16	9	56,3	7	<u>43,8</u>	3	18,75	1	6,25	1	6,25	1	6,25	1	6,25
Patients présentant une azoospermie totale	74	50	67,6	24	<u>32,4</u>	19	25,67	2	2,7	1	1,35	1	1,35	1	1,35

G) Le syndrome de Klinefelter : homogène et mosaïque :

Sur l'ensemble des hommes infertiles (85), le syndrome de Klinefelter (homogène et mosaïque) a été retrouvé chez 19 d'entre eux. Certains présentent un tableau clinique évocateur du syndrome, ayant motivé la consultation (l'incapacité à procréer a été révélé par le spermogramme qui a objectivé une azoospermie totale) ; chez d'autres l'examen clinique peut trouver quelques

signes isolés (tableau incomplet ou peu évocateur), comme il peut être tout à fait normal (**tableau 20**).

Deux types de formules chromosomiques attestent à ce syndrome, la formule correspond au klinefelter dans sa forme pure ou homogène, 47 XXY, et la formule de la forme mosaïque, 46XY/47XXY (tableau 21).

Tableau 20 : Tableau récapitulatif des observations cliniques des sujets présentant un syndrome de klinefelter.

Numéro Du dossier	âge	Motif de consultation	Autres renseignements cliniques	Biologie			Résultat du caryotype
				Spermo- gramme	testostérone	FSH, LH	
G 1083	33	Stérilité du couple	Atrophie testiculaire	AT			47, XXY
A 81	24	Azoospermie		AT			47, XXY
G 966	32	Azoospermie		AT			47, XXY
G 961	19	Azoospermie		AT			47, XXY
A 65	19	Hypogonadisme		AT	F	N	47, XY/47, XXY
G 760	21	Hypogonadisme		AT	F	N	47, XY/47, XXY
G 221	24	Hypogonadisme	Grande taille	AT	F	N	47, XXY
G 982	29	Hypogonadisme		AT	F	N	47, XXY
A 720	37	Sd de Klinefelter		AT			47, XY/47, XXY
G 899	32	Sd de Klinefelter		AT			47, XXY
G 797	28	Sd de Klinefelter		AT			47, XXY
G 693	26	Sd de Klinefelter		AT			47, XXY
G 637	26	Sd de Klinefelter		AT			47, XXY
G 459	22	Sd de Klinefelter		AT			47, XXY
G 303	22	Sd de Klinefelter		AT			47, XXY
G 1075	23	Sd de Klinefelter		AT			47, XXY
A 488	21	Impubérisme		AT			47, XXY
G 151	40	Atrophie testiculaire		AT			47, XY/47, XXY
G 1102	25	Ectopie testiculaire	Dysgénésie gonadique	AT			47, XXY

Tableau 21: Fréquences relatives de la forme homogène et mosaïque chez l'ensemble des

patients Klinefelter, et en fonction du tableau clinique.

	Effectif	Forme homogène		Forme mosaïque	
		Nombre	Fréquence dans le groupe	Nombre	Fréquence dans le groupe
Tableau clinique du syndrome de Klinefelter	27	7	25.92%	1	3.70%
Tableau clinique d'hypogonadisme	16	3	18.75%	2	12.50%
Anomalies urogénitales	16	2	12.5%	1	8.33%
Asymptomatique	26	3	11.53%	0	0%
azoospermiques	74	15	20.27%	4	5.40%
Ensemble des sujets Klinefelter	19	15	78.95%	4	21.05%

III- Discussion:

A) L'étude dans son ensemble :

Nous constatons, chez les hommes présentant un trouble du développement *et/ou* de la fonction sexuelle et de reproduction, une augmentation très nette de la fréquence des anomalies de nombre ou de structure des chromosomes par rapport à la population générale étudiée à partir de nouveau-nés (H.] Evans 1977 [274]).

En effet, le taux de caryotypes anormaux s'élève à 28, 24% contre 0, 7% dans la population générale (1/150), soit 40, 34 fois plus important.

La fréquence des anomalies des gonosomes est de 27.06% contre 0, 3%

dans la population générale masculine (0, 18% chez la femme), donc 90 fois plus élevé.

Le pourcentage des anomalies autosomiques atteint 1, 17% contre 0, 19%, c'est-à-dire 6, 15 fois plus grand.

Le taux d'anomalies chromosomiques dépistées est largement supérieur à bien des études.

Toutes les études chromosomiques de sujets masculins infertiles réalisées depuis 1972 mettent en évidence un taux de caryotypes anormaux très supérieur à celui de la population générale. Ces pourcentages varient de 2, 2% à 18.9%. Ces variations de fréquence sont essentiellement dues aux choix des critères de recrutement et à la taille de l'échantillon. En effet, lorsque les critères de sélection sont précis et identiques, on observe alors une certaine homogénéité des pourcentages d'anomalies chromosomiques observées, ainsi que le montre (le tableau 22).

Tableau 22: Comparaison des résultats à ceux des études précédentes [275, 276, 277, 278, 279]

Auteur	Nombre de Cas étudiés	Taux de caryotypes anormaux	Critères de recrutement
Kjessler 1972	1 263	6, 7%	Stérilité du couple
Colombies 1977	717	10, 2%	
Chandley 1979	2372	2, 2%	Infertilité, azoospermie, oligospermie
Retief 1984	496	7, 1%	azoospermie, oligospermie
Bourrouillou	1 612	7, 7%	azoospermie, oligospermie
AkeelA 2001	64	12.5%	azoospermie, oligospermie
Nakamura 2001	1790	12.6%	Infertilité
VINCENT MC 2001	2651	7, 7%	Oligospermie < 20 million/mL
Meza-Espinosa 2006	227	18, 9%	azoospermie
Notre étude	85	28.24%	Infertilité du couple azoospermie

Plusieurs de ces auteurs rapportent l'existence d'une importante variation du taux d'anomalies chromosomiques en fonction des valeurs du spermogramme. Dans notre étude, la vérification de cette correction est impossible, car sur les 85 patients que compte la série, 74 sont azoospermiques, un seul présente une oligo-asthénospermie, et 10 sont non renseignés.

*Chez les sujets azoospermiques (59 cas) : Notre résultat (32, 43%) est supérieur aux valeurs des études antérieures:

Kjessler note un taux de 21, 1% d'anomalies du caryotype parmi 190 azoospermlques sécrétoires. Chandley: 15%. Vincent et al: 16, 7%. Meza-Espinoza 18.9%. Bourrouillou 15.2% [275, 276, 278, 280]

La différence entre nos résultats est ceux de la littérature est assez significative (environ 2 fois supérieurs). Elle est très probablement liée aux **critères d'inclusion**: notre échantillon comporte des sujets azoospermiques adressés pour divers motifs (Stérilité du couple, hypogonadisme, suspicion de Klinefelter, anomalies urogénitale), alors que dans les autres séries (sauf celle de Meza-Espinoza) tous les hommes azoospermiques ont consulté pour un problème d'infertilité [277].

Meza-Espinoza utilise les mêmes critères d'inclusion que nous, il retient dans son échantillon tous les hommes azoospermiques consultant pour infertilité ou autres. Il rapporte un taux d'anomalies chromosomiques (18, 9%) plus élevé que les valeurs obtenues dans les autres études, réconfortant ainsi notre hypothèse [277]. Mais cette valeur reste nettement inférieure à celle que nous obtenons, ce qui nous pousse à envisager d'autres explications à cette différence, comme: l'origine ethnique, facteurs de l'environnement, etc.

Les anomalies que nous observons chez ces sujets azoospermiques, à une exception près (45 XY t(Dq, Dq)), portent toutes sur les chromosomes sexuels. Ce fait rejoint les enquêtes antérieures, citées plus haut, qui montrent que les anomalies des gonosomes s'accompagnent le plus souvent, d'une azoospermie.

*Chez les sujets oligospermiques : numération <20 million de spz/mL (spz: spermatozoïde) Nous ne pouvons conclure quant à l'incidence des anomalies chromosomiques au sein d'un groupe d'hommes oligospermiques car notre échantillon total ne compte qu'un seul cas, d'oligospermie attestée.

Si nous revenons aux données de la littérature:

- **Chandley** dans son groupe de patients oligospermiques «20 million de spz/mL) 1.16% présentent des anomalies du caryotype [280].
- **Retief**, sur 496 oligospermies de moins de 10million spz/mL, dénombre 5.1% d'anomalies chromosomiques [275].
- **Vincent MC**. Sur 1859 oligospermies de moins de 20 million de spz/mL, dénombre 5.0% d'anomalies chromosomiques [281].

Ces études, et d'autres, ont conclu que les anomalies chromosomiques chez les oligospermiques sont moins fréquentes que dans le groupe des azoospermiques. Elles concernent essentiellement les autosomes, tandis qu'elles affectent plus les gonosomes en cas d'azoospermie.

Certaines études ont pu établir une corrélation entre la sévérité de l'oligospermie, et les résultats du caryotype. Dans ce sens, deux équipes Vincent et coll, bourouillon et coll repartissent leurs patients oligospermiques en trois groupes en fonction de la numération:

- oligospermie légère (entre 20et 10 millions de spz/mL)
- oligospermie modérée (entre 10 et 5 millions de spz/m)
- oligospermie sévère (5 million de spz/mL)

La répartition des anomalies chromosomiques au sein de ces trois groupes montre clairement que le taux de caryotype anormaux augmente avec la sévérité de l'atteinte spermatique. Le ratio anomalies gonosomiques/anomalies autosomiques est de plus en plus élevé en partant de l'oligospermie légère vers l'azoospermie [275, 281].

B) Les anomalies gonosomiques :

Les anomalies gonosomiques sont représentées dans notre étude par les caryotypes de formules suivants:

- syndrome de Klinefelter 47XXY et sa forme mosaïque 47XXY/46XY 19cas.
- 46XX : 2 cas.
- 46XY/45X : 1 cas.
- Délétion du chromosome Y : 1 cas

Elles représentent 95.83% des anomalies chromosomiques retrouvées, soit 23 anomalies sur 24. Une seule anomalie autosomique a été retrouvée (4.17% des caryotypes anormaux).

1°L'intérêt Syndrome de klinefelter :

❖Incidence :

L'affection qui est la plus fréquente cause génétique d'infertilité masculine est le syndrome de Klinefelter, qui se présente sous sa forme pure: 47XXY(80% des cas), ou sous sa forme mosaïque :47XXY/46XY (20%des cas dans la littérature).

L'incidence dans la population générale de ce type d'anomalies est de 1.58% [283, 282].

Dans notre étude, nous retrouvons 19 caryotypes avec un X surnuméraire, soit 22.35% de nos patients sont porteurs d'un syndrome de Klinefelter. Ce taux est supérieur à ceux retrouvés dans différentes études (tableau 23).

Tableau 23: Syndrome de Klinefelter dans divers études

Auteurs	Nombre de patients	% de syndrome de klinefelter	Critères de recrutement
Retief 1984	496	7.9%	azoospermie, oligospermie
Akeel A 2001	64	7.81%	azoospermie, oligospermie
Nakamura 2001	1790	3.57%	Infertilité
VINCENT MC 2001	2651	3.58%	Oligospermie < 20 million/ml ; azoospermie
Meza-Espinoza 2006	227	15.40%	azoospermie
Notre étude	85	22.35%	Infertilité du couple, azoospermie

L'explication de ces disparités dans les résultats est sans doute liée au mode de recrutement utilisé dans chaque étude.

Les pourcentages les plus faibles sont retrouvés dans les études qui ont inclus large population d'hommes oligospermiques et d'hommes consultant pour infertilité du couple (ces derniers peuvent être responsables de cette infertilité ou non).

Le résultat le plus proche du notre est celui retrouvé dans l'étude du groupe mexicain de Meza-Espinoza, qui a opté pour un recrutement très sélectif, celle-ci inclus que les sujets azoospermiques.

Nous considérons que le mode de recrutement dans cette étude est proche du notre. Nous avons inclus dans notre série tout les hommes consultants pour infertilité du couple sans prise en compte des valeurs de leur spermogramme (ils sont minoritaires 12/85), ainsi que tous les patients ayant une azoospermie totale. Ces derniers sont souvent adressés pour "suspicion d'un syndrome de Klinefelter"(27/85), ce qui pourrait expliquer le taux plus élevé de caryotypes Klinefelter dans notre étude comparativement aux autres.

Le syndrome de klinefelter représente 79.17% de toutes les anomalies chromosomiques rencontrées, ainsi que 86.36% des anomalies gonosomiques.

❖ **Forme homogène, forme mosaïque et tableaux cliniques :**

Parmi les 19 patients Klinefelter, 15 présentent la forme homogène 47XXY (78.95%), et 4 la forme mosaïque 47XXY/46XY (21.05%), ces taux sont très proches de ceux rencontrés dans la littérature, respectivement 80% et 20% pour la forme pure et mosaïque.

La répartition de la forme homogène et mosaïque en fonction du tableau clinique (tableau 21) montre que: la forme pure est plus fréquemment retrouvée chez les patients réalisant un syndrome clinique de Klinefelter complet (dans ce groupe 25.92% de formes homogènes contre 11 à 18% pour des tableaux cliniques incomplets). La fréquence de la forme mosaïque est plus élevée dans les groupes de patients présentant des signes cliniques isolés 8 à 12%, contre seulement 3.7% chez les patients à tableau clinique complet.

Cette corrélation génotype phénotype est conforme aux données de la littérature. L'étude menée par "The Institute of Reproductive Medicine of the University of Münster, Germany" aboutit à la conclusion que le tableau clinique varie avec la formule chromosomique. La formule homogène est associée au tableau clinique complet (grande taille, chute de la libido, impuissance, pilosité peu développée, ostéoporose, la réduction de force musculaire, varices, obésité, troubles psychiques, etc ...).En cas de forme mosaïque, le tableau 'clinique est souvent plus fruste. Les formes cliniques les plus graves se voient en cas de plusieurs chromosomes X surnuméraires: formes avec 48XXXY ou 49XXXXY [283, 284, 285].

❖ Azoospermie, oligospermie :

Une quasi-constance de l'azoospermie est associée aux formes homogènes, alors que dans les formes mosaïques des cas d'oligospermie ont été observés, car les cellules germinales souches 46XY seraient responsables d'une spermatogenèse normale. Cette observation assez récurrente dans différents articles ne peut être vérifiée dans notre étude. Tous nos patients Klinefelter, homogènes et mosaïques, pour qui nous possédons des résultats du spermogramme sont azoospermiques (15 patients sur 19). Là encore nous pouvons incriminer les critères d'inclusion, ou encore la fiabilité des résultats du spermogramme:

Pour **Vicent et coll.**, **Nakamura et coll.** un patient n'est considéré comme azoospermique qu'après avoir vérifié l'absence totale de spermatozoïdes sur trois spermogrammes étalés sur une année et réalisés au même laboratoire. Cette condition ne peut être appliquée dans le contexte du patient marocain, d'abord pour son niveau économique (un spermogramme coûte environ 150DH), et pour

la contrainte qu'impliquerait la réalisation du même examen biologique trois fois et au même laboratoire.

❖ Internet du caryotype dans le syndrome de Klinefelter :

A côté du bien fait psychologique pour ces malades de connaître l'étiologie de leur infertilité, la détection du syndrome de Klinefelter oriente la prise en charge thérapeutique. Une fois le syndrome confirmé, le malade peut bénéficier d'un traitement hormonal substitutif afin de pallier à d'autres problèmes de santé accompagnant l'infertilité. Le choix de la méthode d'AMP (aide médicale à la procréation) dépend beaucoup de la formule chromosomique retrouvée:

-Dans la forme homogène les chances de retrouver des spermatozoïdes dans les tubes séminifères du patient sont presque nulles, et la seule solution demeure le recours au sperme d'un donneur. Cette méthode n'étant pas pratiquée dans notre pays (pour des raisons religieuses), il faut convaincre alors le malade de l'incurabilité de sa "stérilité".

-Dans la forme mosaïque, le sujet Klinefelter peut opter pour une ICSI après extraction testiculaire de spermatozoïdes et conseil génétique.

Quel est le risque pour la descendance lors de l'utilisation des spermatozoïdes du sujet Klinefelter?

Divers auteurs ont analysé les spermatozoïdes de patients ayant un syndrome de Klinefelter en mosaïque, (l'analyse des spermatozoïdes des patients avec caryotype 47, XXV homogène est quasiment impossible à cause de leur nombre limité) par des techniques de FISH et test de fécondation croisé in vitro homme hamster. (Voir tableau 24).

Tableau 24 : Etude des spermatozoïdes, par FISH, des patients présentant un syndrome de Klinefelter en mosaïque.

		Equipes			
		Cozzi et coll.	Chevret et coll.	Martini et coll.	Kruse et coll.
Caryotype somatique	46, XY	60%	90%	97.5%	6.1%
	47, XXY	40%	10%	2.5%	91.8%
	48, XXXY	—	—	—	2.1%
Spermatozoïdes testiculaires	%de forme normale: 23, X et 23, Y	90.25%	96.66%	90.20%	92.60%
	%de forme anormale: 24, XY ou 24, XX 24, YY ou 25XXY	9.75%	3.34%	9.80%	7.40%

On observe un pourcentage de spermatozoïdes aneuploïdes allant de 3, 3 à 9, 8%.

Guttenbach et coll. ont étudié le taux d'aneuploidie par technique de FISH des chromosomes 3, 7, 10, 11, 17, 18, X et Y chez 20 patients fertiles, le taux de disomie va de 0, 3 à 0, 4% suivant les chromosomes. On observe donc une augmentation importante de l'aneuploïdie chez les sujets Klinefelter présentant une mosaïque.

De plus **Blanco et coll** montrent que si le taux d'anomalies chromosomiques dans les spermatozoïdes des sujets 47, XXY est faible (1, 9%), il atteint 30% dans les spermatocytes et les spermatides. Que penser alors, de la micro injection avec une spermatide ?

Ces travaux montrent que chez un homme en mosaïque les cellules aneuploïdes participent à la spermatogenèse et qu'il existe pour sa descendance

un risque accru d'anomalies des chromosomes sexuels avec caryotype 47, XXY ou 47, XXX. De plus le pourcentage de la mosaïque, retrouvée au niveau du caryotype sanguin ne préjuge pas du pourcentage de spermatozoïdes normaux au niveau testiculaire [280, 286, 287, 288, 289]

On peut s'interroger sur l'attitude à avoir en cas de grossesse évolutive: doit-on réaliser une amniocentèse dans l'objectif d'interrompre une grossesse, si un caryotype 47, XXV est retrouvé chez un fœtus de sexe masculin et 47, XXX chez un fœtus de sexe féminin? Faut-il anticiper et réaliser un diagnostic préimplantatoire (DPI), dans le but de n'implanter que les embryons 46, XX ou 46, XY comme certaines équipes à l'étranger?

2° Hommes 46, XX :

Nous dénombrons dans notre étude 2 cas de caryotypes 46XX possédant un phénotype masculin, soit un taux de 2.35% des hommes infertiles considérés. Cette formule chromosomique représente 8.33% de l'ensemble des anomalies retrouvées et 9.09% des anomalies gonosomiques.

Dans la littérature:

- **De la chappelle** décrit pour la première fois ce syndrome en 1967,
- **Retief et coll.** retrouvent 2 cas sur " 496 hommes infertiles", soit 0, 84% des anomalies retrouvées,
- **Thomas et Abyholm**, en 1981, trouvent 4 cas sur 356 sujets, soit un pourcentage de 0.4% de l'ensemble des anomalies [290],
- **Vincent et coll**, (France) en 2001 ont recensé dans une large série de 2651 hommes infertiles, 5 cas de mâle 46, XX, soit un taux de 0, 18% de l'ensemble de l'échantillon, 2, 45% des anomalies chromosomiques et 3, 81% des anomalies gonosomiques [276],

- **L'équipe de Meza-Espinoza** (Mexique), trouve un cas sur 227 hommes azoospermiques, soit 0, 44% des patients et 2, 32% des caryotypes anormaux [277].

Il s'agit d'un syndrome rare, son incidence dans la population générale est estimée à 1 naissance sur 20000. Dans les cas décrits dans la littérature, la présentation clinique varie depuis une complète masculinisation, à des hommes avec ambiguïté génitale. Tous sont azoospermiques [291, 292, 293, 294]. Cette variabilité du phénotype sexuel est retrouvée chez nos patients, l'azoospermie a été objectivée chez un seul patient, pour le second nous n'avons pas de résultats du spermogramme.

En effet, **pour nos cas** :

- Le premier (dossier numéro G 159), âgé de 30 ans, l'examen clinique trouve un appareil génital masculin, avec des signes d'hypogonadisme, et les résultats du spermogramme sont non fournis.
- Le deuxième (dossier numéro A704), âgé de 40ans, présente une ambiguïté sexuelle et une azoospermie totale.

Pour les hommes 46, XX, l'hypothèse la plus probable, expliquant le mécanisme de la différenciation testiculaire, est l'échange de matériel entre les chromosomes X et Y durant la méiose paternelle. Il concernerait, plus particulièrement l'extrémité distale du bras court du chromosome Y, portant le gène SRY qui contrôle la différenciation des gonades indifférenciées en testicules. Ces échanges seraient favorisés par la position de ce gène, situé à proximité immédiate du segment "pseudo autosomal", segment commun à Xp et Yp, permettant l'appariement de des deux chromosomes sexuels lors de la

prophase 1 de la méiose. Les régions AZF (azoospermia Factor), siège des gènes de la spermatogenèse, situées sur la partie proximale du bras long Yq11, ne seraient pas échangées ce qui expliquerait l'azoospermie. La présence du gène SRY sur l'un des chromosomes X et l'absence de matériel du facteur AZF peuvent être vérifiées par PCR. Lorsque le gène SRY est retrouvé on parle de mâle 46, XX SRY positif [292].

Des cas d'hommes 46, XX SRY négatif ont été décrits dans certains articles[293, 294]. Chez ces patients la PCR ne révèle pas la présence de matériel Y sur l'un des deux chromosomes X.

Pour expliquer ces cas, deux hypothèses sont probables: certains gènes autres que le SRY peuvent subir des mutations et à l'état homozygote être responsables d'une masculinisation des gonades, ou l'existence d'un mosaïque 46, XX/46, XY passé inaperçu.

Nous pouvons conclure que dans le cas de l'homme 46, XX, le caryotype est d'un grand apport, car en diagnostiquant ce trouble, on évite au patient de s'accrocher à l'espoir de pouvoir procréer avec toutes les implications psychologiques et financières qui accompagnent cette quête.

Il faut souligner que ce diagnostique peut avoir un impact psychologique catastrophique, la découverte par ces hommes qu'ils sont génotypiquement "femmes" est mal tolérée. Le généticien est appelé à être très vigilant face à ce problème, il doit bien s'assurer du diagnostique, faire preuve de beaucoup de délicatesse lors de l'annonce du résultat, fournir des explications simples et claires aux malade concernant son trouble et l'orienter vers une prise en charge multidisciplinaire (endocrinologique, urologique, psychiatrique).

3° 45, X/46, XY :

Cette anomalie chromosomique a été retrouvée chez un seul de nos patients, soit 1, 17% de l'ensemble de l'échantillon, 4, 17% des anomalies chromosomiques et 4, 34% des anomalies gonosomiques.

Dans la littérature, l'incidence de la formule 45X/46XY chez les hommes infertiles est variable selon les études, mais reste très faible (1, 3% dans l'étude de Meza-Espinoza; 0, 63% dans l'étude de Nakamura et coll.)[277, 278].

Elle constitue la principale cause de dysgénésie gonadique, caractérisée par un défaut de différenciation sexuelle. Les patients porteurs de ce désordre chromosomique peuvent présenter différents phénotypes allant d'une féminisation complète à un phénotype totalement masculin passant par l'ambiguïté sexuelle. L'histologie testiculaire révèle généralement la présence en intra-abdominal ou dans le scrotum, de testicules immatures ou d'un testicule immature d'un côté et d'un streak gonad du côté controlatéral (dysgénésie gonadique mixte).

Le cancer du testicule, l'hypospadias, la cryptorchidie ainsi que les troubles de la spermatogenèse sont très souvent associés à cette anomalie. Les patients peuvent être oligospermiques ou plus fréquemment azoospermiques [295, 296]. **Yoshida et coll.** dans son étude sur des patients 45X/46XY sans anomalies de la région AZF (les gènes DAZ et RBM1 sont présents), suppose que l'azoospermie est expliquée chez ces individus par un défaut d'appariement des chromosomes X et Y ou par des mutations et des délétions affectant d'autres gènes contrôlant la spermatogenèse [277, 297].

Le recours à l'ICSI est possible chez ces patients lors de l'existence de cellules germinales normales. Mais l'étude réalisée par **Patsalis et ces**

collaborateurs (2002) portant sur 12 patients présentant la formule 45X/46, XY révèle que le tiers de ces patients possèdent aussi une microdélétion de la région AZFc, et que la descendance de ces sujets a de fortes chances d'hériter du problème d'infertilité ainsi que de problèmes plus graves comme l'ambiguïté sexuelle et le syndrome de Turner (le mécanisme n'est pas encore bien élucidé) [298, 299].

Notre patient chez qui le caryotype révèle 45X/46XY présente un hypospadias, une ectopie testiculaire et une azoospermie totale. Il est important de signaler que le cas de ce malade est difficile à exploiter car nous n'avons pas retrouvé le dossier donc les seules informations que nous possédons sont celles qui figurent sur le registre récapitulatif du service. Chez ce patient le problème d'infertilité est relégué au second plan, le motif de consultation est l'hypospadias. La découverte de cette anomalie chromosomique impose une prise en charge multidisciplinaire par le cytologiste, l'histologiste (étude des gonades), l'urologue (traitement chirurgical), et l'endocrinologue.

En cas de désir d'enfants, ce sujet devra obligatoirement passer par l'aide médicale à la procréation (ICSI), et compte tenu de l'importance du risque pour sa descendance, une étude par FISH de spermatozoïdes et un diagnostic préimplantatoire et/ou prénatal s'imposent.

4° Les anomalies de structure du Chromosome Y :

Les anomalies structurales du chromosome Y sont fréquemment rencontrées dans la population mâle, essentiellement sous forme de microdélétions (15% des causes génétiques de l'infertilité masculine). Les variations de longueur de la portion hétérochromatique du bras long de l'Y sont considérées comme des variants communs. En effet, leur fréquence dans la

population générale mâle est similaire à celle retrouvée dans les différents échantillons d'hommes infertiles.

Nous dénombrons dans notre étude un seul cas d'anomalie de structure du Y, sous forme d'une délétion 46, X(Yq-), chez un patient de 37 ans qui présente en plus de l'azoospermie un hypospadias. Cela correspond à un pourcentage de 1, 17% de l'ensemble des hommes étudiés, 4, 17% des caryotypes anormaux et 4, 34% des anomalies gonosomiques.

Il est malheureusement difficile de comparer notre résultat aux différentes études entreprises, car lorsque les anomalies de structure de l'Y sont prises en compte, elles le sont sans distinction. En outre notre échantillon est trop réduit pour qu'une comparaison statistique puisse être faite.

Dans les rares cas décrits dans la littérature, les hommes présentant des délétions du bras long du chromosome Y sont certes infertiles (azoospermiques ou gravement oligospermiques), mais présentent généralement un phénotype sexuel normal. Ceci s'explique par la localisation sur cette partie du chromosome Y du facteur AZF (AZFa, AZFb, ACFc) qui porte de nombreux gènes intervenant dans le contrôle de la spermatogenèse. Notre patient présente en plus de l'azoospermie, une anomalie urogénitale sous forme d'un hypospadias. Pour expliquer cette anomalie du phénotype sexuel plusieurs hypothèses sont possibles:

- Une mosaïque caryotypique passée inaperçue, avec présence dans certains lots cellulaires d'une anomalie pouvant être à l'origine du défaut d'achèvement de la différenciation sexuelle.
- Une microdélétion invisible sur le caryotype classique, affectant le

bras court du chromosome Y (plus précisément le locus du gène SRY) ou des autosomes (au niveau des autres gènes de la différenciation sexuelle).

- Une mutation de l'un des gènes intervenant dans la différenciation sexuelle (SRY, SOX9, DAX1, ...etc.) [300].

Chez ce patient, le caryotype objective l'origine de l'azoospermie mais n'est pas suffisant pour expliquer le phénotype sexuel. Une étude par biologie moléculaire (PCR) à la recherche de microdélétions et de mutations (des gènes précédemment cités) aurait été d'un grand intérêt diagnostique.

En cas d'éventuelle tentative d'aide médicale à la procréation chez ce patient (si présence de spermatozoïdes ou spermatocyte II dans le prélèvement testiculaire), la délétion et donc l'infertilité seraient obligatoirement transmises à une descendance masculine. Il existe aussi un risque non négligeable d'avoir un enfant avec de graves problèmes à type d'ambiguïté sexuelle, de dysgénésie gonadique ou de syndrome de Turner. Ce risque est suggéré par des études réalisées sur des hommes porteurs de délétions ou microdélétions du chromosome Y, et qui sont arrivées à la conclusion que la transmission de ces anomalies de structure d'une génération à la suivante favorise l'apparition d'anomalies de nombre tel que 45X ou 45X/46XY, très probablement par extension de la perte du matériel du chromosome Y lors de la méiose [281, 298, 299, 301].

C) Les anomalies autosomiques (1 cas)

Un seul de nos patients présente une anomalie autosomique, sous forme d'une translocation robertsonienne entre deux chromosomes du groupe D. Cela

correspond à une fréquence de 1, 17% de l'ensemble des hommes stériles inclus dans l'étude, 4, 17% des anomalies recensées et 1, 35% des azoospermiques.

Si l'on estime avec Nielsen J. et Smmensen 1. à 0, 18% le pourcentage des translocations dans la population générale, il existe 6, 5 fois plus de porteurs de cette anomalie chromosomique parmi les 85 hommes infertiles que compte notre échantillon [290, 302].

Il ressort de la comparaison avec les autres études :

❖ **Zuffari O. et Tiepolo** : dans leur synthèse des études de Kjessler (1974), Koulisher et Schoysman (1975), Chandley (1979) avec leurs propres statistiques établies de 1974 à 1981 obtiennent 1, 1% d'anomalies autosomiques dans un groupe de 7 277 hommes inféconds [290].

❖ **G. Bourrouilliou (1992)** : sur 1612 sujets recrutés pour oligospermie «<20 million de spz/mL) ou azoospermie total, trouve 2, 53% d'anomalies autosomiques soit 33, 06% de l'ensemble des anomalies chromosomiques rencontrées [275].

❖ **Vincent MC (2001)** : dans son échantillon de 2651 hommes inclus selon 'les mêmes critères que l'étude précédente, a recensé 2, 75% d'anomalies autosomiques représentant 35, 09% de toutes les anomalies chromosomiques [276].

❖ **Meza-Espinoza (2006)** dans son étude portant sur 227 hommes azoospermlques, trouve 2 anomalies autosomiques, soit 0, 88% de tous les caryotypes analysés, et 4, 65% de tous les caryotypes anormaux [277].

De cette comparaison nous pouvons conclure que notre résultat rejoint celui des autres auteurs, les anomalies autosomiques sont plus fréquentes eu sein

du groupe des hommes infertiles par rapport à la population générale. Les taux varient dans les études citées ci-dessus entre 1, 1% et 2, 75%, notre valeur de 1, 17% est bien comprise dans cet intervalle.

La part des anomalies autosomiques parmi toutes les anomalies chromosomiques a été estimée dans notre échantillon à 4, 17%, dans les autres études ce pourcentage fluctue entre 4, 65% et 33, 09%, Cette hétérogénéité est sans doute liée aux critères de sélection considérés par chaque équipe. Les taux les plus élevés sont retrouvés dans les études ayant inclus des hommes azoospermiques et oligospermiques (G. Bourrouilliou 33, 06% et Vincent MC 35, 06%), alors que des taux plus faibles apparaissent dans l'étude de Meza-Espinoza n'incluant que les hommes azoospermiques (4, 65%), et la notre qui compte 87% de sujets azoospermiques (4, 17%). Ceci nous permet de supposer que les anomalies des autosomes sont plus fréquentes dans l'oligospermie que dans l'azoospermie. Pour vérifier cette hypothèse, nous nous sommes intéressés à des études qui ont pu évaluer l'incidence des différents types d'anomalies du caryotype (gonosomiques, autosomiques, de nombre, de structure) en fonction de la gravité de l'atteinte du spermogramme. Leurs résultats confirment que les anomalies autosomiques (et de structure) entraînent le plus souvent une oligospermie, alors que les anomalies des gonosomes (et de nombre) sont responsables plus fréquemment d'une azoospermie [303, 290, 277, 304].

Notre série ne compte qu'un seul cas d'anomalie autosomique, le nombre est certes très faible, mais il est proportionnel à la taille de l'échantillon (85 patients) qui est relativement réduit par rapport à celui des autres études. En terme de proportion notre résultat est conforme aux données de la littérature (1, 1% à 2, 75% d'anomalies autosomiques chez les hommes infertiles).

L'anomalie autosomique retrouvée correspond à la formule chromosomique 45, XY t(Dq, Dq). Il s'agit d'une translocation robertsonienne entre deux chromosomes du groupe D. La revue de la littérature révèle que les translocations robertsoniennes sont les plus fréquentes des anomalies autosomiques liées à l'infertilité masculine. Le groupe D réunissant les paires de chromosomes acrocentriques 13, 14, 15 est le plus concerné. Ce phénomène s'applique également à la population générale adulte avec un sujet sur 1000, d'après Court Brown(1967), porteur d'une fusion centrique t(Dq, Dq). Et, de toutes les t D/D, la plus commune est la 13/14 [290, 311]. En effet, Vincent MC (2001) dans son échantillon de 2651 hommes infertiles, dénombre 73 anomalies autosomiques, dont 38 translocations robertsoniennes parmi elles 30 sont des t 13/14 [276, 305].

Pour expliquer le mécanisme par le quel les translocations peuvent altérer la spermatogenèse, deux hypothèses sont avancées. La première est la cassure d'un gène majeur de la spermatogenèse, supposée par une étude qui a montré que certains gènes, dont les transcrits sont retrouvés dans le testicule et ceci de façon exclusive ou non, sont localisés dans des régions du génome décrites comme points de cassure chromosomique récurrents dans des translocations chez des sujets infertiles. La deuxième hypothèse, et la plus probable, serait l'inactivation de certains gènes situés sur les chromosomes transloqués, par leur intégration dans la vésicule sexuelle au cours du stade pachytène de la méiose (pour plus de détails voir figure 13) [291].

Chez notre patient, outre les effets directs sur la spermatogenèse, cette translocation est responsable d'un phénotype anormal: la gynécomastie. Nous sommes donc face à une translocation déséquilibrée. Pour ce malade, le

caryotype affirme l'origine génétique du phénotype pathologique et de l'azoospermie, mais une exploration plus poussée s'avère nécessaire. Une étude par FISH et PCR permettrait de préciser les chromosomes concernés, d'évaluer l'importance des pertes de matériel chromosomique et les gènes atteints.

En cas d'un éventuel recours à l'ICSI par cet individu, il est important d'évaluer le risque pour sa descendance. Il est globalement plus lourd dans ces cas d'anomalies autosomiques que dans les anomalies impliquant les chromosomes sexuels [291]. Pour les translocations robertsonienne le risque de translocation déséquilibrée viable est variable: faible pour la translocation (13, 14) quel que soit le sexe du parent (1 à 2%), mais plus important quand le chromosome 21 est impliqué (14, 21) ou (21, 22) [291, 303, 307]. Dans ce cas il y a un risque réel de transmission de l'infertilité et d'anomalies chromosomiques graves comme la trisomie 21, donc toute AMP doit impérativement être couplée à un bon conseil génétique.

D) Intérêt et limites du caryotype :

A travers cette étude, nous constatons que le caryotype est un examen important dans la prise en charge de l'infertilité masculine. Cette importance est justifiée par l'incidence des anomalies chromosomiques chez les hommes souffrant d'infertilité (28, 24% dans notre échantillon, 2, 2% à 18, 9% dans les études similaires) par rapport à la population générale (0, 7%).

Cet examen garde donc une grande valeur diagnostique. Mais la question qu'on peut se poser est: "quelles sont les indications du caryotype chez l'homme infertile ?". Les auteurs sont partagés à ce sujet. Vincent MC et coll. préconisent la pratique de cet examen en cas d'oligozoospermie sévère « 5 millions/ml), J. Schlossera et son équipe ainsi que G. BOUITouilliou l'indiquent en cas

d'oligozoospermie inférieure à 10 million/ml ou de signes cliniques évoquant une anomalie chromosomique, d'autres insistent sur l'intérêt de pratiquer un caryotype chez tous les hommes oligospermiques (« 20 millions/ml), et certains vont même jusqu'à préconiser le caryotype devant toute infertilité masculine inexplicée [276, 310, 308, 309]. Actuellement, un consensus à peu près général fait que l'étude du caryotype ne se justifie que pour les oligozoospermies importantes, inférieures à 10 Mspz/ml, et pour les azoospermies non obstructives [306].

Notre étude a porté sur très peu de sujets oligospermiques, 87% de nos patients sont azoospermiques. Dès lors on peut supposer que l'indication du caryotype pourrait être élargie dans notre contexte.

A côté de son intérêt médical diagnostique, il apporte un grand bénéfice psychologique tout aussi important, car la connaissance de la cause de sa stérilité, comme le syndrome de Klinefelter par exemple, permettra souvent au sujet de mieux accepter son état et de l'admettre sans frapper de porte à porte durant des mois à la recherche d'une hypothèse laissant place au doute.

Ce diagnostic permettra sans délai d'envisager une autre alternative pour le couple, par exemple, par le biais possible d'une procréation médicalement assistée.

En effet, la découverte d'une anomalie chromosomique permettra de préciser la conduite à tenir vis-à-vis du patient et parfois de sa famille. Un conseil génétique dont l'intérêt humain et matériel est loin d'être négligeable pourra alors être donné.

Cependant cet examen ne révèle que les anomalies chromosomiques qui ne représentent en moyenne que 10% des étiologies génétiques de l'infertilité masculine. Les microdélétions du chromosome Y qui représentent 15% de ces étiologies avec une incidence d'une naissance sur mille ne peuvent être détectées que par les techniques de biologie moléculaire (PCR) et la technique de FISH, ceci s'applique aussi pour les causes géniques de l'infertilité masculine.

En comparant nos données à celles de la littérature, nous constatons que le caryotype reste très peu indiqué dans notre contexte pour le diagnostic de l'infertilité masculine. En effet, sur une période de 21 ans (1985 à 2006), le laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, n'a reçu que 29 patients pour motif d'infertilité (stérilité du couple: 12, et azoospermie: 17) soit une moyenne de 1, 3 patients par an. L'indication du caryotype a été posée chez les autres patients de notre série pour un autre motif, nous les avons inclus dans notre étude pour leur azoospermie associée.

Dans les autres pays, l'exploration génétique des hommes infertiles est beaucoup plus courante. Au Japon une étude a porté sur 1790 cas d'hommes infertiles vus en 8 ans soit une moyenne de 223, 7 patients par an [278], une étude Française menée entre 1972 et 2001 a concerné 2655 hommes infertiles soit 91, 5 par an [276]. Une étude Mexicaine a inclus 227 patients sur 10 ans donc 22, 7 par an [277].

Pour expliquer la très faible incidence d'indication du caryotype dans notre contexte, nous pouvons soulever plusieurs hypothèses:

- La sous estimation de l'intérêt du caryotype par les praticiens.
- La persistance de certains préjugés sociaux qui font que l'infertilité reste

toujours considérée comme l'apanage de la femme. Très peu d'homme acceptent de consulter pour ce motif.

- La difficulté d'accès d'une grande partie de la population marocaine à cet examen, d'abord de part l'éloignement des centres spécialisés concentrés à Rabat et Casablanca, et de part son prix (500 Dh) relativement élevé.

Conclusion

Les causes génétiques de l'infertilité masculine regroupent les anomalies chromosomiques (les micro-délétions du chromosome Y) et les anomalies géniques.

La présente étude a porté sur 85 cas, les critères d'inclusion étant : la stérilité du couple, l'azoospermie, l'hypogonadisme, le syndrome de Klinefelter, l'ambiguïté sexuelle, l'impubérisme, l'hypospadias, l'atrophie testiculaire, le micro pénis et l'ectopie testiculaire.

Nos résultats concordent avec celles des études similaires lorsque les critères d'inclusion sont proches. A travers les analyses des résultats obtenus nous avons constaté que :

- 28% de nos patients infertiles ont une anomalie chromosomique (contre 1% dans la population générale)
- Les anomalies de nombre sont plus fréquentes que les anomalies de structure (respectivement 91, 67% et 8, 33%).
- Les gonosomes sont plus affectés que les autosomes (respectivement 95, 83% et 4, 17%)
- Les anomalies de nombre portant sur les gonosomes entraînent souvent une azoospermie alors que les anomalies de structure portant sur les autosomes entraînent souvent une oligospermie.
- Le syndrome de klinefelter vient en tête des causes chromosomiques d'infertilité, il est homogène (47, XXY) dans 78, 95% des cas et correspond souvent à une azoospermie, il est en mosaïque (47, XXY / 46, XY) dans 21, 05% des cas et correspond souvent à une oligozoospermie.

A la lumière de ces résultats, l'étude du caryotype est justifiée devant une oligozoospermie sévère ($< 10 \text{ M spz/ml}$) et les azoospermies sécrétoires (non obstructives).

Le caryotype reste l'examen clé aussi bien diagnostique, thérapeutique que pronostique :

- Il oriente vers le choix de la technique d'aide médicale à la procréation
- Il évalue le risque de transmission à la descendance de l'infertilité et de troubles génétiques imposant ainsi un conseil génétique.

Malgré la place importante qu'occupe le caryotype dans le diagnostic et l'orientation thérapeutique des infertilités, reste que, comme nous l'avons remarqué dans notre étude, le nombre des caryotypes réalisés est réduit (85 caryotypes sur une durée de 21ans) soulevant ainsi plusieurs interrogations :

- Le prix de la réalisation du caryotype est-il élevé par rapport au niveau économique des patients consultants ?
- Y a-t-il une appréhension psychologique des résultats des explorations de la part des patients les empêchant de les finaliser? (faire un caryotype)
- Les hommes infertiles évitent-ils la consultation de peur de la stigmatisation ?
- Les médecins ont-ils l'habitude de prescrire un caryotype devant une infertilité ?

Le caryotype seul n'est pas suffisant pour une exploration génétique complète à la recherche des micro-délétions du chromosome Y et des anomalies géniques qui nécessitent le recours aux nouvelles techniques de la biologie moléculaire (PCR) et la technique de FISH.

Résumés

Résumé

Titre : les causes génétique de l'infertilité chez l'homme

Auteur : mohammed khassal

Les mots clés : l'infertilité chez l'homme, spermogramme; les causes chromosomiques, les causes géniques, le caryotype

L'infertilité masculine, comme facteur isolé ou non, est présente dans plus de 50% des infertilités du couple, son diagnostic nécessite une approche méthodique et rigoureuse reposant sur la connaissance des mécanismes anatomophysiologiques et les causes potentielles d'infertilité masculine.

Cette thèse s'intéresse aux causes génétiques : les causes chromosomiques et les cause géniques, tout en donnant les différentes possibilités thérapeutiques au vu des données de la littérature actuelle en précisant la place de conseil génétique dans le cadre de l'infertilité masculine.

La partie pratique de notre travail rapporte une approche de la responsabilité des anomalies chromosomiques et la place de caryotypes dans le diagnostic et la prise en charge probable de l'infertilité masculine.

Ce travail rétrospectif porte sur 85 hommes infertiles ayant bénéficié d'un caryotype au Laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. 28, 24% de nos patients ont présenté une anomalie chromosomique, une nette prédominance des anomalies de nombre sur les anomalies de structure (respectivement 92% et 8%), une prédominance des anomalies gonosomiques sur les anomalies autosomiques (respectivement 96% et 4%), le syndrome de klinefelter reste l'anomalie la plus fréquente sous sa forme homogène (22% de notre échantillon).

Le caryotype reste l'examen clé aussi bien pour le diagnostic, pour l'orientation thérapeutique et le pronostic, de même qu'il permet d'évaluer le risque de la transmission des anomalies génétiques à la descendance. Cependant le caryotype seul n'est pas suffisant pour une exploration génétique complète à la recherche des micro délétions du chromosome Y et à la recherche des anomalies géniques qui nécessitent le recours aux nouvelles techniques de la biologie moléculaire (PCR) et la FISH

Abstract

Title: genetic causes of the male infertility

Author: Mohammed Khassal

Key-words: the male infertility- spermogramme- cause chromosomal- genetic causes- karyotype

The male infertility, as single factor or not, is present in more than 50% of the couple's infertility, its diagnosis requires a methodical and rigorous approach based on knowledge of mechanisms anatomicophysiological and potential causes of male infertility. This thesis focuses on genetic causes: causes and cause chromosomal gene, while giving the different therapeutic possibilities in the light of literature data indicating the current place of genetic counseling in the context of male infertility.

The practical part of our work relates an approach to the responsibility of chromosomal abnormalities and the role of karyotype in the diagnosis and care expected of male infertility.

This retrospective study concerns 85 infertile men who received a karyotype the Cytogenetics Laboratory of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat.

28.24% of our patients have a chromosomal abnormality, a predominance of abnormal number of structural abnormalities (respectively 92% and 8%), a predominance of abnormalities gonosomal on the autosomal (respectively 96% and 4%), Klinefelter syndrome is the most common abnormality in its homogeneous form (22% of our sample).

The karyotype remains the key consideration for both the diagnosis, for guidance and prognosis, as it assesses the risk of transmitting genetic defects to offspring. However, the karyotype alone is not sufficient for a complete genetic exploration in search of micro deletions of chromosome Y and the search for gene abnormalities that require the use of new techniques of molecular biology (PCR) and FISH

الملخص

العنوان: العقم الوراثي عند الرجل

من طرف: محمد خصال

الكلمات الأساسية: العقم-التحليل المنوي الأسباب الصبغية الأسباب المورثية الخريطة الصبغية

العقم عند الذكور كسبب مجرد أم لا موجود عند 50% من الأزواج, تشخيص العقم يتطلب تباعا منهجيا و دقيقا قائما على معرفة الآليات الفيزيولوجية و علم التشريح و الأسباب التي يمكن أن ينتج عنها العقم

هذه الأطروحة تهدف إلى تقييم أسباب العقم الوراثي بشتى أنواعه:

■ الاختلالات الصبغية

■ أسباب الحذف المجهري الجزئي للصبغي Y

■ الاختلالات المورثية

و تهدف كذلك إلى العمل بالاستشارة الوراثية

الهدف من عملنا هو تحديد مسؤولية الاختلالات الصبغية و دورها في تشخيص و علاج العقم عند الرجل .

قمنا بدراسة اتعادية شملت عينة من 85 ذكر يعانون من عقم استفادوا من فحص الخريطة الصبغية بمختبر علم الوراثة الخلوي بكلية الطب و الصيدلة بالرباطة في الفترة متزاوجة ما بين 1985 و 2006

النتائج:

28.24% من مرضانا يعانون من اختلالات صبغية, غلبة الاختلالات العددية مقابل الاختلالات التركيبية (على التوالي 92% و 8%) غلبة اختلالات الصبغي الجنسي مقابل اختلالات الصبغيات الأخرى (على التوالي 96% و 4%) متلازمة كلن فلتر **Kleine Filter** المنسجم هو الأكثر شيوعا بنسبة 22% من العينة المدروسة.

Bibliographie

- [1] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge University Press; 2000 (91p). Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [2] Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1986;**1**:111-5. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine: définition et physiopathologie EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [3] Thonneau P, Marchand S, TallecA, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main cause of infertility in a resident population (1 850 of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;**6**:811-6.00. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [4] Hubert J, Pascal V, Cormier L, Gérard H. Exploration clinique et paraclinique du testicule. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-601-C-10, 1997 : 15p. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [5] Jockenhövel F. *Male hypogonadism*. Uni-Med Science; 2004 (188p). Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [6] Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2000;**22**:226-39. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [7] Turek PJ, Pera RA. Current and future genetic screening for male infertility. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:767-92. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [8] Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;**33**:463-5. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine: définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.

- [9] Staerman F, Hermabessiere J. *Guide pratique de l'infertilité masculine. Progrès en urologie, monographie*. 1993. Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [10] C. Ravel, I. Berthaut, J.-P. Siffroi ©2009 Elsevier Masson SAS. Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine: définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [11] M. DAKOUANE-GIUDICELL, M. BERGERE. paternité tardive : aspects spermatiques et génétiques. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, juillet 2006. article in press, corrected proof
- [12] Cohen-Bacrie P, Belloc S, Ménézo YJ, Clement P, Hamidi J, Benkhalifa M. Correlation between DNA damage and sperm parameters: a prospective study of 1, 633 patients. *Fertil. Steril.* 2008. Avril 2008; in press.
- [13] RENATO PASCALI . Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 20 July 2006. Volume 54, Issue 4, Pages 363-371
- [14] WAI YEE WONGA, GERHARD A. ZIELHUIS B New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 10 Septembre 2003 . Volume 110, Issue 1, page 49-54 . Ravel C., Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [15] Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ, Pieper C, Rempel DM, Oman D, et al. Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl* 1997; **18**:194-202. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [16] WHO. *Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [17] Kolibianakis EM, Tarlatzis BC, Bontis J, Papadimas J, Spanos E, Mantalenakis S. Evaluation of Hamilton-Thorn automated semen analysis system. *Arch Androl* 1992; **28**:213-22. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [18] Griveau JF, Lobel B, Laurent MC, Michardière L, Le Lannou D. Interest of pentoxifylline in ICSI with frozen-thawed testicular spermatozoa from patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biomed Online* 2006; **12**:14-8. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.

- [19] Auger J, Eustache F. Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée. *Andrologie* 2000;**10**:358-72. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [20] Clavert A, Bourguignat A, Férard G. Le spermogramme et ses exigences de qualité. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;**57**:334-6. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [21] DamAH, Kosciński I, Kremer JA, Moutou C, JaegerAS, OudakkerAR, et al. Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2007;**81**: 813-20. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [22] Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, Hennebicq S, Ben Amar B, Zahi M, et al. Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 2007;**39**: 661-5. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [23] Ravel C, Chantot-Bastaraud S, Siffroi JP, Escalier D, Antoine JM, Mandelbaum J. Tail stump syndrome associated with chromosomal translocation in two brothers attempting intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2006;**86**:719.
- [24] Roy S, Banerjee A, Pandey HC, Singh G, Kumari GL. Application of seminal germ cell morphology and semen biochemistry in the diagnosis and management of azoospermic subjects. *Asian J Androl* 2001;**3**: 55-62. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [25] Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007;**28**:397-406.
- [26] P.J.ROWE, F.H.COMHAIRE, T.B .HARGREAVE AND A.M.MAHMOUD. WHO manuel for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male, cambridge university press(2000)(91p)
- [27] R.A.SCHOOR, S.ELHANBLY. -The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility, *J.Urol.*167(2002), pp.197-200
- [28] P.J. BURROWS, C.G.SCHREPFERMAN AND L.I.LIPSHULTZ. Comprehensive office evaluation in the new millennium, *Urol.Clin.North Am.* 29 (2002), pp.873-894.)

- [29] LINDET YANN l'infertilité masculine à l'heure de la génétique et de la biologie moléculaire. Thèse en médecine.1999 CAEN). Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [30] Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; **11**(suppl4):1-24. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [31] Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Meiotic behaviour of the sex chromosomes in the three patients with sex chromosome anomalies (47, XXY mosaic, 46, XY/47, XXY and 47, XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod* 2001;**16**:887-92. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [32] Templado C, Hoang T, Greene C, Rademaker A, Chernos J, Martin R. Aneuploid spermatozoa in infertile men: teratozoospermia. *Mol Reprod Dev* 2002;**61**:200-4. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [33] Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;**4**:331-45. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [34] Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod* 2004;**19**:611-5. Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
- [35] Boe-Hansen GB, Fedder J, Ersbøll AK, Christensen P. The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 2006;**21**:1576-82.
- [36] A.R. Collins, The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations, *Mol Biotechnol* **26** (3) (2004), pp. 249–261. **Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes.** A. Hazout, Y. Menezo, P. Madelenat, C. Yazbeck, J. Selva and P. Cohen-Bacri *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 36, Issue 11, November 2008, Pages 1109-1117*
- [37] A. Dhawan, M. Bajpayee and D. Parmar, Comet assay: a reliable tool for the assessment of DNA damage in different models, *Cell Biol Toxicol* (2008 Apr 22) Epub ahead of print. **Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes.** A. Hazout, Y. Menezo, P. Madelenat, C. Yazbeck, J. Selva and P. Cohen-Bacri *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 36, Issue 11, November 2008, Pages 1109-1117.*

- [38] J.L. Fernandez, L. Muriel and V. Goyanes *et al.*, Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test, *Fertil Steril* **84** (2005), pp. 833–842.. **Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes** . A. Hazout, Y. Menezo, P. Madelenat, C. Yazbeck, J. Selva and P. Cohen-Bacri *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Volume 36, Issue 11, November 2008, Pages 1109-1117.
- [39] L. Muriel, M. Meseguer and J.L. Fernandez *et al.*, Value of the sperm chromatin dispersion test in predicting pregnancy outcome in intra uterine insemination: a blind prospective study, *Human Reproduction* **21** (2006), pp. 738–744.. **Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes** A. Hazout, Y. Menezo, P. Madelenat, C. Yazbeck, J. Selva and P. Cohen-Bacri *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Volume 36, Issue 11, November 2008, Pages 1109-1117.
- [40] A. Borini, N. Tarozzi and D. Bizarro *et al.*, sperm DNA fragmentation, paternal effect on early post implantation embryo development in ART, *Hum Reprod* **21** (2006), pp. 2876–2881.. **Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes** .
- [41] A. Hazout, Y. Menezo, P. Madelenat, C. Yazbeck, J. Selva and P. Cohen-Bacri *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Volume 36, Issue 11, November 2008, Pages 1109-1117.[41]. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001;**16**:82-90.] Ravel C., Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009
- [42] Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP, Genetics Commission of the French Federation of CECOS.. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large scale survey of over 10, 000 sperm donor karyotypes. *Hum Reprod* 2006;**21**:1484-9.] Ravel C., Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009
- [43] P.MAY-PANLOUP, M.C.MALINGE. Infertilité masculine d'étiologie et assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique et fertilité* ; Volume 29, issue 9, Septembre 2001, pages 535-593
- [44] T.BIENVENUE.M.BERGERE, J.SELVA AND .M.L.BRIARD, Génétique et infertilité masculine. In: les traitements actuels de la stérilité masculine, Editions John Libbey, Montrouge(1998), pp.143-197
- [45] Young J. Syndrome de Klinefelter. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007.

- [46] Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2003;**9**:309-17. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [47] Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:622-6. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [48] Carothers AD, Filippi G. Klinefelter's syndrome in Sardinia and Scotland. Comparative studies of parental age and other aetiological factors in 47, XXY. *Hum Genet* 1988;**81**:71-5. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [49] Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Related Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;**364**:273-83. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [50] Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999;**80**:192-5. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [51] Van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. X chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: a study with Klinefelter men (47, XXY). *Schizophr Res* 2006;**84**:194-203. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [52] SmythCM, BremnerWJ. Klinefelter syndrome. *Arch InternMed*1998; **158**:1309-14. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [53] Mercier S, Bresson JL. Prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization on uncultured amniotic cells: experience with 630 samples. *Ann Genet* 1995;**38**: 151-7. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [54] Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, et al. Testicular sperm recovery in nine 47, XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996;**11**:1644-9. Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007
- [55] E. Chevret, S. Rousseaux, M. Monteil, Y. Usson, J. Cozzi, R. Pelletier *et al.*, Increased incidence of hyperhaploid 24, XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46, XY / 47, XXY male. *Hum Genet* **97** (1996), pp. 171–175. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastarud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [56] M. Guttenbach, H.W. Michelmann, B. Hinney, W. Engel and M. Schmid, Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47, XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet* **99** (1997), pp. 474–477. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastarud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*

- [57] A.M. Estop, S. Munne, K.M. Ciepły, K.K. Vandermark, A.N. Lamb and H. Fisch, Meiotic products of a Klinefelter 47, XXY male as determined by sperm fluorescence in situ hybridization analysis. *Hum Reprod* **13** (1998), pp. 124–127. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [58] R. Kruse, M. Guttenbach, B. Schartmann, R. Schubert, H. Van der Ven, M. Schmid *et al.*, Genetic counselling in a patient with XXY / XXXY / XY mosaic Klinefelter's syndrome: estimate of sex chromosome aberrations in sperm before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* **69** (1998), pp. 482–485. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [59] C. Foresta, C. Galeazzi, A. Bettella, P. Marin, M. Rossato, A. Garolla *et al.*, Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **84** (1999), pp. 3807–3810. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [60] A.S. Lim, Y. Fong and S.L. Yu, Estimates of sperm sex chromosome disomy and diploidy rates in a 47, XXY / 46, XY mosaic Klinefelter patient. *Hum Genet* **104** (1999), pp. 405–409. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [61] J.C. Giltay, R.J.T. Van Golde and P.M.M. Kastrop, Analysis of spermatozoa from seven ICSI males with constitutional sex chromosomal abnormalities by fluorescent in situ hybridisation. *J Assist Reprod Genet* **17** (2000), pp. 151–155. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [62] F. Morel, C. Roux and J.L. Bresson, Segregation of sex chromosomes in spermatozoa of 46, XY / 47, XXY men by multicolour fluorescence in situ hybridisation. *Mol Hum Reprod* **6** (2000), pp. 566–570. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [63] N. Rives, G. Joly, A. Machy, N. Siméon, P. Leclers and B. Macé, Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47, XXY and 46, XY / 47, XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod* **6** (2000), pp. 107–112
- [64] R. Ron-El, D. Strassburger, S. Gelman-Kohan, S. Friedler, A. Raziell and Z. Appelman, A 47, XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: case report. *Hum Reprod* **15** (2000), pp. 1804–1806. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*

- [65] S. Friedler, A. Raziell, D. Strassburger, M. Schachter, O. Bern and R. Ron-El, Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* **16** (2001), pp. 2616–2620. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [66] B. Hinney, M. Guttenbach, M. Schmid, W. Engel and H.W. Michelmann, Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection with sperm from a man with a 47, XXY Klinefelter's karyotype. *Fertil Steril* **68** (1997), pp. 718–720. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [67] B.E. Reubinoff, D.A. Abeliovich, M. Werner, J.G. Schenker, A. Safran and A. Lewin, A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation diagnosis. *Hum Reprod* **13** (1998), pp. 1887–1892.. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [68] F. Nodar, S. De Vincentiis, S.B. Olmedo, S. Papier, F. Urrutia and A.A. Acosta, Birth of twin males with normal karyotype after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular spermatozoa from a nonmosaic patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil. Steril* **71** (1999), pp. 1149–1152.. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [69] J. Levron, A. Aviram-Goldring, I. Madgar, G. Raviv, G. Barkai and J. Dor, Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil. Steril* **74** (2000), pp. 925–929.. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [70] D. Crüger, B. Toft, I. Agerholm, J. Fedder, F. Hald and G. Bruun-Petersen, Birth of a healthy girl after ICSI with ejaculated spermatozoa from a man with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* **16** (2001), pp. 1909–1911. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [71] K. Mroz, T.J. Hassold and P.A. Hunt, Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors. *Hum Reprod* **14** (1998), pp. 1151–1156. J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastaraud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [72] M. Bergère, R. Wainer, V. Nataf, M. Bailly, M. Gombault, Y. Ville *et al.*, Biopsed testis cells of four 47, XXY patients: fluorescence in-situ hybridization and ICSI results. *Hum Reprod* **17** (2002), pp. 32–37.

- [73] S. Hennebicq, R. Pelletier, U. Bergues and S. Rousseaux, Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet* **357** (2001), p. 2104. | J. P. Siffroi, S. Chantot-Bastarud and C. Ravel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515*
- [74] ZHANG Y.H, GUO W, WAGNER R.L, HUANG B.L . DAX1 mutations provide insight into structure function relationships in Cited By in Scopus (32). steroidogenic tissue development .*Am.J.Hum.Genet*, 1998, 62, 855-846 .
- [75] M.BIELANSKA, S.LIN TAN AND A.Fluorescence in situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare préimplantation embryos of klinefelter 46, XY/47, XXY male.*Human reprod* 12 (2000), PP 440-444.
- [76] Q. Shi and R.H. Martin, Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of meiotic chromosome segregation in a 47, XYY male and review of the literature. *Am J Med Genet* **93** (2000), pp. 40–46.
- [77] J.Y. Wang, O. Samura, D.K. Zhen, J.M. Cowan, V. Cardone, M. Summers *et al.*, Fluorescence in-situ hybridization analysis of chromosomal constitution in spermatozoa from a 47, XYY/46, XY male. *Mol Hum Reprod* **6** (2000), pp. 665–668.
- [78] J. Blanco, J. Egozcue and F. Vidal, Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosomes anomalies (47, XXY, mosaic 46, XY/47, XXY and 47, XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridisation. *Hum Reprod* **16** (2001), pp. 887–892.
- [79] M. Gentile, F. Susca, N. Resta, A. Stella, A. Cascone and G. Guanti, Infertility in carriers of two bisatellited marker chromosomes. *Clin Genet* **44** (1993), pp. 71–75.
- [80] J.H. Tuerlings, H.F. de France, A. Hamers, R. Hordijk, J.O. van Hemel, K. Hansson *et al.*, Chromosome studies in 1792 males prior to intra-cytoplasmic sperm injection: the Dutch experience. *Eur J Hum Genet* **6** (1998), pp. 194–200.
- [81] Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005;**111**:317-36.
- [82] BAKKACHA OUIAM. Anomalies génétiques dans l'infertilité du couple, Thèse de médecine . rabat 2004
- [83] E. Rudak, P.A. Jacobs and R. Yanagimachi, Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa, *Nature* **274** (5674) (1978), pp. 911–913..interet de la cytogénétique des gamètes humains:résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor.pathologie biologique / volume 388-399 (septembre 2008)

- [84] R.H. Martin, A.W. Rademaker, K. Hildebrand, L. Long-Simpson, D. Peterson and J. Yamamoto, Variation in the frequency and type of sperm chromosomal abnormalities among normal men, *Hum Genet* **77** (2) (1987), pp. 108–114./ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [85] F. Pellestor, Differential distribution of aneuploidy in human gametes according to their sex, *Hum Reprod* **6** (9) (1991), pp. 1252–1258 / interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [86] M. Guttenbach, W. Engel and M. Schmid, Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers of constitutional chromosome aberrations. A review, *Hum Genet* **100** (1) (1997), pp. 1–21/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [87] F. Pellestor, I. Imbert and B. Andreo, Rapid chromosome detection by PRINS in human sperm, *Am J Med Genet* **107** (2) (2002), pp. 109–114/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives...F.VIalard, F.Pelletor.....pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [88] K. Krabchi, J. Lavoie, P. Coullin, M. Bronsard, F. Pellestor and J. Yan *et al.*, From the conception of the PRINS to its coronation, *Med Sci (Paris)* **20** (4) (2004), pp. 465–473.: interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor..pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [89] Q. Shi and R.H. Martin, Spontaneous frequencies of aneuploid and diploid sperm in 10 normal Chinese men: assessed by multicolor fluorescence in situ hybridization, *Cytogenet Cell Genet* **90** (1–2) (2000), pp. 79–83./ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [90] C. Templado, M. Bosch and J. Benet, Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human spermatozoa, *Cytogenet Genome Res* **111** (3–4) (2005), pp. 199–205./ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelleto.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [91] N. Rives, N. Mousset-Simeon, L. Sibert, V. Duchesne, L. Mace and J.P. Milazzo *et al.*, Chromosome abnormalities of spermatozoa, *Gynecol Obstet Fertil* **32** (9) (2004), pp. 771–778/. interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor..pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)

- [92] Kekesi, A, Erdei E, Torok M, Dravucz S, Toth A Segregation of chromosomes in spermatozoa of four Hungarian translocation carriers. *Fertil Steril*, 2007;88 (1):212 e5–11. : interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [93] E. Wiland, A.T. Midro, B. Panasiuk and M. Kurpisz, The analysis of meiotic segregation patterns and aneuploidy in the spermatozoa of father and son with translocation $t(4;5)(p15.1;p12)$ and the prediction of the individual probability rate for unbalanced progeny at birth, *J Androl* **28** (2) (2007), pp. 262–272/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [94] N. Nishikawa, T. Sato, N. Suzumori, S. Sonta and K. Suzumori, Meiotic segregation analysis in male translocation carriers by using fluorescent in situ hybridization, *Int J Androl* (2007). : interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [95] J. Benet, M. Oliver-Bonet, P. Cifuentes, C. Templado and J. Navarro, Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review, *Cytogenet Genome Res* **111** (3–4) (2005), pp. 281–290/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [96] A. Perrin, N. Douet-Guilbert, B. Laudier, M.L. Couet, F. Guerif and D. Royere *et al.*, Meiotic segregation in spermatozoa of a 45, XY, 14, der(18)t(14;18)(q11;p11.3) translocation carrier: a case report, *Hum Reprod* **22** (3) (2007), pp. 729–732/interet de la cytogénétique des gamètes humains, résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [97] T. Escudero, I. Abdelhadi, M. Sandalinas and S. Munne, Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations, *Fertil Steril* **79** (Suppl. 3) (2003), pp. 1528–1534./ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor..pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [98] B. Baccetti, E. Bruni, G. Collodel, L. Gambera, E. Moretti and R. Marzella *et al.*, 10, 15 reciprocal translocation in an infertile man: ultrastructural and fluorescence in-situ hybridization sperm study: case report, *Hum Reprod* **18** (11) (2003), pp. 2302–2308/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)

- [99] A. Forabosco, B. Dutrillaux, G. Toni and J. Lejeune, Enfant avec une trisomie 21 libre et translocation $t(14q22q)$ maternelle, *Ann Genet* **16** (1) (1973), pp. 57–59/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [100] N. Machev, P. Gosset, S. Warter, M. Treger, M. Schillinger and S. Viville, Fluorescence in situ hybridization sperm analysis of six translocation carriers provides evidence of an interchromosomal effect, *Fertil Steril* **84** (2) (2005), pp. 365–373/interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [101] F. Pellestor, I. Imbert, B. Andreo and G. Lefort, Study of the occurrence of interchromosomal effect in spermatozoa of chromosomal rearrangement carriers by fluorescence in-situ hybridization and primed in-situ labelling techniques, *Hum Reprod* **16** (6) (2001), pp. 1155–1164/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [102] N. Douet-Guilbert, M.J. Bris, V. Amice, C. Marchetti, B. Delobel and J. Amice *et al.*, Interchromosomal effect in sperm of males with translocations: report of 6 cases and review of the literature, *Int J Androl* **28** (6) (2005), pp. 372–379. /interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor.pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [103] K. Mennicke, P. Diercks, H. Schlieker, M. Bals-Pratsch, S. al Hasani and K. Diedrich *et al.*, Molecular cytogenetic diagnostics in sperm, *Int J Androl* **20** (Suppl 3) (1997), pp. 11–19/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelleto..pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [104] J.C. Giltay, P.M. Kastrop, C.H. Tiemessen, W.G. van Inzen, J.M. Scheres and P.L. Pearson, Sperm analysis in a subfertile male with a Y ;16 translocation, using four-color FISH, *Cytogenet Cell Genet* **84** (1–2) (1999), pp. 67–72/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor..pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [105] F. Vialard, B. Guthauser, M. Bailly, M. Bergere, A. Escalona and D. Molina Gomes *et al.*, Le risque chromosomique pour un patient porteur d'une translocation $t(X;2)$ concerne non seulement la translocation mais aussi la ségrégation XY, *Andrologie* **15** (3) (2005), pp. 328–333/interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)

- [106] A. Perrin, N. Douet-Guilbert, M.J. Le Bris, G. Keromnes, M.L. Langlois and P. Barriere *et al.*, Segregation of chromosomes in sperm of a $t(X;18)(q11;p11.1)$ carrier inherited from his mother: case report, *Hum Reprod* **23** (1) (2008), pp. 227–230/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [107] C. Roux, C. Tripogney, F. Morel, C. Joanne, F. Fellmann and M.C. Clavequin *et al.*, Segregation of chromosomes in sperm of Robertsonian translocation carriers, *Cytogenet Genome Res* **111** (3–4) (2005), pp. 291–296./ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [108] G. Ogur, E. van Assche, W. Vegetti, G. Verheyen, H. Tournaye and M. Bonduelle *et al.*, Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers, *Mol Hum Reprod* **12** (3) (2006), pp. 209–215/interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [109] K. Moradkhani, J. Puechberty, S. Bhatt, J. Lespinasse, P. Vago and G. Lefort *et al.*, Rare Robertsonian translocations and meiotic behaviour: sperm FISH analysis of $t(13;15)$ and $t(14;15)$ translocations: a case report, *Hum Reprod* **21** (12) (2006), pp. 3193–3198. /interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [110] E. Anton, J. Blanco, J. Egozcue and F. Vidal, Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review, *Cytogenet Genome Res* **111** (3–4) (2005), pp. 297–304./: interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [111] F. Morel, B. Laudier, F. Guerif, M.L. Couet, D. Royere and C. Roux *et al.*, Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization, *Hum Reprod* **22** (1) (2007), pp. 136–141. /interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [112] S. Bhatt, K. Moradkhani, K. Mrasek, J. Puechberty, G. Lefort and J. Lespinasse *et al.*, Breakpoint characterization: a new approach for segregation analysis of paracentric inversion in human sperm, *Mol Hum Reprod* **13** (10) (2007), pp. 751–756/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.VIalard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)

- [113] Vialard F, Delanete A, Clement P, Simon-Bouy B, Aubriot FX, Selva J, Sperm chromosome analysis in two cases of paracentric inversion. *Fertil Steril* 2007; 87 (2): 418 e1–5. : interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [114] G. Lefort, P. Blanchet, N. Belgrade, F. Rivier, A.M. Chaze and P. Sarda *et al.*, Stable dicentric duplication-deficiency chromosome 14 resulting from crossing-over within a maternal paracentric inversion, *Am J Med Genet* **113** (4) (2002), pp. 333–338/ interet de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives.F.Vialard, F.Pelletor .pathologie biologie / volume 388-399 (septembre 2008)
- [115] Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [116] Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non-fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119–24. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [117] Vogt PH, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5:933–43. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [118] Mc Elreavey K, Krausz C. Male infertility and the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1999;64:928–33. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [119] Krausz C, et al. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000;15:1431–4. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [120] Akinin-Seifer I, et al. E´valuation d’une technique simple et rapide de de´tection de microde´letion du bras long du chromosome Y. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:34–41. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [121] Simoni M, et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004;27:240–9. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [122] P.Clément et Al/ Gynécologie Obstetrique et Fertilité 36 (2008) 318-324;
- [123] Sun C, et al. An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 1999;23:429–32. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324
- [124] Siffroi JP. Chromosome Y et infertilité. De´cembre 2006. Congre`s de la Socié´te´ de Me´decine de la Reproduction. Pre´sentation orale. Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´ 36 (2008) 318–324

- [125] Ken First MG, et al. The incidence and possible relevance of Y linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Mol Hum Reprod* 1996;2:943–50. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´* 36 (2008) 318–324
- [126] Cram DS, et al. Y chromosome analysis of infertile men and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. *Fertil Steril* 2000;74:909–1015. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´* 36 (2008) 318–324
- [127] Sharlip ID, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873–82. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´* 36 (2008) 318–324
- [128] Chang PL, et al. Y microdeletion in father and his four infertile sons. *J Androl* 1999;20:308–94. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´* 36 (2008) 318–324
- [129] Patsalis PC, et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet* 2002;360(9341):1222–4. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´* 36 (2008) 318–324
- [130] I. Liebaers, M. Bonduelle, E. van Assche, P. Devroey and A. Van Steirteghem, Sex chromosome abnormalities after intracytoplasmic sperm injection, *Lancet* **346** (8982) (1995), p. 1095/. **Intérêt de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives** *Pathologie Biologie, Volume 56, Issue 6, September 2008, Pages 388-399* F. Vialard and F. Pellestor
- [131] A. van Steirteghem, M. Bonduelle, P. Devroey and I. Liebaers, Follow-up of children born after ICSI, *Hum Reprod Update* **8** (2) (2002), pp. 111–116./ **Intérêt de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives** *Pathologie Biologie, Volume 56, Issue 6, September 2008, Pages 388-399.* F. Vialard and F. Pellestor
- [132] M.G. Pang, S.F. Hoegerman, A.J. Cuticchia, S.Y. Moon, G.F. Doncel and A.A. Acosta *et al.*, Detection of aneuploidy for chromosomes 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 21, X and Y by fluorescence in-situ hybridization in spermatozoa from nine patients with oligoasthenoteratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection, *Hum Reprod* **14** (5) (1999), pp. 1266–1273. /**Intérêt de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives** *Pathologie Biologie, Volume 56, Issue 6, September 2008, Pages 388-399.* F. Vialard and F. Pellestor
- [133] K. Dieterich, R. Soto Rifo, A.K. Faure, S. Hennebicq, B. Ben Amar and M. Zahi *et al.*, Homozygous mutation of *AURKC* yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility, *Nat Genet* **39** (5) (2007), pp. 661–665. /**Intérêt de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives** *Pathologie Biologie, Volume 56, Issue 6, September 2008, Pages 388-399.* F. Vialard and F. Pellestor

- [134] N. Rives, N. Mousset-Simeon, S. Mazurier and B. Mace, Primary flagellar abnormality is associated with an increased rate of spermatozoa aneuploidy, *J Androl* **26** (1) (2005), pp. 61–69/. **Intérêt de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives** . F. Vialard and F. Pellestor :*Pathologie Biologie, Volume 56, Issue 6, September 2008, Pages 388-399*
- [135] F. Morel, N. Douet-Guilbert, A. Moerman, B. Duban, C. Marchetti and B. Delobel *et al.*, Chromosome aneuploidy in the spermatozoa of two men with globozoospermia, *Mol Hum Reprod* **10** (11) (2004), pp. 835–838/. **Intérêt de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives**. F. Vialard and F. Pellestor :*Pathologie Biologie, Volume 56, Issue 6, September 2008, Pages 388-399*
- [136] N. Machev, P. Gosset and S. Viville, Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia, *Cytogenet Genome Res* **111** (3–4) (2005), pp. 352–357./. **Intérêt de la cytogénétique des gamètes humains : résultats et perspectives**. F. Vialard and F. Pellestor : *Pathologie Biologie, Volume 56, Issue 6, September 2008, Pages 388-399*
- [137] Narula J, Arbustini E, Chandrashekar Y, Schwaiger M. Apoptosis and the systolic dysfunction in congestive heart failure. Story of apoptosis interruptus and zombie myocytes. *Cardiol Clin* 2001;19:113–26. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [138] Weil M, Jacobson MD, Raff MC. Are caspases involved in the death of cells with a transcriptionally inactive nucleus? Sperm and chicken Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007 erythrocytes. *J Cell Sci* 1998;111:2707–15.
- [139] Lachaud C, Tesarik J, Canadas ML, Mendoza C. Apoptosis and necrosis in human ejaculated spermatozoa. *Hum Reprod* 2004;19:607–10. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [140] Hendricks KE, Hansen PJ. Can programmed cell death be induced in postejaculatory bull and stallion spermatozoa? *Theriogenology* 2009. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [141] Grizard G, Ouchchane L, Roddier H, Artonne C, Sion B, Vasson MP, et al. In vitro alachlor effects on reactive oxygen species generation, motility patterns and apoptosis markers in human spermatozoa. *Reprod Toxicol* 2007;23:55–62. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007

- [142] Eley A, Hosseinzadeh S, Hakimi H, Geary I, Pacey AA. Apoptosis of ejaculated human sperm is induced by co-incubation with Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide. *Hum Reprod* 2005;20:2601–7. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [143] Satta A, Stivala A, Garozzo A, Morello A, Perdichizzi A, Vicari E, et al. Experimental Chlamydia trachomatis infection causes apoptosis in human sperm. *Hum Reprod* 2006;21:134–7. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [144] Sion B, Janny L, Boucher D, Grizard G. Annexin V binding to plasma membrane predicts the quality of human cryopreserved spermatozoa. *Int J Androl* 2004;27:108–14. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [145] Steger K, Wilhelm J, Konrad L, Stalf T, Greb R, Diemer T, et al. Both protamine-1 to protamine-2 mRNA ratio and Bcl2 mRNA content in testicular spermatids and ejaculated spermatozoa discriminate between fertile and infertile men. *Hum Reprod* 2008;23:11–6. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [146] Cordelli E, Eleuteri P, Leter G, Rescia M, Spano M. Flow cytometry applications in the evaluation of sperm quality: Semen analysis, sperm function and DNA integrity. *Contraception* 2005;72:273–9. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [147] de MS, Martinez-Heredia J, Estanyol JM, Dominguez-Fandos D, Vidal-Taboada JM, Balleca JL, et al. Marked correlations in protein expression identified by proteomic analysis of human spermatozoa. *Proteomics* 2007;7:4264–77. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [148] Marchetti C, Obert G, Deffosez A, Formstecher P, Marchetti P. Study of mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species, DNA fragmentation and cell viability by flow cytometry in human sperm. *Hum Reprod* 2002;17:1257–65. Marchetti P, Marchetti C. Apoptose des spermatozoïdes : mythe ou réalité ? *Gynecol Obstet Fertil* (2009), doi:10.1016/j.gyobfe.2009.04.007
- [149] I. SEIFER, M. FELLOUS AND Y. J. BIGNON, causes génétiques de l'infertilité masculine, *Ann Biol Clin* 57(1999), pp ;301-308

- [150] P.MAY-PANLOUP, M.C.MALINGE. Infertilité masculine d'étiologie et assistante médicale à laprocréation. *Gynécologie Obstétrique et fertilité* ; Volume 29, issue 9, Septembre 2001, pages 535-593]
- [151] [ALBERTO FERLINA, BARBARA ARREDIA AND CARLOFORESTA, genetic causes of male infertilit.Roproductive Toxicology Volume22, Issue 2, August 2006, pages 133-141, 34 th Annual Confrence of European TeratologySociety]
- [152] Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl. 5):S210–5. [**Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556]
- [153] Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male.*Fertil Steril* 2006;86(Suppl. 5):S202–9. [**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556]
- [154] M. Sigman and J.P. Jarow, Endocrine evaluation of infertile men, *Urology* **50** (1997), pp. 659–664. [**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**.Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556]
- [155] C. Dode, J. Levilliers, J.-M. Dupont, A. De Paepe, N. Le Du and N. Soussi-Yanicostas *et al.*, Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome, *Nat Genet* **33** (2003), pp. 463–465. [**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**Volume **36**, Issue **5**, May 2008, Pages 551-556]
- [156] C. Dode, L. Teixeira, J. Levilliers, C. Fouveaut, P. Bouchard and M.-L. Kottler *et al.*, Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2, *PLoS Genet* **2** (2006), p. e175..**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556
- [157] N. De Roux, J. Young, M. Misrahi, R. Genet, P. Chanson and G. Schaison *et al.*, A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor, *N Eng J Med* **337** (1997), pp. 1597–1602. [**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556]
- [158] N. de Roux, E. Genin, J.-C. Carel, F. Matsuda, J.-L. Chaussain and E. Milgrom, Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54, *Proc Nat Acad Sci* **100** (2003), pp. 10972–10976. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556

- [159] F. Muscatelli, T.M. Strom, A.P. Walker, E. Zanaria, D. Recan and A. Meindl *et al.*, Mutations in the *DAX-1* gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism, *Nature* **372** (1994), pp. 672–676.. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556
- [160] **Référence**[Auteur : Dr J-P. Hardelin (février 2009), Numero Orphanet ORPHA478
- [161] **Archives de Pédiatrie** Volume 12, Issue 4, April 2005, Pages 380-384, **Hypoplasie congénitale des surrénales**, www.sciecdirect.com
- [162] Dr G. Diene, A. Postel-Vinay, G. Pinto, M. Polak, M. Tauber (juin 2007)*., Syndrome de prader willi.www.orphanet.net-Numero orphanet :ORPHAT 739
- [163] SHALLENDER BHASIN, CON MALLIDIS, KUN MA. The genec basis of infertility in men.Baillie A re's clinical endocrinology and Metabolism Vol.14, No3, PP.363plus au moins 388, 2000
- [164] ALBERTO FERLINA, BARBARA ARREDIA AND CARLO FORESTA, benetic causes of male infertility, *Reproductive Toxicology* volume 22, issue 2, August 2006, pages 133-141. 34 th annual conference of the european teratology society
- [165] R. Reynaud, A. Barlier, M. Chadli-Chaieb, A. Saveanu, G. Simonin and A. Enjalbert *et al.*, Hypopituitarisme congénital. Quand analyser les gènes de facteurs de transcription?, *Presse Med.* **33** (2004), pp. 400–405. **EMC - Endocrinologie** Volume 2, Issue 3, September 2005, Pages 148-170
- [166] J.S. Tapanainen, K. Aittomaki, J. Min, T. Vaskivuo and I.T. Huhtaniemi, Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility, *Nat Genet* **15** (1997), pp. 205–206. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556
- [167] G. Schaison, J. Young, M. Pholsena, K. Nahoul and B. Couzinet, Failure of combined follicle-stimulating hormone-testosterone administration to initiate and/or maintain spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism, *J Clin Endocrinol Metab* **77** (1993), pp. 1545–1549. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556
- [168] T.R. Kumar, Functional analysis of LHbeta knockout mice, *Mol Cell Endocrinol* **15** (2007), p. 269. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556
- [169] J. Weiss, L. Axelrod, R.W. Whitcomb, P.E. Harris, W.F. Crowley and J.L. Jameson, Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone, *N Eng J Med* **326** (1992), pp. 179–183. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556

- [170] H. des-Socin, R. Salvi, A.F. Daly, R.C. Gaillard, P. Quatresooz and P.-M. Tebeu *et al.*, Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene, *N Eng J Med* **351** (2004), pp. 2619–2625. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556
- [171] ALBERTO FERLINA, BARBARA ARREDIA AND CARLOFORESTA, genetic causes of male infertilit.Roproductive Toxicology Volume22, Issue 2, August 2006, pages 133-141, 34 th Annual Confernce of European Teratology Society
- [172] LAWRENCE C ; LA YMAN ; genetic causes of humain infertility.Endocrinol Metab clinics of North america 2003, vol, p 549-572
- [173] S KAVIT A ; S GAYZTRI ;N GIBBONS ; H TEMPEST et D K GRIFFIN . the genec basis of infertility. Reproduction 2003 ;126 ; 13-25
- [174]]K.H. Cheung, C.T. Leung, G.P. Leung and P.Y. Wong, Synergistic effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and aquaporin-9 in the rat epididymis, *Biol. Reprod.* **68** (5) (2003), pp. 1505–1510 (Epub 2002 Nov 27).. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 35, Issue 6, June 2007, Pages 561-564
- [175] J.M. Rigot, J.J. Lafitte, V. Dumur, R. Gervais, S. Manouvrier and J. Biserte *et al.*, Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens, *N. Engl. J. Med.* **325** (1) (1991), pp. 64–65. [**Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 35, Issue 6, June 2007, Pages 561-564]
- [176] **Immuno-analyse & Biologie Spécialisée Volume 19, Issue 6**, December 2004, Pages 343-350 .(www.sciencedirect.com)
- [177] T. Dork, B. Dworniczak, C. Aulehla-Scholz, D. Wieczorek, I. Bohm and A. Mayerova *et al.*, Distinct spectrum of *CFTR* gene mutations in congenital absence of vas deferens, *Hum. Genet.* **100** (3–4) (1997), pp. 365–377/.**Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 35, Issue 6, June 2007, Pages 561-564
- [178] B. Tummler, T. Storrs, V. Dziadek, T. Dork, T. Meitinger and A. Golla *et al.*, Geographic distribution and origin of *CFTR* mutations in Germany, *Hum. Genet.* **97** (6) (1996), pp. 727–731.**Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 35, Issue 6, June 2007, Pages 561-564
- [179] Orphanet (mars 2007). www.orpha.net, numéro orphanet : ORPHA 3471
- [180] Dr I. van der Burgt (juin 2008) . www.orphanet.com
- [181] Pr .frederic Galacteros, centre de la drepanocytose, CHU hopital Henri mondor .www.orpha.net
- [182] Dr I. Thuret (juin 2007)*, www.orpha.net

- [183] A. Qaseem, M. Aronson, N. Fitterman, V. Snow, K.B. Weiss and D.K. Owens, Clinical efficacy assessment subcommittee of the american college of physicians screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians, *Ann Intern Med* **143** (2005), pp. 517–521.] **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 36, Issue 5, May 2008, Pages 551-556
- [184] P.MAY-PANLOUMA, M-F.CHRETIENB, Y.MALTHIERYC AND P.REYNIER. ADN mitochondrial du spermatozoïde. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. In Press, Corrected proof, available online 8 september 2006
- [185] **Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge** **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [186] A. Agarwal and R.A. Saleh, Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment, *Urol. Clin. North Am.* **29** (2002), pp. 817–827./ **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [187] F.M. Siddiq and M. Sigman, A new look at the medical management of infertility, *Urol. Clin. North Am.* **29** (2002), pp. 949–963./ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [188] R.A. Schoor, S. Elhanbly, C.S. Niederberger and L.S. Ross, The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility, *J. Urol.* **167** (2002), pp. 197–200/ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [189] A.M. Belker, A.J. Thomas Jr., E.F. Fuchs, J.W. Konnak and I.D. Sharlip, Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group, *J. Urol.* **145** (1991), pp. 505–511./ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [190] R.E. Berger, Triangulation end-to-side vasoepididymostomy, *J. Urol.* **159** (1998), pp. 1951–1953/ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [191] J.L. Marmar, Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination, *J. Urol.* **163** (2000), pp. 483–486/ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [192] G.J. Matthews, P.N. Schlegel and M. Goldstein, Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations, *J. Urol.* **154** (1995), pp. 2070–2073. . **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [193] W.W. Jow, J. Steckel, P.N. Schlegel, M.S. Magid and M. Goldstein, Motile sperm in human testis biopsy specimens, *J. Androl.* **14** (1993), pp. 194–198/ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11

- [194] N.E. Bachtell, J. Conaghan and P.J. Turek, The relative viability of human spermatozoa from the vas deferens, epididymis and testis before and after cryopreservation, *Hum. Reprod.* **14** (1999), pp. 3048–3051/ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [195] G.S. Prins, R. Dolgina, P. Studney, B. Kaplan, L. Ross and C. Niederberger, Quality of cryopreserved testicular sperm in patients with obstructive and nonobstructive azoospermia, *J. Urol.* **161** (1999), pp. 1504–1508/ . **Annales d'Urologie**, Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [196] F. Jockenhövel, Male hypogonadism, Uni-Med Science (2004) (188p). **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [197] T. Sabuncu, E. Arıkan, E. Tasan and H. Hatemi, Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients, *Intern. Med.* **40** (2001), pp. 857–86/. **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [198] A. Kamal, I. Fahmy, R.T. Mansour, A.M. Abou-Setta, G.I. Serour and M.A. Aboulghar, Selection of individual testicular tubules from biopsied testicular tissue with a stereomicroscope improves sperm retrieval rate, *J. Androl.* **25** (2004), pp. 123–127/ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [199] A. Tsujimura, K. Matsumiya, Y. Miyagawa, T. Takao, K. Fujita and M. Koga *et al.*, Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia, *J. Urol.* **172** (2004), pp. 1944–1947/ **Annales d'Urologie** Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [200] G.B. Rucker, A. Mielnik, P. King, M. Golstein and P.N. Schlegel, Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction, *J. Urol.* **160** (1998), pp. 2068–2071/ **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [201] C.V. Hopps, A. Mielnik, M. Goldstein, G.D. Palermo, Z. Rosenwaks and P.N. Schlegel, Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions, *Hum. Reprod.* **18** (2003), pp. 1660–1665// **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [202] D. Levran, S. Ginath, J. Farhi, H. Nahum, M. Glezerman and A. Weissman, Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome, *Fertil. Steril.* **76** (2001), pp. 380–383// **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11

- [203] G.D. Palermo, P.N. Schlegel, J.J. Hariprashad, B. Ergun, A. Mielnik and N. Zaninovic *et al.*, Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men, *Hum. Reprod.* **14** (1999), pp. 741–748// **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [204] K. Dardashti, R.H. Williams and M. Goldstein, Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue, *J. Urol.* **163** (2000), pp. 1206–1207 // **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [205] S.J. Silber, Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia, *Hum. Reprod.* **15** (2000), pp. 2278–2284// **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11
- [206] G.GIMELLI, R CINTI, PV ARONE, A.NASELLI . the phenotype of a 45, X male with a Y /18 translocation clini benet 1996, 49 :37-41
- [207] H.DECHAUD, V MADINIER.Compte rendu du congrés de Fort Lauder de progrès dans le domaine du traitement de l'infertilité.Floride, 24-26 janvier 2002, Gynécologie Obstétrique et Fertilité, Volume 31, Issue1, 1 janury2003, Pages 55-65
- [208] J.P. Dadoune, Qualité du gamete testiculaire, *Andrologie* **11** (3) (2001), pp. 133–141// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [209] FIVNAT donnée 2002 // **Annales d'Urologie**. Volume 41, Issue 1, February 2007, Pages 6-11 // WWW.perso.wanadoo.fr/fivnat.fr
- [210] K. Aittomäki, U.B. Wennerholm, C. Bergh, A. Selbing, J. Hazekamp and K.G. Nygren, Safety issues in «assisted» reproduction technology: should ICSI patients have genetic testing before treatment? A practical proposition to help patient information, *Hum Reprod* **19** (3) (2004), pp. 472–476 [Epub 2004. Review]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [211] M. Claustres, Les génotypes responsables de la mucoviscidose ou d'absence bilatérale des canaux déférents ABCD, *Andrologie* **11** (4) (2001), pp. 195–203// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [212] C. Ravel, I. Berthaut, J.L. Bresson, J.P. Siffroi and Genetics Commission of the French Federation of CECOS, Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10, 000 sperm donor karyotypes, *Hum Reprod* **21** (6) (2006), pp. 1484–1489 [Epub 2006]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [213] S. Chantot-Bastaraud, C. Ravel and J.P. Siffroi, Underlying karyotype abnormalities in IVF/ICSI patients, *Reprod Biomed Online* **16** (4) (2008), pp. 514–522 // **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [214] Haute Autorité de Santé. Recherche des microdélétions du chromosome Y 2006// www.has-sante.fr.)// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 //Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [215] P.H. Vogt, A. Edelman, S. Kirsch, O. Henegariu, P. Hirschmann and Kiesewetter *et al.*, Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11, *Hum Mol Genet* **5** (7) (1996), pp. 933–943// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [216] C. Patrat, T. Bienvenu, L. Janny, A.K. Faure, P. Fauque and I. Akinin-Seifer *et al.*, Clinical data and parenthood of 63 infertile and Y-microdeleted men, *Fertil Steril* (2008). **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 //Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [217] K. McElreavey, C. Krausz, C. Patrat and M. Fellous, Infertilité masculine et les microdélétions du chromosome Y, *Gynecol Obstet Fertil* **30** (2002), pp. 405–412// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [218] C. Ravel, S. Chantot-Bastaraud, K. McElreavey and J.P. Siffroi, Molecular anomalies of the Y chromosome: Consequences on male fertility, *Gynecol Obstet Fertil* **34** (10) (2006), pp. 885–893 [Epub 2006]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)


- [219] I. Akin-Seliger, R. Touraine, H. Lejeune, J. Laurent, B. Lauras and R. Levy, Évaluation d'une technique simple et rapide de détection de microdélétions du bras long du chromosome Y, *Gynecol Obstet Fertil* **32** (1) (2004), pp. 34–41// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [220] M. Desgeorges, Gène CFTR et infertilité masculine en 2001 : conseil génétique, diagnostic prénatal, diagnostic pré-implantatoire, *Andrologie* **11** (4) (2001), pp. 204–208// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [221] J.P. Dadoune, Qualité du gamète testiculaire, *Andrologie* **11** (3) (2001), pp. 133–141// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 // Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [222] G.D. Palermo, P.N. Schlegel, J.J. Hariprasad, B. Ergün, A. Mielnik and N. Zaninovic *et al.*, Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men, *Hum Reprod* **14** (3) (1999), pp. 741–748// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 // Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [223] I. De Croo, J. Van der Elst, K. Everaert, P. De Sutter and M. Dhont, Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia, *Hum Reprod* **15** (6) (2000), pp. 1383–1388// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [224] M. Ghanem, N.I. Bakr, M.A. Elgayaar, S. El Mongy, H. Fathy and A.H. Ibrahim, Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis, *Int J Androl* **28** (1) (2005), pp. 16–21// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité** Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [225] Ishikawa T, Shiotani M, Izumi Y, Hashimoto H, Koikeguchi S, Goto S, Ph.D., and Fujisawa M. Fertilization and pregnancy using cryopreserved testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection with azoospermia. *Fertil Steril* 2009;92(1):174–9 [Epub 2008]. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [226] R.T. Mansour, A. Kamal, I. Fahmy, N. Tawab, G.I. Serour and M.A. Aboulghar, Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia, *Hum Reprod* **12** (9) (1997), pp. 1974–1979// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [227] V. Vernaève, M. Bonduelle, H. Tournaye, M. Camus, A. Van Steirteghem and P. Devroey, Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia, *Human Reprod* **18** (10) (2003), pp. 2093–2097// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [228] S. Kanto, J. Sugawara, H. Masuda, H. Sasano, Y. Arai and K. Kyono, Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients, *Fertil Steril* **90** (5) (2008) [2010.e5–7, Epub 2008]. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [229] D. Dozortsev, R. Neme, M.P. Diamond, S. Abdelmassih, V. Abdelmassih and Oliveira *et al.*, Embryos generated using testicular spermatozoa have higher developmental potential than those obtained using epididymal spermatozoa in men with obstructive azoospermia, *Fertil Steril* **86** (3) (2006), pp. 606–611// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 //Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [230] C. Buffat, Patrat, F. Merlet, J. Guibert, S. Epelboin and N. Thiounn *et al.*, ICSI outcomes in obstructive azoospermia: influence of the origin of surgically retrieved spermatozoa and the cause of obstruction, *Human Reprod* **21** (4) (2006), pp. 1018–1024// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [231] G. Grizard, A. Force, L. Janny and D. Boucher, Principes de préparation et de congélation des spermatozoïdes testiculaires humains, *Andrologie* **13** (2) (2003), pp. 128–133// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [232] Q.V. Neri, T. Takeuchi and G.D. Palermo, An update of «assisted» reproductive technologies results in the United States, *Ann N Y Acad Sci* **1127** (2008), pp. 41–48.// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [233] J. Konc, K. Kanyo and S. Cseh, The effect of condition/state of testicular spermatozoa injected to the outcome of TESE–ICSI–ET cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **141** (1) (2008), pp. 39–43 [Epub 2008]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 .Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [234] N. De Groot, R. Goshen, J. Rachmilewitz, B. Gonik, H. Ben-Hur and A. Hochberg, Genomic imprinting and b-chorionic gonadotropin, *Prenat Diagn* **13** (12) (1993), pp. 1159–1160// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, . Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 //Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [235] Q. Chang, J.C. Pang, K.K. Li, W.S. Poon, L. Zhou and H.K. Ng, Promoter hypermethylation profile of RASSF1A, FHIT, and sFRP1 in intracranial primitive neuroectodermal tumors, *Hum Pathol* **36** (12) (2005), pp. 1265–1272// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 //Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [236] E.R. Maher, M. Afnan and C.L. Barratt, Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs?, *Human Reprod* **18** (12) (2003) [pp. 2508 ± 2511]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [237] M.R. DeBaun, E.L. Niemitz and A.P. Feinberg, Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of *LIT1* and *H19*, *Am J Hum Genet* **72** (2003), pp. 156–160// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [238] C. Gicquel, V. Gaston, J. Mandelbaum, J.P. Siffroi, A. Flahault and Y. Le Bouc, In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the *KCN10T* gene, *Am J Hum Genet* **72** (5) (2003), pp. 1338–1341// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [239] G.F. Cox, J. Burger, V. Lip, U.A. Mau, K. Sperling and B.L. Wu *et al.*, Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects, *Am J Hum Genet* **71** (2002), pp. 162–164// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883
Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [240] K.H. Orstavik, Intracytoplasmic sperm injection and congenital syndromes because of imprinting defects, *Tidsskr Nor Laegeforen* **123** (2) (2003), p. 177 [Norwegian]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 //Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [241] J. Svensson, A. Björnståhl and S.A. Ivarsson, Increased risk of Silver-Russell syndrome after in vitro fertilization?, *Acta Paediatr* **94** (8) (2005), pp. 1163–1165//**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [242] M. Kagami, T. Nagai, M. Fukami, K. Yamazawa and T. Ogata, Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST, *J Assist Reprod Genet* **24** (4) (2007), pp. 131–136 [Epub 2007]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [243] S. Douzgou, R. Mingarelli, L. Tarani, A. De Crescenzo and A. Riccio, Silver-Russell syndrome following in vitro fertilization, *Pediatr Dev Pathol* **11** (4) (2008), pp. 329–331//**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 // Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [244] A.C. Moll, S.M. Imhof, A.Y. Schouten-van Meeteren and F.E. van Leeuwen, In-vitro fertilisation and retinoblastoma, *Lancet* **361** (9366) (2003), p. 1392// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [245] I. Lee, P.T. Finger, J.A. Grifo, A.R. Rausen, A. Rebarber and D.H. Barad, Retinoblastoma in a child conceived by in vitro fertilisation, *Br J Ophthalmol* **89** (3) (2005), p. 393// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 //Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [246] O. Lidegaard, A. Pinborg and A.N. Andersen, Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study, *Human Reproduction* **20** (4) (2005), pp. 950–954/**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [247] S. Bowdin, C. Allen, G. Kirby, L. Brueton, M. Afnan and C. Barratt *et al.*, A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders, *Hum Reprod* **22** (12) (2007), pp. 3237–3240// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [248] [56] E.L. Niemitz and A.P. Feinberg, Epigenetics and ◀assisted▶ reproductive technology: a call for investigation, *Am J Hum Genet* **74** (4) (2004), pp. 599–609 [Epub 2004]. **Article** |  PDF (174 K) | **Full Text** via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (117)
- [249] S.L. Laprise, Implications of epigenetics and genomic imprinting in ◀assisted▶ reproductive technologies, *Mol Reprod Dev* (2009) [Epub ahead of print]. Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883
Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [250] M.E. Doornbos, S.M. Maas, J. McDonnell, J.P. Vermeiden and R.C. Hennekam, Infertility, ◀assisted▶ reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study, *Hum Reprod* **22** (9) (2007), pp. 2476–2480 [Epub 2007]. **Full Text** via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (20). Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883
Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [251] H. Kobayashi, A. Sato, E. Otsu, H. Hiura, C. Tomatsu and T. Utsunomiya *et al.*, Aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm from oligospermic patients, *Hum Mol Genet* **16** (21) (2007), pp. 2542–2551// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [252] H. Kobayashi, K. Yamada, S. Morita, H. Hiura, A. Fukuda and M. Kagami *et al.*, Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene *Zdbf2* on chromosome 1 and its imprinted human homolog *ZDBF2* on chromosome 2, *Genomics* **93** (5) (2009), pp. 461–472 [Epub 2009] **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883
Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [253] C.J. Marques, F. Carvalho, M. Sousa and A. Barros, Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis, *Lancet* **363** (9422) (2004), pp. 1700–1701// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [254] C.J. Marques, P. Costa, B. Vaz, F. Carvalho, S. Fernandes and A. Barros *et al.*, Abnormal methylation of imprinted genes in human sperm is associated with oligozoospermia, *Mol Hum Reprod* **14** (2) (2008), pp. 67–74 [Epub 2008]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [255] S. Hartmann, M. Bergmann, R. Bohle, W. Weidner and K. Steger, Genetic imprinting during impaired spermatogenesis, *Mol Hum Reprod* **12** (2006), pp. 407–411// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, Pages 873-883, November-December 2009// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [256] S. Epelboin, Les enfants de l'ICSI, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **36** (7) (2007) [SUP (53 p.) (22 ref.), Note(s): S109-S113]// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883
 Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [257] M. Hansen, C. Bower, E. Milne, N. de Klerk and J. Kurinczuk, Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects — a systematic review, *Human Reprod* **20** (2) (2005), pp. 328–338// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883
 Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [258] M. Bonduelle, I. Liebaers, V. Deketelaere, M.P. Derde, M. Camus and P. Devroey *et al.*, Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999), *Hum Reprod* **17** (3) (2002), pp. 671–694// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

[259] M. Bonduelle, C. Bergh, A. Niklasson, G.D. Palermo, U.B. Wennerholm and Collaborative Study Group of Brussels, Gothenburg and New York, Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children, *Reprod Biomed Online* **9** (1) (2004), pp. 91–101// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883 // Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

[260] M. Ludwig, Development of children born after IVF and ICSI, *Reprod Biomed Online* **9** (1) (2004), pp. 10–12// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

[261] M. Hansen, C. Bower, E. Milne, N. de Klerk and J.J. Kurinczuk, Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – A systematic review, *Hum Reprod* **20** (2) (2005), pp. 328–338// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

[262] R.T. Lie, A. Lyngstadaas, K.H. Orstavik, L.S. Bakketeig, G. Jacobsen and T. Tanbo, Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis, *Int J Epidemiol* **34** (3) (2005), pp. 696–701// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

[263] C.K. Olson, K.M. Keppler-Noreuil, RomittiPA, W.T. Budelier, G. Ryan and A.E.T. Sparks, In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects, *Fertil Steril* **84** (5) (2005), pp. 1308–1315// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

[264] U.B. Wennerholm, C. Bergh, L. Hamberger, K. Lundin, L. Nilsson and Wikland *et al.*, Incidence of congenital malformations in children born after ICSI, *Hum Reprod* **15** (4) (2000), pp. 944–948// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [265] V. Vernaève, M. Bonduelle, H. Tournaye, M. Camus, A. Van Steirteghem and P. Devroey, Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia, *Hum Reprod* **18** (10) (2003), pp. 2093–2097// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [266] J. Fedder, A. Gabrielsen, P. Humaidan, K. Erb, E. Ernst and A. Loft, Malformation rate and sex-ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm, *Human Reprod* **22** (4) (2007), pp. 1080–1085// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [267] Haute Autorité de Santé. Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (*Intracytoplasmic sperm injection* [ICSI]) : indications, coût-efficacité et risques pour la descendance 2006//**Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [268] P. Platteau, C. Staessen, A. Michiels, H. Tournaye, A. Van Steirteghem and I. Liebaers *et al.*, Comparison of the aneuploidy frequency in embryos derived from testicular sperm extraction in obstructive and nonobstructive azoospermic men, *Hum Reprod* **19** (7) (2004), pp. 1570–1574// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [269] D. Bettio, A. Venci and P.E. Levi Setti, Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures, *Placenta* **29** (Suppl B) (2008), pp. 126–128// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883// Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [270] C. Mau Kai, K.M. Main, A.N. Andersen, A. Loft, N.E. Skakkebaek and A. Juul, Reduced serum testosterone levels in infant boys conceived by intracytoplasmic sperm injection, *J Clin Endocrinol Metab* **92** (7) (2007), pp. 2598–2603 [Epub 2007] **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)

- [271] Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-12, 2007
- [272] Revidi P., Beauquier-Maccotta B. Problématiques psychiques dans les aides médicales à la procréation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie/Pédopsychiatrie, 37-204-G-40, 2008.
- [273] Woldringh GH, Besselink DE, Tillema AH, Hendriks JC, Kremer JA. Karyotyping, congenital anomalies and follow-up of children after intracytoplasmic sperm injection with non-ejaculated sperm: a systematic review. Hum Reprod Update 2009// **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Volume 37, Issues 11-12, November-December 2009, Pages 873-883
- Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18-20 novembre 2009)
- [274] H.J EVANS .Chromosome anomalies among livebirths. J Med Genet. 1977 Oct; 14(5):309-12.
- [275] G. BOURROUILLOU (1), L. BUJAN Place et apports du caryotype en infertilité masculine. Progrès en Urologie (1992), 2, 185191.
- [276] VINCENT MC. DAUDIN M, DE MAS P. Cytogenetic Investigations of Minireview Infertile Men With Low Sperm Counts: A 25-Year Experience. Journal of Andrology . January/February 2002
- [277] J. P. MEZA-ESPINOZA, I. P. DA V ALOS-RODRIGUEZ, S. PEREZ-MUNOZ CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH AZOOSPERMIA IN WESTERN MEXICO. Archives of Andrology Vol:52 Issue: 2 2006 March-April PP:87-90
- [278] YOSHIHIRO NAKAMURA, MASAYA KITAMURA, KENJI NISHIMURA Chromosomal variants among 1790 infertile men. International Journal of Urology February 2001. Volume 8. Issue 2 - Page 49
- [279] AKEEL A. YASSEEN ; AIDA AUNUIZ, MOHAMED N. AL-MUSA WI. Chromosome studies in male patients suffering from infertility. Saudi Medical Journal 2001; Vol. 22 (3): 223-226
- [280] CHANDLEY A.C. The chromosomal basis of human infertility. Br. Med. Bull. (1979), 35, 181.
- [281] C. RAVEL, S. CHANTOT-BASTARAUD, K. MCELREAVEY AND J.-P. SIFFROI Molecular anomalies of the y chromosome: consequences on male fertility. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, In Press, Corrected Proof, Available online 18 September 2006

- [282] ALBERTO FERLINA, BARBARA ARREDIA, CARLO FOREST A. Genetic causes of male infertility . *Reproductive Toxicology*, Volume 22, Issue 2, August 2006, Pages 133-141. 34th Annual Conference of the European Teratology Society
- [283] FABIO LANFRANCO, AXEL KAMISCHKE, MICHAEL ZITZMAI'.~ Klinefelter's syndrome. *The Lancet* Volume 364, Issue 9430, July 2004, Pages 273-283
- [284] JL SIMPSON, F DE LA CRUZ AND RS SWERDLOFF ET AL. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions, *Genet Med* 5 (2003), pp. 460-468.
- [285] J VISOOTSAK, M AYLSTOCK AND JM GRAHAM JR, Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician, *Clin Pediatr (Phil a)* 40 (2001), pp. 639-651.
- [286] CHEVRET E ., ROUSSEAU S ., MONTEIL M Increased incidence of hyperhaploid 24, XY spermatozoa detect by threecolor FISH in a 46, XY /47, XXV male. *Hum Genet*, 1996, 97 (2), 171-5
- [287] COZZI J., CHEVRET E., ROUSSEAU S., Achievement of meiosis in XXV germ cells, study of 543 sperm karyotypes From an XYXXY mosaic patient. *Hum Genet*, 1994, 93(1), 32-4
- [288] GUTTENBACH M., SCHAKOWSKI R, SCHMID M. Incidence of chromosome 3, 7, 10, 11, 17 and X disomy in mature human sperm nuclei as determined by nonradioactive in situ hybridization. *Hum Genet*, 1994, 93(1), 7-12
- [289] GUTTENBACH M., SCHAKOWSKI R, SCHMID M. Incidence of chromosome 18 disomy in human sperm nuclei as detected by nonisotopic in situ hybridization. *Hum Genet*, 1994, 93(4), 421-3
- [290] DUMAS LATTAQUE (ANICK) /TONIN (ANNIE) ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET INFECONDITE, INFERTILITE MASCULINE Thèse en médecine.1988 GRENOBLE
- [291] P. MAY-PANLOUP, M. C. LALINGE. Infertilité masculine d'origine génétique et assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*; Volume 29, Issue 9, September 2001, Pages 583-59
- [292] CASTINEYRA G, COPELLI S, LEV ALLE O. 46, xx male: clinical, hormonal/genetic findings. *Arch Androl*. 2002 Jul-Aug;48(4):251-7.
- [293] VALETTO A, BERTINI V, RAPALINI E, SIMI P. A 46, xx SRY-negative man with complete virilization and infertility as the main anomaly. *Fertil Steril*. 2005 Jan; 83(1):216-9.

- [294] ABUSHEIKHA N, LASS A, BRINDEN P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod.* 2001 Apr;16(4):717-8. Review. PMID: 11278224
- [295] H.E. VIRTANENA, E. RAJPERT-DE MEYTSB, K.M. MAINB, N.E. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicology and Applied Pharmacology* Volume 207, Issue 2, Supplement 1, 1 September 2005, Pages 501-505
- [296] ALVAREZ-NA V A F, GONZALEZ S, SOTO S, PINEDA L, MORALES-MACHIN A. Mixed gonadal dysgenesis: a syndrome of broad clinical, cytogenetic and histopathologic spectrum. *Genet Couns.* 1999;10 (3):233-43. Links
- [297] YOSHIDA A, NAKAHORI Y, ET AL. Dicentric Y chromosome in an azoospermic male. *Mol Hum Reprod* 3:709-712.
- [298] PHILIPP OS C PATSALIS, CAROLINA SISMANI, LLUIS QUINTANA-MURCI Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *The Lancet*, Volume 360, Issue 9341, 19 October 2002, Pages 1222-1224
- [299] FRANCISCO ÂLV AREZ-NA V A, MARISOL SOTOA, LISBETH BORJASA Molecular analysis of SR Y gene in patients with mixed gonadal dysgenesis *Annales de Génétique* Volume 44, Issue 3, July-September 2001, Pages 155-159
- [300] Infertilité, ambiguïté sexuelle. <http://www.script.univ-paris7.fr/doc/geneBG/Anodiffsexu.pdf>
- [301] J. SCHLOSSERA, 1. NAKIBB. Infertilité masculine: bilan. *Annales d'Urologie*, In Press, Corrected Proof, A available online 31 August 2006.
- [302] MARK S. FOX, AND RENEE A. REIJO PERA. Male infertility genetic analysis of the DAZ genes on the human Y chromosome and genetic analysis of DNA repair. *Molecular and Cellular Endocrinology* Volume 186, Issue 2, 25 January 2002, Pages 231-239 [302] T HASSOLD; M ABRUZZO; D GRLFFIN; M MERRLL Humans: incidence, origins and eitiology. *Environmental Molecular Mutagens* 1996; 28: 167-175
- [303] LINDET Y ANN. L'INFERTILITE MASCULINE A L'HEURE DE LA GENETIQUE ET DE LA BIOLOGIE. MOLECULAIRE. Thèse en médecine. 1999CAEN
- [304] RUCKER GB, MIELNIK A, KING P, GOLSTEIN M, Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J.Urol*, 1998, 106:6, 2068-71.
- [305] L TIEPOLO; 0 ZUFF ADI Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34: 119-24

- [306] J. P. SIFFROI, , S. CHANTOT-BASTARAUD AND C. RAVEL Origines géniques et chromosomiques des anomalies de la spermatogenèse: aspects cliniques et rapports avec les modèles animaux. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. Volume 31, Issue 6, June 2003, Pages 504-515
- [307] T HARGREAVE . Genetic bases of male infertility British Medical Bulletin 2000; 3: 650-671
- [308] S. PENNA VIDEAU. H. ARAUJO Chromosomal abnormalities and polymorphisms in fertility men .Archives of andrology 2001. 46 :205-210
- [309] S.E.KLEIMAN1, L.YOGEV, R.GAMZU, R.HAUSER, Genetic evaluation of infertile men. Human Reproduction 1999vo1.14 no.1 pp.33-38,
- [310] J. SCHLOSSERA, I. NAKIBB. Infertilité masculine: bilan. Annales d'Urologie, In Press, Corrected Proof, Available online 31 August 2006.
- [311] N. RIVESA, N. MOUSSET-SIMEONA, Anomalies chromosomiques du spermatozoïde. Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 32, Issue 9, September 2004, Pages 771-778 .ges Journées de la FFER (Paris, 2004)

Référence des figures

- [312] Figure 1 : <http://svtoiselet.free.fr/IMG/jpg/meiose.jpg>
- [313] Figure 2 : Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [314] Figure 3 : : Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.
- [315] Figure 4 : livre d'anatomie Roviére
- [316] Figure 5, 6, 7, 8, 10: Ravel C., Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.
-
- [318] Figure 11, 12, 13, 14 : Young J. Syndrome de Klinefelter. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-20, 2007.
-

- [320] Figure 16 : Quarantième Journée thématique de la SFEF (Paris, 25 mars 2009). Anomalies de structure du chromosome Y et syndrome de Turner, Ravel C, Siffroi J-P. Anomalies de structure du chromosome Y et syndrome de Turner. *Gynecol Obstet Fertil* (2009),
- [321] *Figure 17, 18, 20, 24, 29* : F. Vialard, F. Pellestor / *Pathologie Biologie* 56 (2008) 388–399
- [322] Figure 19 : [Ravel C, Siffroi J-P. Anomalies de structure du chromosome Y et syndrome de Turner. *Gynecol Obstet Fertil* (2009), Quarantième Journée thématique de la SFEF (Paris, 25 mars 2009)]
- [323] Figure 21, 22, 23, 25: [<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/abweichende03.html>]
- [324] Figure 26, 27, 28 : P. Clément et al. / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 318–324
- [325] Figure 30 : **EMC - Endocrinologie** Volume 2, Issue 3, September 2005, Pages 148-170

Référence des tableaux

- [326] Tableau 1 ; 2 : Ravel C., Berthaut I., Siffroi J.-P. Infertilités masculines. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*, 10-032-E-10, 2009.
- [327] Tableau 3 : Young J. Syndrome de Klinefelter. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*, 10-032-E-20, 2007.
- [328] Tableau 4 : Jean Pierre SIFFORI (Congrès SMR 2006)
- [329] Tableau 5 : **Archives de Pédiatrie Volume 12, Issue 4**, April 2005, Pages 380-384, **Hypoplasie congénitale des surrénales**, www.sciencedirect.com]
- [330] **Tableaux 6 : EMC - Endocrinologie** Volume 2, Issue 3, September 2005, Pages 148-170
- [331] Tableau 7, 8 : S KAVITA ; S GAYZTRI ; N GIBBONS ; H TEMPEST et D K GRIFFIN . the genetic basis of infertility. *Reproduction* 2003 ;126 ; 13-25
- [332] **Tableau 9** : B. Tummler, T. Storrs, V. Dziadek, T. Dork, T. Meitinger and A. Golla *et al.*, Geographic distribution and origin of *CFTR* mutations in Germany, *Hum. Genet.* **97** (6) (1996), pp. 727–731. **Full Text** via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (9).. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 35, Issue 6, June 2007, Pages 561-564
- [333] Tableau 10 : **Immuno-analyse & Biologie Spécialisée** Volume 19, Issue 6, December 2004, Pages 343-350 .(www.sciencedirect.com)
- [334] Tableau 11 : [222, 223, 224, 225, 227, 228]

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

أسباب العقم الوراثي عند الرجل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : الجمعة 11 دجنبر 2009

من طرف

السيد : محمد خصال
المزاد في 26 يونيو 1981 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العقم – التحليل المنوي – الأسباب الصبغية – الأسباب المورثية – الخريطة الصبغية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: محمد عبار

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيدة: أمينة لخضر

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء {