



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 113

# L'infertilité d'origine génétique : expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/07/2020

PAR

Mlle. **Loubna SOUFIAN**

Née le 18/04/1992 à Fkih Ben Salah

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

## MOTS-CLES :

Infertilité masculine - Infertilité féminine - Génétique - Caryotype - Anomalies chromosomiques - Anomalies géniques - CHU Mohammed VI de Marrakech

## JURY

**M. H. ASMOUKI**

Professeur de gynécologie-obstétrique

PRESIDENT

**Mme. N. ABOUSSAIR**

Professeur de génétique

RAPPORTEUR

**M. Z. DAHAMI**

Professeur d'urologie

**M. H. BAÏZRI**

Professeur d'endocrinologie-diabétologie

JUGES





## *Serment d'Hippocrate*

*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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





A decorative border made of a black and white DNA double helix structure, forming a rectangular frame around the text.

**LISTE DES  
PROFESSEURS**

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EL Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie– vasculairepéripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato– orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMMAR Haddou	Oto–rhino–laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH MohamedAmine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHAYassine	Chirurgie réparatrice etplastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIATBENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA	Traumatologie	–MOUDOUNI Said	Urologie

Mohamed Amine	orthopédie	Mohammed	
BENJILAL Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et	SAMKAOUI Mohamed	Anesthésie- réanimation

	maladies métaboliques	Abdenasser	
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne

AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMIMohammed	Stomatologie et Chirurgiemaxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie etmaladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice etplastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Abdelhamid			
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Abdelfettah	Moulay Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie -Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie

BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologieenvironnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie –orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAHTaoufik	Chirurgie Réparatrice etPlastique
BOUZERDAAbdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio –Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIHFadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL– AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire(médecine préventive,santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie

EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019





*Je dédie cette thèse*

*à...*

## A la mémoire de mon défunt père, Larbi SOUFIAN

*Cela fait plus de trois ans que tu n'es plus de ce monde, mais ta mémoire n'a jamais cessé de m'accompagner et de m'encourager à atteindre mes buts. Je t'aime à croire que tu serais fier de ce que ta fille est devenue. Que ton âme repose en paix.*

## A ma très chère mère, Zohra LOURIKI

*Aucune dédicasse ne saurait exprimer ce que tu représente pour moi. Pour toi, pour tous les sacrifices, toutes les nuits sans sommeil, pour tous les moments où tu n'as épargné aucun effort pour m'encourager et m'aider à devenir la personne que je suis devenue. Je te dois tout ce que j'ai et tout ce que je suis.*

*Que ce travail soit l'exaucement de tes vœux et tes prières, puisse Dieu t'accorder santé et longue vie. Mon amour pour toi ne s'éteindra qu'avec ma vie.*

## A mon frère, Nabil SOUFIAN

*Mon cher frère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour, l'affection et le respect que je porte pour toi. Tu as toujours été un ange gardien, et je sais que je peux toujours compter sur toi, même dans les moments les plus difficiles. La distance qui nous sépare ne saurait briser les liens qui nous unissent. Je remercie Dieu de m'avoir accordé la grâce de t'avoir comme frère, puisse-t-il nous garder éternellement unis.*

## A ma sœur, Kamilia SOUFIAN

*Je ne trouve pas les mots pour te remercier pour l'amour que tu m'as témoigné au cours des années, les paroles d'encouragement et le soutien que tu m'as offert. Tu es pour moi la sœur, la meilleure amie, la partenaire de voyages, et un exemple à suivre. Merci de m'avoir épaulé dans tous les hauts et les bas de la vie. Je te souhaite réussite et bonheur. Puisse l'amour nous unir à jamais.*

## A mes anges Ghali FATHOUNE et Alia SOUFIAN

*Vous êtes l'espoir et le futur de notre famille, sachez que je serai toujours présente pour vous guider, vous écouter, et vous soutenir dans tous les moments de votre vie, j'espère pouvoir être votre amie et la meilleure tante. Que Dieu vous protège et vous comble de bonheur.*

### A ma grand-mère, Fatima TEFFAH

*Celle qui m'a accompagné par ses prières et sa douceur. Je te remercie pour tout le soutien exemplaire que tu me portes. Que Dieu te prête longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.*

### A mes tantes, mes oncles, mes cousins et mes cousines

*J'aurai aimé vous rendre hommage un par un en témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours pour vous honorer.*

### A mon cher ami, Badr MOUTAOUAKKIL

*En souvenir de nos 8 ans d'amitié, nous avons traversé ce parcours côte à côte, tu as toujours été là pour moi, dans le bon comme dans le mauvais, tu as été plus qu'un ami. Je ne serai pas là sans ton soutien et tes conseils en or. Je te dédie ce travail en témoignage de ma grande gratitude.*

### A mes chères amies, Yasmine SOBHI et Salma ORFI

*Votre amitié durant ces années m'a donné le courage de continuer et de ne pas baisser les bras. Nous avons vécu et partagé tellement de moments et d'événements que vous faites partie intégrante de ma famille. Je vous remercie pour les bons souvenirs, puisse-t-on en créer d'autres.*

A tous les collègues de classe et de stage hospitalier. A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

*Merci d'accepter ce travail que je vous dédie avec toute mon affection.*

A decorative border made of a DNA double helix structure, consisting of two strands of circles connected by vertical lines, forming a rectangular frame.

**REMERCIEMENTS**

A notre maître et président de thèse

Mr. Hamid ASMOUKI, professeur de gynécologie-obstétrique

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège de passer par votre service durant notre formation et nous étions témoin de vos qualités humaines et professionnelles. Nous vous remercions également pour l'amabilité et l'affabilité avec lesquelles vous nous avez reçu. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et de notre respect.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Mme. Nisrine ABOUSSAIR, professeur de génétique

*Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail qui vous tient à cœur: votre dévouement, votre sympathie, votre modestie, et toutes vos qualités humaines et professionnelles nous ont profondément marquées et seront toujours pour nous un modèle lors de l'exercice de notre profession. Merci pour votre disponibilité, vos conseils éclairés, votre bienveillance et votre réactivité à chaque étape de ce travail. C'était une chance d'avoir un rapporteur de thèse aussi engagée et motivée que vous. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordé.*

A notre maître et juge de thèse

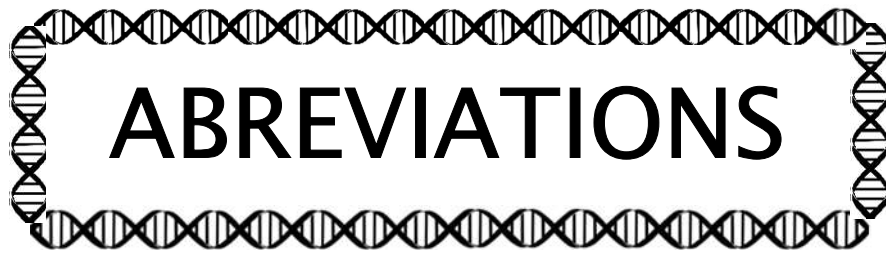
Mr. Zakaria DAHAMI, professeur d'Urologie

*Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter Professeur, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect*

*A notre maître et juge de thèse*

*Mr. Hicham Baizri, professeur d'endocrinologie-diabétologie*

*Nous sommes très honoré de voir parmi nos juges un professeur dont nous avons eu la chance d'apprécier les qualités de l'enseignement. Nous vous remercions pour votre présence et pour le temps que vous nous avez consacré. Veuillez accepter dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.*

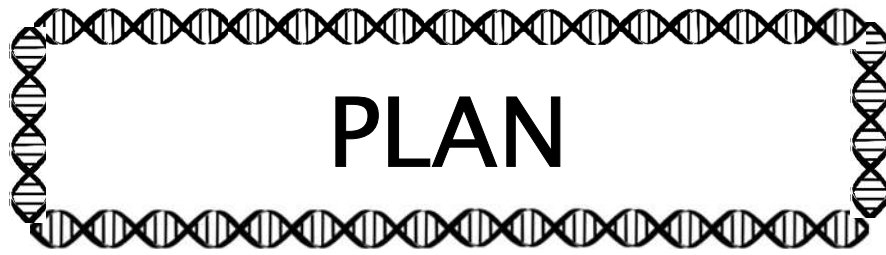
A decorative border made of a DNA double helix structure, consisting of two strands of alternating black and white segments, forming a rectangular frame around the text.

# ABREVIATIONS

## Liste des abréviations

<b>ABCD</b>	: Absence bilatérale congénitale des canaux déférents
<b>ACPA</b>	: analyse chromosomique par puce à ADN
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>AMP</b>	: Assistance médicale à la procréation
<b>AR</b>	: Androgen Receptor – Récepteur aux androgènes
<b>ARN</b>	: acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: acide ribonucléique messenger
<b>ARN-seq</b>	: Séquençage de l'ARN
<b>AURKC</b>	: Aurora Kinase C
<b>AZF</b>	: Azoospermia factor
<b>BPES</b>	: Syndrome blepharophimosis, ptosis, et epicanthus inversus
<b>CAIS</b>	: Syndrome d'insensibilité aux androgènes complet
<b>CF</b>	: Cystic fibrosis – Mucoviscidose
<b>CFTR</b>	: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
<b>CGH</b>	: hybridation génomique comparative
<b>C-kit/SCF</b>	: Récepteur du Stem Cell Factor – Facteur de croissance des cellules souches
<b>ddNTP</b>	: didésoxyribonucléotide triphosphate
<b>dNTP</b>	: Nucléoside triphosphate
<b>DPI</b>	: Diagnostic pré-implantatoire
<b>DPN</b>	: Diagnostic pré-natal
<b>FISH</b>	: Hybridation in situ en fluorescence
<b>FIV</b>	: Fécondation in vitro
<b>FRAXA</b>	: Syndrome de l'X fragile
<b>FSH</b>	: Hormone folliculostimulante
<b>GnRH</b>	: hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
<b>HAT</b>	; histone acétyltransférase

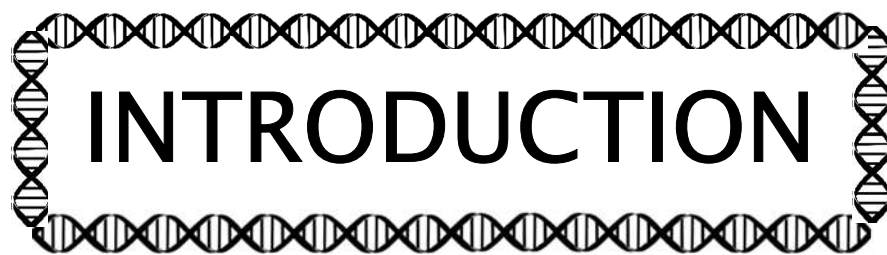
<b>HDAC</b>	: histone desacétylase
<b>HMG</b>	: High mobility group
<b>ICSI</b>	: Injection intracytoplasmique de spermatozoïde
<b>IUI</b>	: Insémination intra-utérine
<b>LH</b>	: Luteinizing hormon
<b>mar</b>	: Marqueur chromosomique
<b>miARN</b>	: Micro ARN
<b>MII</b>	: Méiose II
<b>mos</b>	: Mosaïque
<b>MSY</b>	: Male specific region
<b>MTHFR</b>	: Methylenetetrahydrofolate reductase
<b>NGS</b>	: Next Generation Sequencing – Séquençage nouvelle génération
<b>NRY</b>	: Région non recombinante du chromosome Y
<b>OAS</b>	: Oligo-asthéro-spermie
<b>OATS</b>	: Oligo-asthéro-tératospermie
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame – Cadre de lecture ouvert
<b>PAIS</b>	: Syndrome d'insensibilité aux androgènes partiel
<b>PAR</b>	: Région pseudo-autosomale
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>POF</b>	: Premature Ovarian Failure – Insuffisance ovarienne prématurée
<b>SINE</b>	: short interspersed nuclear elements – Les petits éléments nucléaires intercalés
<b>SK</b>	: Syndrome de Klinefelter
<b>SKY</b>	: Multicolor Spectral Karyotyping – Caryotype spectral
<b>SNP</b>	: Single nucleotide polymorphism
<b>SOPK</b>	: Syndrome des ovaires polykystiques
<b>SRY</b>	: Sex-determining region of Y chromosom
<b>TESE-ICSI</b>	: testicular sperm extraction–intra–cytoplasmic sperm injection
<b>UTR</b>	: Untranslated regions – Régions non traduites



**PLAN**

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>3</b>
I.    OBJECTIFS DE L'ETUDE : .....	4
II.   TYPE DE L'ETUDE : .....	4
III.  CRITERES D'INCLUSION : .....	4
IV.  CRITERES D'EXCLUSION : .....	5
V.   RECUEIL DES DONNEES : .....	5
VI.  CONSIDERATIONS ETHIQUES : .....	5
<b>RESULTATS.....</b>	<b>6</b>
I.    REPARTITION SELON LE SEXE PHENOTYPIQUE ET L'AGE:.....	7
II.   REPARTITION SELON LE MOTIF DE CONSULTATION : .....	8
III.  ANOMALIES DU SPERMOGRAMME CHEZ LES SUJETS DE SEXE MASCULIN : .....	9
IV.  FREQUENCE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES : .....	9
1. <i>Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe féminin</i> : .....	10
2. <i>Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe masculin</i> : .....	15
V.   L'INFERTILITE CONFIRMEE PAR CYTOGENETIQUE MOLECULAIRE FISH : .....	20
VI.  L'INFERTILITE D'ORIGINE GENIQUE : .....	20
1. <i>Diagnostic retenu par la PCR SRY</i> : .....	21
2. <i>Diagnostic retenu par séquençage du gène AURKC</i> : .....	21
3. <i>Diagnostic retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques</i> : .....	21
4. <i>PCR multiplex des régions AZF</i> : .....	22
VII.  RECAPITULATIF DES DIAGNOSTICS RETENUS:.....	22
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>24</b>
PREMIERE PARTIE : DISCUSSION BIBLIOGRAPHIQUE .....	24
I.    LES BASES GENETIQUES DE L'INFERTILITE FEMININE : .....	25
1. <i>Déterminisme génétique de la formation de l'ovaire</i> : .....	25
2. <i>Génétique de l'infertilité féminine</i> : .....	26
3. <i>Epigénétique de l'infertilité féminine</i> : .....	27
4. <i>L'infertilité d'origine mitochondriale</i> : .....	28
II.   LES BASES GENETIQUES DE L'INFERTILITE MASCULINE : .....	28
1. <i>Déterminisme génétique de la spermatogenèse</i> : .....	28
2. <i>Chromosome Y et infertilité</i> :.....	30
3. <i>Les gènes de l'infertilité masculine</i> : .....	33
4. <i>Epigénétique de l'infertilité masculine</i> : .....	39
III.  LES TECHNIQUES D'EXPLORATION GENETIQUE.....	41
1. <i>La cytogénétique</i> : .....	41
2. <i>La biologie moléculaire</i> : .....	43
IV.  INFERTILITE FEMININE : .....	48
1. <i>Facteurs de risque de l'infertilité féminine</i> : .....	48
2. <i>Les principales étiologies</i> : .....	52
3. <i>L'infertilité féminine d'origine chromosomique</i> : .....	54
4. <i>Infertilité féminine d'origine génique</i> : .....	56
V.   INFERTILITE MASCULINE : .....	61
1. <i>Facteurs de risque de l'infertilité masculine</i> : .....	61
2. <i>Les principales étiologies</i> : .....	63
3. <i>L'infertilité masculine d'origine chromosomique</i> : .....	64
4. <i>Infertilité masculine d'origine génique</i> : .....	68

VI.	LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : .....	77
1.	<i>L'assistance médicale à la procréation</i> : .....	77
2.	<i>Conseil génétique</i> .....	79
3.	<i>Indications thérapeutiques dans l'infertilité féminine et risque pour la descendance</i> : .....	80
4.	<i>Indications thérapeutiques dans l'infertilité masculine et risque pour la descendance</i> : .....	81
	DEUXIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS .....	85
I.	REPARTITION SELON LE SEXE PHENOTYPIQUE ET L'AGE:.....	85
II.	ANOMALIES DU SPERMOGRAMME CHEZ LES SUJETS DE SEXE MASCULIN : .....	86
III.	FREQUENCE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES : .....	86
1.	<i>Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe féminin</i> : .....	87
2.	<i>Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe masculin</i> : .....	89
IV.	L'INFERTILITE D'ORIGINE GENIQUE : .....	90
1.	<i>Diagnostic retenu par séquençage du gène AURKC</i> : .....	90
2.	<i>Diagnostic retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques</i> : .....	91
3.	<i>PCR multiplex des régions AZF</i> : .....	91
	<b>CONCLUSION ETPERSPECTIVES</b> .....	<b>93</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>96</b>
	<b>RESUMES</b> .....	<b>101</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>105</b>

A decorative border made of a DNA double helix structure, consisting of two strands of circles connected by vertical lines, forming a rectangular frame around the text.

# INTRODUCTION

L'infertilité est un trouble complexe et hétérogène influencé par de nombreux facteurs biologiques, qui peut affecter les hommes, les femmes ou les deux partenaires. En 2010, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que 48,5 millions des couples dans le monde étaient infertiles, avec une prévalence croissante due à une population mondiale croissante [1].

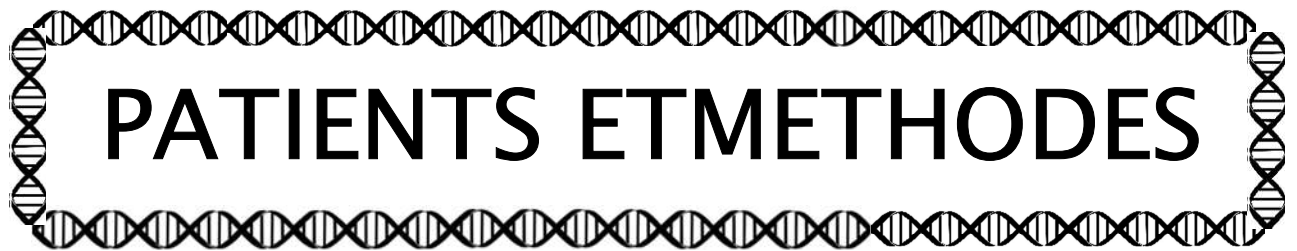
Les causes génétiques de l'infertilité sont suspectées dans 30% des cas [2]. Celles-ci font actuellement l'objet de recherches intenses à travers le monde. Naturellement, parmi ces causes, on distingue l'infertilité d'origine chromosomique ou génique. Ces anomalies peuvent s'exprimer de plusieurs manières. Elles sont source de l'échec de la reproduction dans un nombre de cas non négligeable.

Dans une proportion importante, une base génétique chromosomique ou génique connue est parfois transmise par les parents. L'avènement des nouvelles techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire a récemment permis d'impliquer de nouveaux facteurs dans des phénotypes spécifiques d'infertilité. [3]

La recherche d'une cause génétique de l'infertilité, qu'elle soit masculine ou féminine, est maintenant une démarche courante. Ainsi, l'étude génétique doit trouver sa place comme examen de première intention devant toute infertilité d'origine inconnue, à la recherche d'anomalies chromosomiques telles que le syndrome de Turner ou le syndrome de Klinefelter, ou géniques, telle que l'étude du gène *CFTR* ou *AURKC*. [4]

Bien qu'il soit difficile d'évaluer avec précision la contribution génétique à l'infertilité, étant donné que la plupart, sinon la totalité, des facteurs de risques connus sont susceptibles d'avoir une composante génétique, des anomalies spécifiques ont été associées aux phénotypes de l'infertilité, et les études de gènes spécifiques et des systèmes modèles éclairent la nature de la base polygénique et multifactorielle de l'infertilité. [5]

Ce travail a pour objectif, d'une part la description de la complexité de la génétique de l'infertilité, et d'autre part de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI en matière de prise en charge des infertilités féminine et masculine d'origine génétique.



**PATIENTS ET METHODES**

## **I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

L'objectif général de notre étude est de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière de prise en charge des infertilités d'origine génétique à propos d'une cohorte de 137 patients recrutés durant la période allant du mois de Janvier 2014 jusqu'au mois de Décembre 2018.

Les objectifs spécifiques sont :

- La détermination de la prévalence des anomalies cytogénétiques dans les infertilités féminines.
- La détermination de la prévalence des anomalies cytogénétiques dans les infertilités masculines.
- La détermination de la prévalence des infertilités d'origine génétique.

## **II. TYPE DE L'ETUDE :**

Notre étude a été réalisée au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. Il s'agit d'une étude rétrospective, ayant intéressé les patients présentant une infertilité ou une anomalie qui sera à l'origine d'une infertilité, allant du mois de Janvier 2014 jusqu'au mois de Décembre 2018. Il est à noter que les patients inclus dans cette étude ont été adressés par les services de gynécologie, d'endocrinologie et d'urologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, de l'hôpital militaire de Marrakech ainsi que du secteur public et privé du sud Marocain.

## **III. CRITERES D'INCLUSION :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients ayant consulté pour :

- Infertilité du couple
- Aménorrhée primaire ou secondaire
- Anomalie de la différenciation sexuelle
- Anomalies du spermogramme
- Anomalie génétique qui sera à l'origine d'une infertilité

IV. **CRITERES D'EXCLUSION :**

Nous avons exclu de notre étude :

- Tous les patients de moins de 18 ans.
- Les patients atteints de la Trisomie 21

V. **RECUEIL DES DONNEES :**

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers médicaux disponibles aux archives du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), pour analyser les informations utiles pour la réalisation de notre étude.

VI. **CONSIDERATIONS ETHIQUES :**

L'anonymat et la confidentialité des patients ont été respectés lors du recueil des données et du déroulement de l'étude.

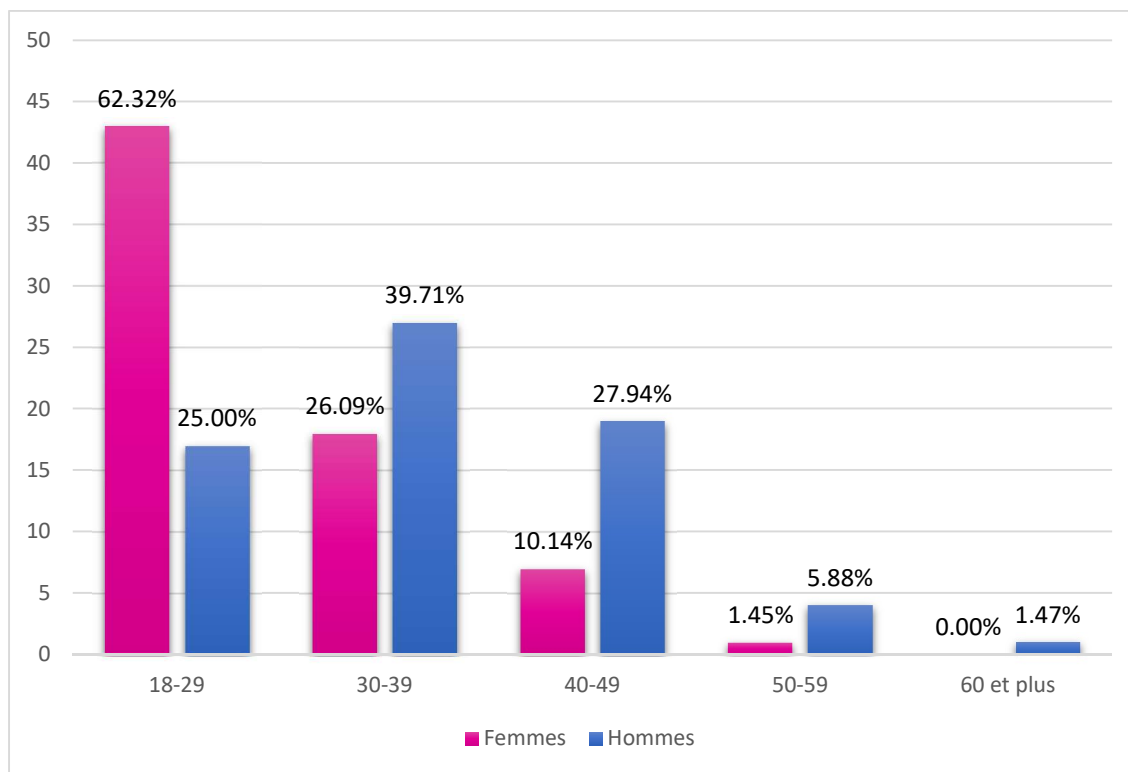


**RESULTATS**

Notre cohorte comporte au total 137 patients, dont 10 couples et 117 personnes ayant consulté d'une manière individuelle, qu'on va étudier de la manière suivante :

### **i. Répartition selon le sexe phénotypique et l'âge:**

Notre cohorte comporte 69 femmes et 68 hommes soit 50.36% et 49.64% respectivement.



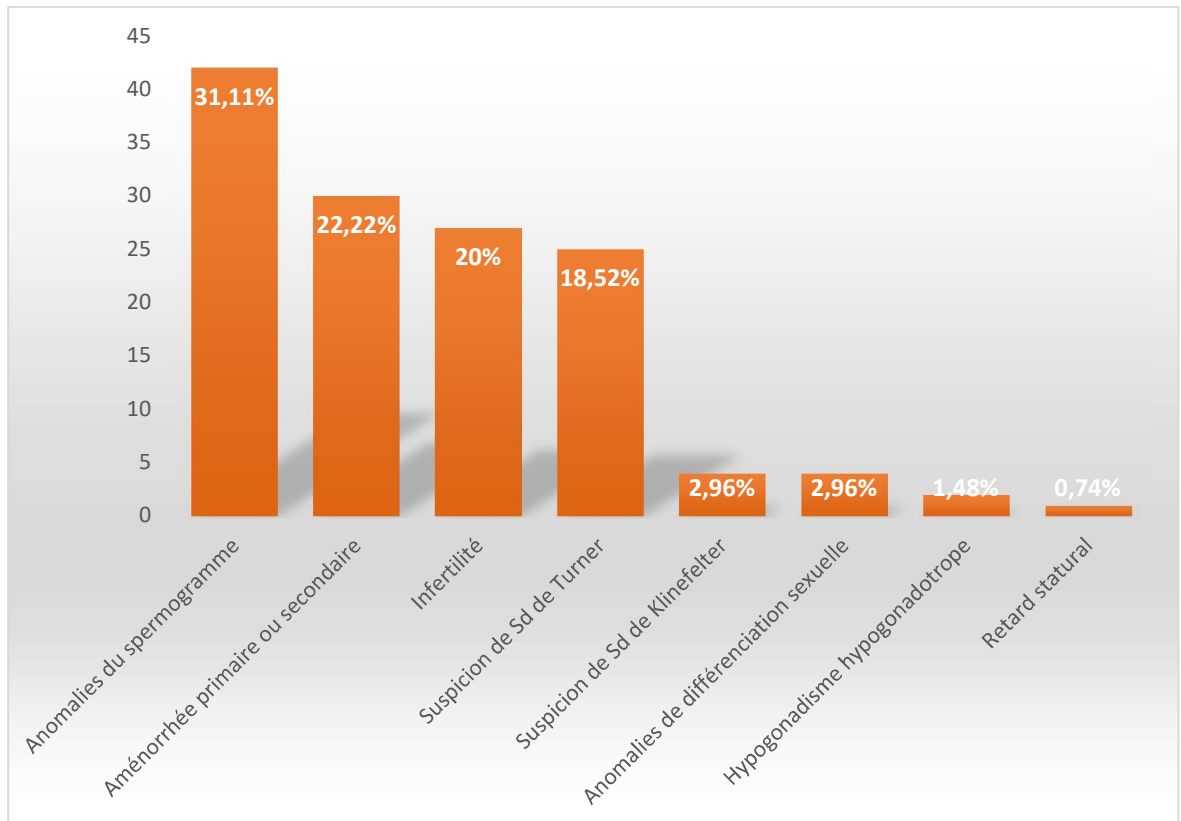
**Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe phénotypique et l'âge**

La tranche d'âge de 18-29 ans était la plus représentée avec une fréquence de 43.80% (Figure 1).

L'âge moyen de nos patients est de 31.94 au total, pour une moyenne de 27.98 chez les femmes et 35.95 chez les hommes.

## II. Répartition selon le motif de consultation :

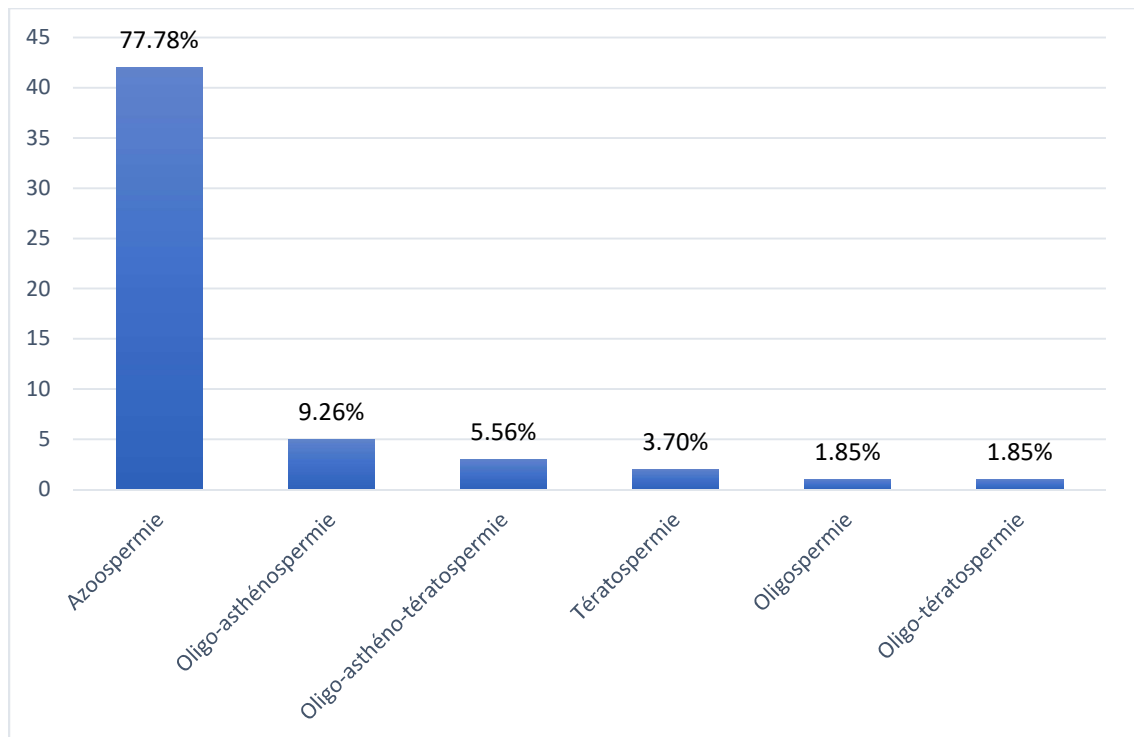
Les anomalies du spermogramme sont le motif de consultation le plus fréquent, rencontrées chez 42 patients, soit 31.11%, suivies par l'aménorrhée (primaire ou secondaire) dans 22.22% des cas, l'infertilité dans 20% des cas, la suspicion du syndrome de Turner chez 18.52% des patients, la suspicion du syndrome de Klinefelter dans 2.96% des cas, et les anomalies de la différenciation sexuelle dans 2.96% des cas. Finalement les motifs de consultation les moins fréquents sont les hypogonadismes hypogonadotropes et le retard statural dans 1% des cas (Figure 2).



**Figure 2 : Répartition selon le motif de consultation**

### III. Anomalies du spermogramme chez les sujets de sexemasculin :

Parmi les 68 hommes de notre série, 54 présentaient une anomalie du spermogramme. L'anomalie la plus fréquemment rencontrée étant l'azoospermie chez 42 patients, représentant 77.78% des anomalies, suivie par l'oligo-asthénospermie (OAS) chez 5 patients, l'oligo-asthénotéatospermie (OATS) chez 3 patients, la téatospermie chez 2 patients, et finalement l'oligospermie et l'oligo-téatospermie, chacune rencontrée chez un seul patient (Figure 3).



**Figure 3 : Fréquence des anomalies du spermogramme**

### IV. Fréquence des anomalies chromosomiques :

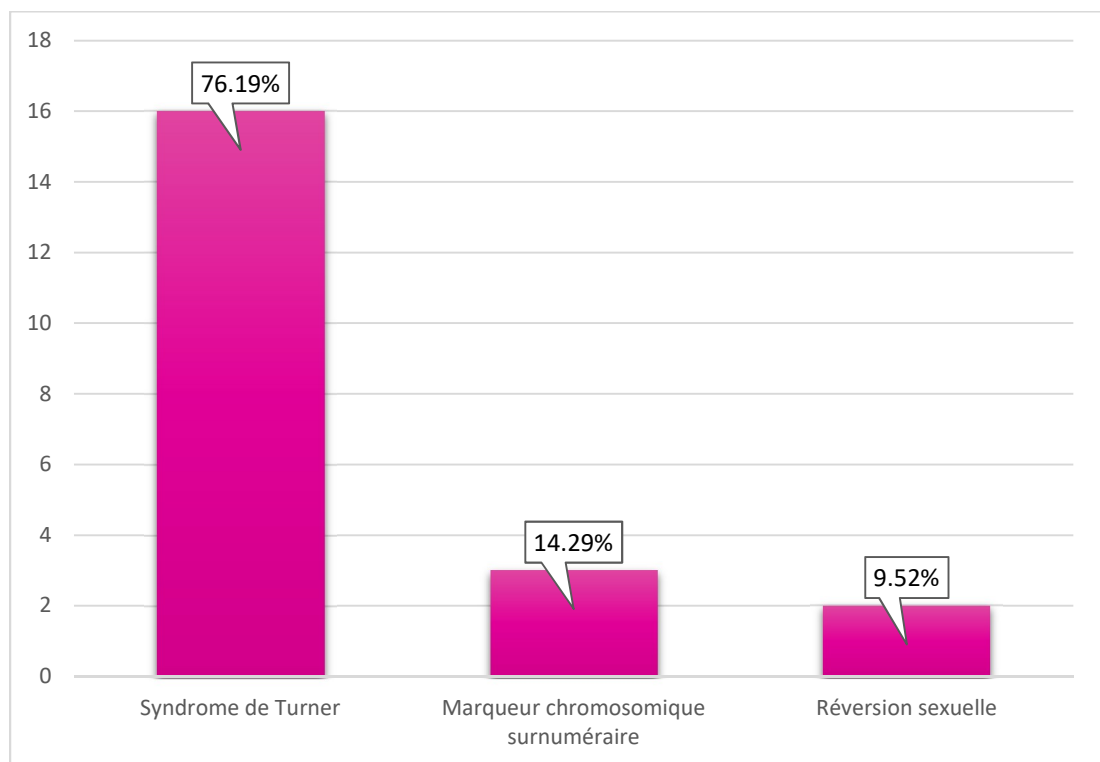
Parmi les 137 patients, 135 ont bénéficié d'une étude du caryotype. 96 patients avaient un caryotype normal, dont 47 femmes et 49 hommes, et 39 patients avaient un résultat anormal, dont 21 femmes et 18 hommes (Tableau I).

**Tableau I : Répartition des patients selon le résultat du caryotype**

Caryotype	Femmes		Hommes		Total
	Nombre	%	Nombre	%	
Normal	47	69.12%	49	73.13%	96
Anormal	21	30.88%	18	26.87%	39

**1. Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe féminin :**

Parmi les caryotypes réalisés chez les femmes de notre série, 21 présentaient une anomalie. Le syndrome de Turner en est la plus fréquente avec 16 cas, soit 76.19%, suivi par la présence d'un chromosome surnuméraire dans 14.29% des cas, et la réversion sexuelle dans 9.52% des cas (Figure 4).



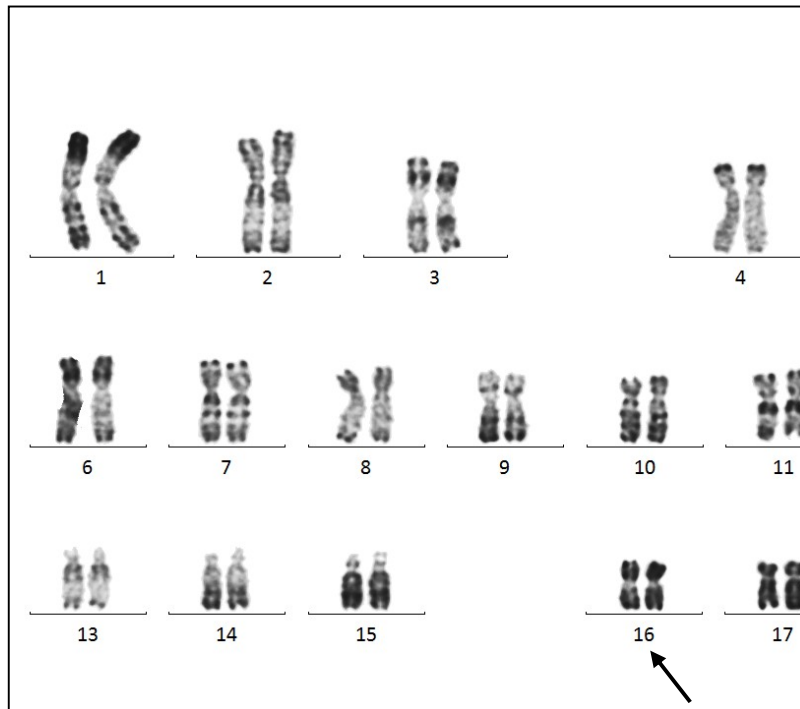
**Figure 4 : Fréquence des anomalies du caryotype chez les sujets de sexe féminin**

**1.1. Le syndrome de Turner :**

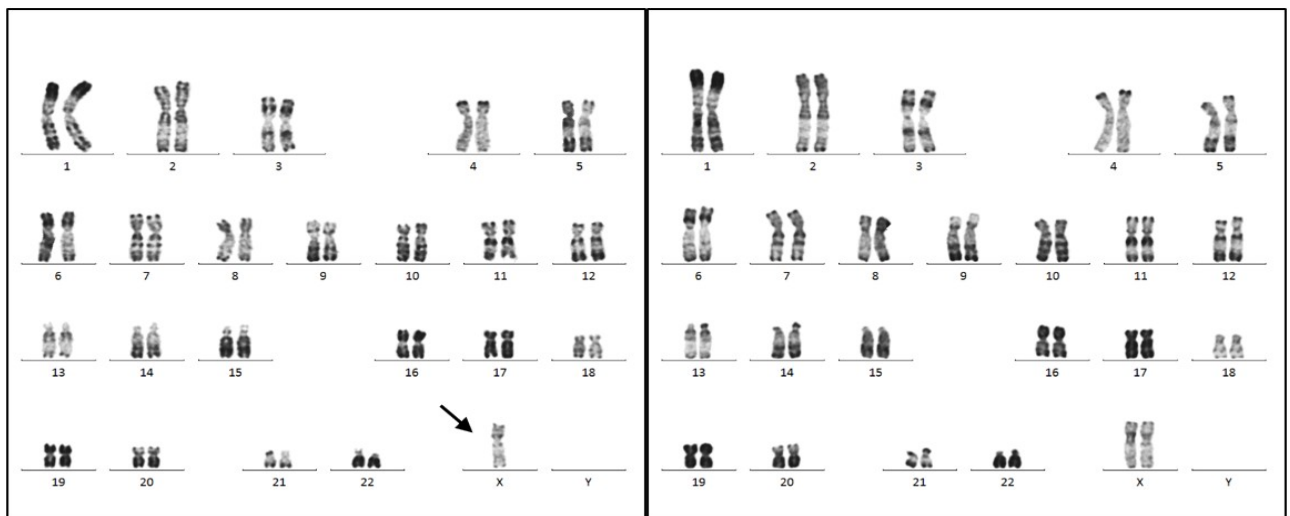
La réalisation du caryotype chez les femmes de notre série a permis de confirmer le diagnostic de syndrome de Turner (à l'état homogène ou en mosaïque) et ce chez 16 cas (Tableau II). Le tableau suivant résume les différentes variantes cytogénétiques retrouvées chez nos patientes.

**Tableau II : Les différentes variantes cytogénétiques du syndrome de Turner dans notre série**

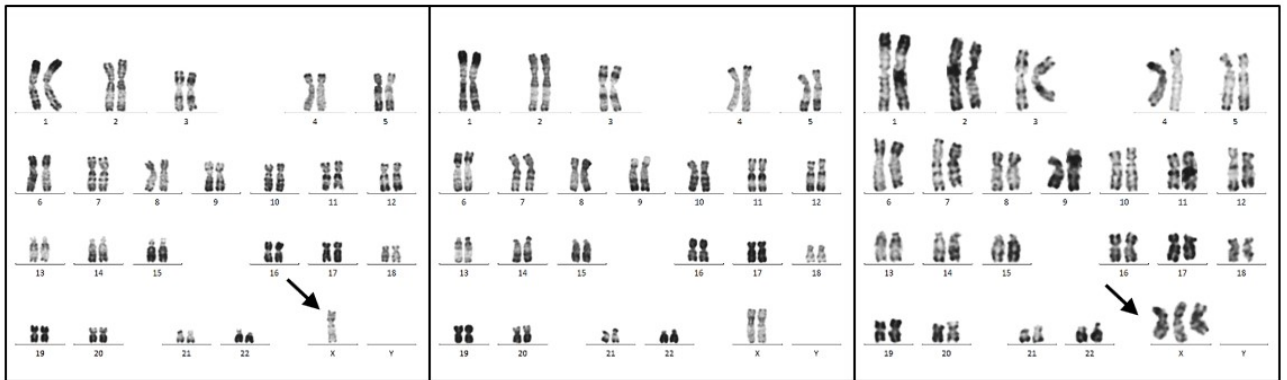
Formule chromosomique	Nombre	%
<b>Monosomie X homogène</b>		
45,X(Figure 5)	5	31.25%
<b>Monosomie X mosaïque</b>		
mos45,X/46,XX(Figure 6)	2	12.50%
mos45,X/46,XX/47,XXX(Figure 7)	1	6.25%
mos45,X/46,X,+mar	2	12.50%
<b>Isochromosome de l'X</b>		
46,X,i(Xq) (Figure 8)	2	12.50%
mos45,X/46,X,i(X) (Figure 9)	3	18.75%
mos45,X/46,X,i(X)/46,XX (Figure 10)	1	6.25%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>



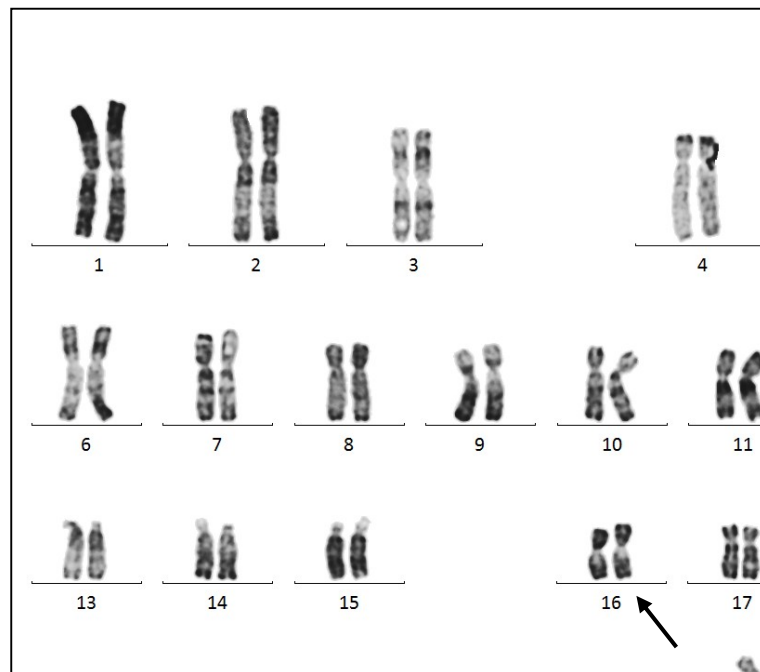
**Figure 5 : Monosomie X 45,X à l'état homogène**



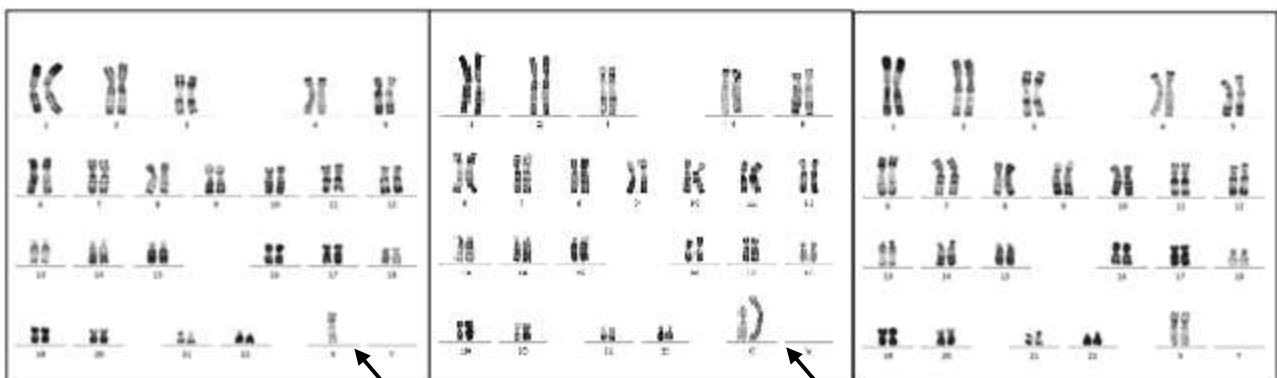
**Figure 6 : Monosomie X en mosaïque 45,X/46,XX**



**Figure 7 :** Monosomie X en mosaïque 45,X/46,XX/47,XXX



**Figure 8 :** Isochromosome du bras long de l'X 46,X,i(Xq) à l'état homogène



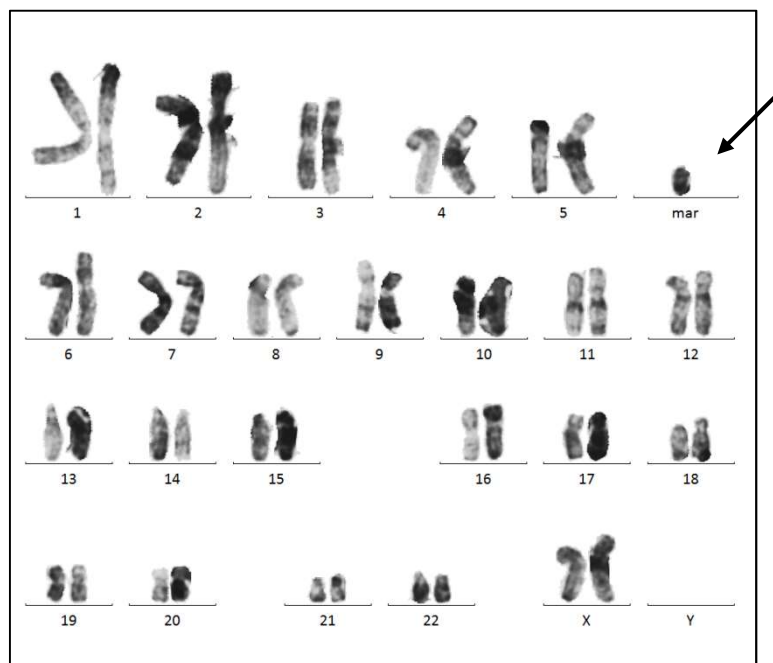
**Figure 9 :** Syndrome de Turner en mosaïque (45,X/46,X,i(X)/46,XX)

**1.2. Marqueur chromosomique surnuméraire :**

Le caryotype de nos patientes a mis en évidence 3 cas avec marqueur chromosomique surnuméraire (Figure 10), soit 14.29%. Le tableau suivant résume les différentes variantes cytogénétiques chez ces patientes (Tableau III).

**Tableau III :** Les différentes variantes cytogénétiques des marqueurs chromosomiques surnuméraires chez nos patients

Formule chromosomique	Nombre
47,XX,+mar[4]/46,XX[48]	1
47,XX,+mar[50] (Figure 10)	1
47,XX,+mar[3]/46,XX[47]	1



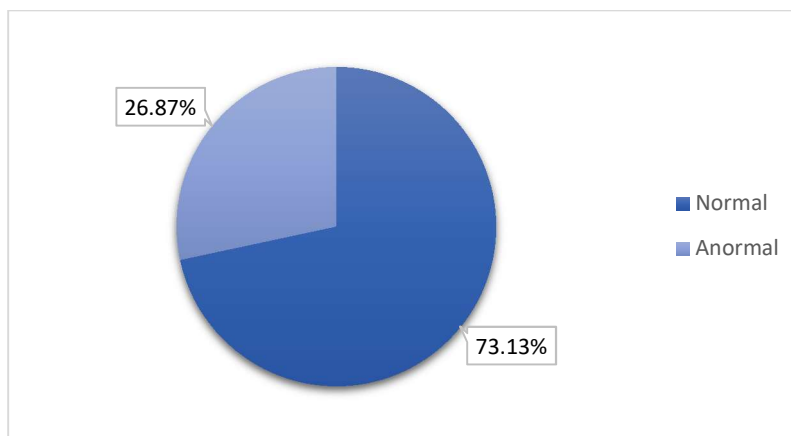
**Figure 10 :** Marqueur chromosomique surnuméraire à l'état homogène 47,XX,+mar

**1.3. La réversion sexuelle :**

Deux cas de réversion sexuelle ont été retrouvés chez les femmes de notre série, présentant un phénotype féminin qui contraste avec un caryotype masculin 46,XY. Ce qui représente 9.52% des anomalies retrouvées chez les sujets de sexe féminin.

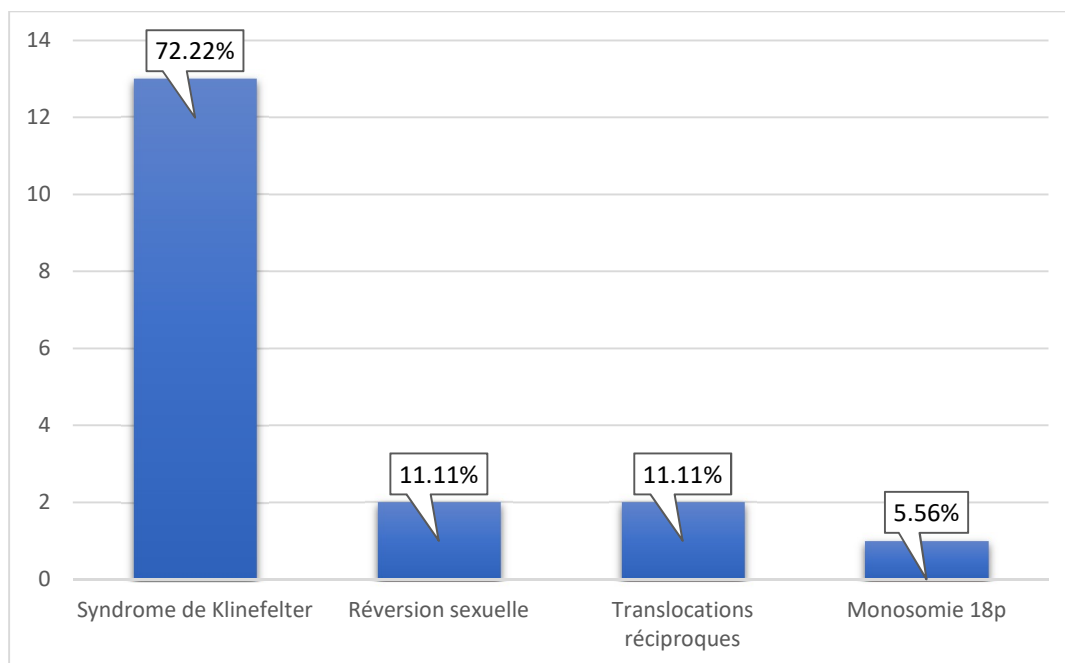
## 2. Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe masculin :

Le caryotype a été réalisé chez 67/68 patients de sexe masculin, dont 49 avaient un résultat normal, et 18 présentaient une anomalie, soit 73.13% normaux versus 26.87% anormaux respectivement (Figure 11).



**Figure 11** : Résultat du caryotype chez les sujets de sexe masculin

Parmi les anomalies notées, le syndrome de Klinefelter est le plus fréquent, rencontré chez 13 cas, soit 72.22% des patients, suivi par la réversion sexuelle et les translocations réciproques chacune rencontrée chez 2 patients, soit 11.11%. La monosomie 18p a été retrouvée chez un seul patient, soit 5.26% des anomalies retrouvées (Figure 12).



**Figure 12** : Fréquence des anomalies du caryotype chez les sujets de sexe masculin

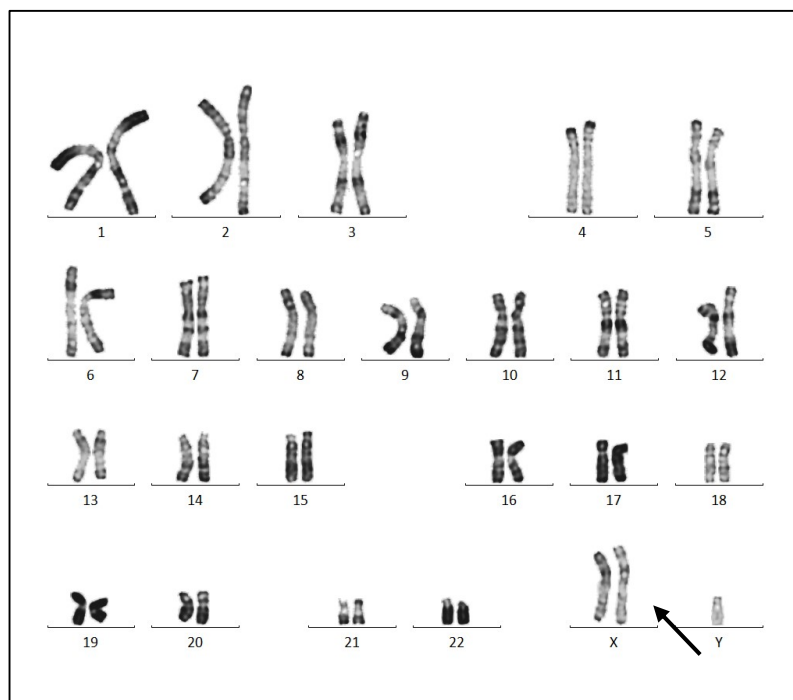
**2.1. Les anomalies des gonosomes :**

a. Le syndrome de Klinefelter

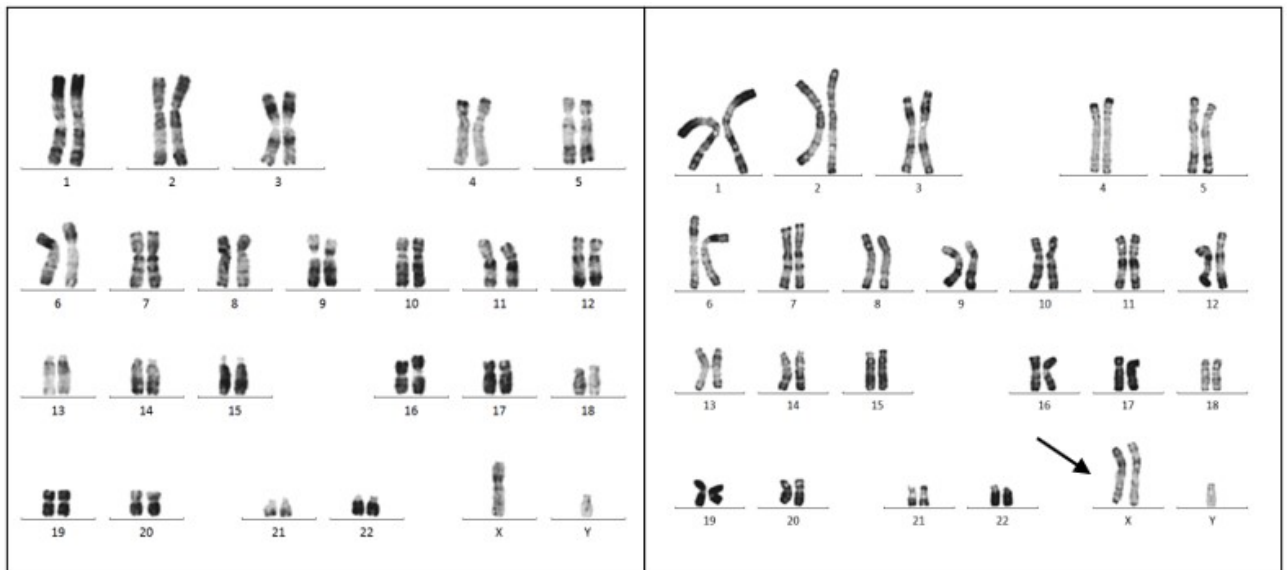
La réalisation du caryotype chez les hommes de notre série a permis de confirmer 13 cas d'un syndrome de Klinefelter, à l'état homogène ou en mosaïque (Figures 13, 14, 15). Le tableau suivant résume les différentes variantes cytogénétiques chez nos patients (Tableau IV).

Tableau IV. Les différentes variantes cytogénétiques du syndrome de Klinefelter dans notre série

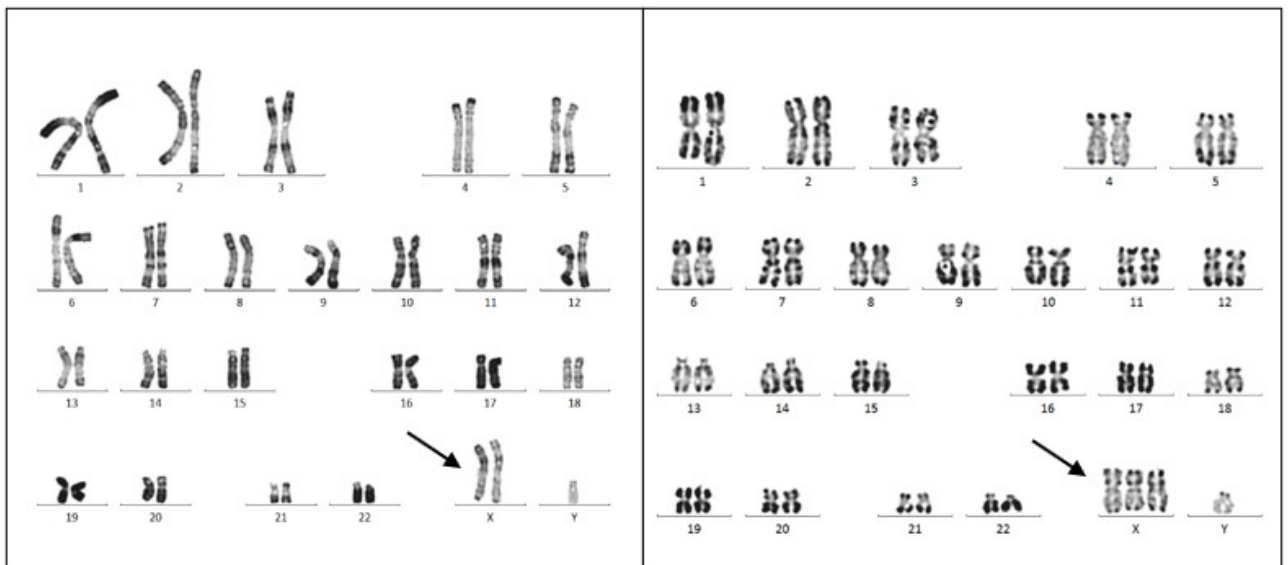
Formule chromosomique	Nombre	%
47,XXY(Figure 13)	7	53.85%
mos47,XXY/46,XY(Figure 14)	5	38.46%
mos47,XXY/48,XXXYY(Figure 15)	1	7.69%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>



**Figure 13 : Syndrome de Klinefelter 47,XXY à l'état homogène**



**Figure 14 :** Syndrome de Klinefelter 46,XY/47,XXY en mosaïque



**Figure 15 :** Syndrome de Klinefelter 47,XXY/48,XXX en mosaïque

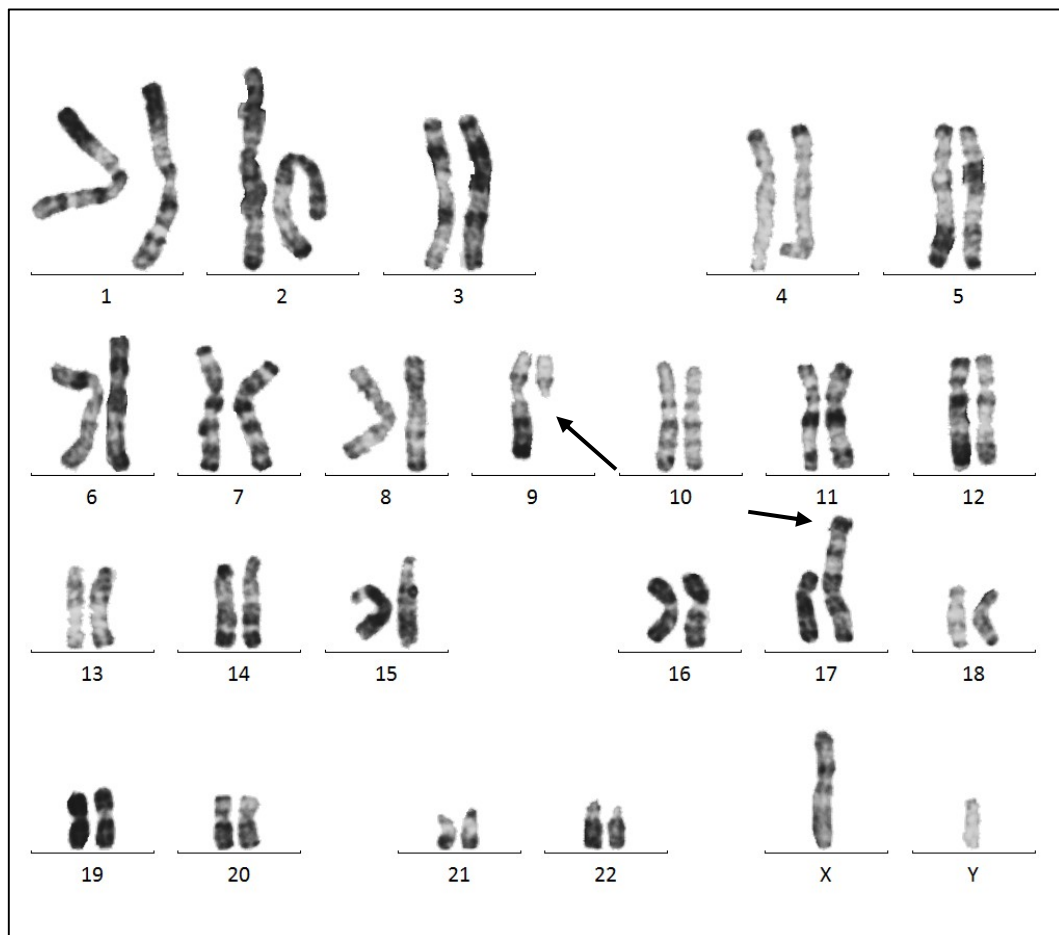
b. La réversion sexuelle

Dans notre série, 2 patients présentent une réversion sexuelle, avec un phénotype masculin qui contraste avec une formule chromosomique féminine 46,XX.

2.2. **Les anomalies de structure des autosomes :**

a. Les translocations réciproques :

Le caryotype réalisé chez nos patients a révélé des anomalies de structure chez 2 patients, soit 11.11%. Ces anomalies retrouvées sont des translocations réciproques entre 2 autosomes. Il s'agit d'une translocation entre un chromosome 9 et un chromosome 17 chez un patient, à l'état homogène (Figure 16), et entre un chromosome 9 et un chromosome 10 en mosaïque chez le deuxième patient.

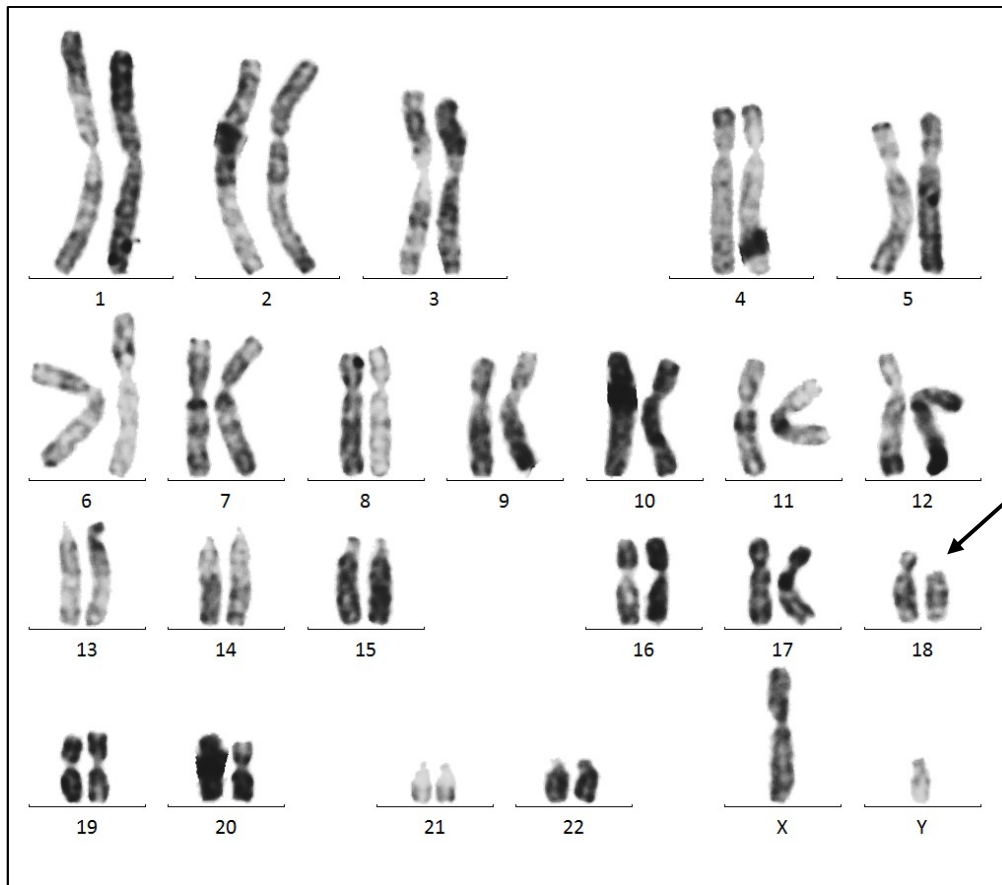


**Figure 16.** Translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 17 chez un patient 46,XY,t(9:17)(q12;p13)

**2.3. Les anomalies de nombre des autosomes :**

**a. La monosomie 18p**

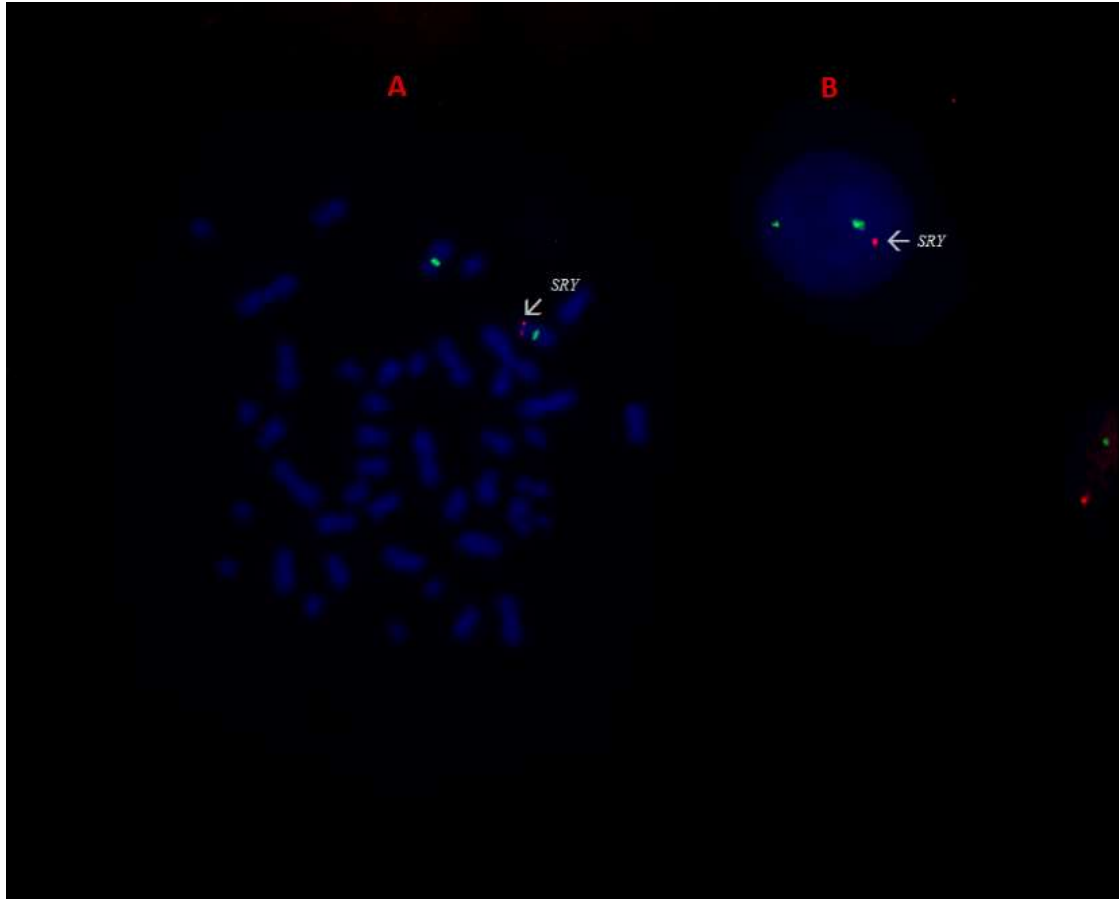
Un seul cas de monosomie 18p par délétion au niveau du bras long d'un chromosome 18 a été noté (Figure 17), soit 5.56% des anomalies retrouvées.



**Figure 17 :** Délétion du bras court d'un chromosome 18 : Monosomie 18p chez un patient 46,XY,del(18)(q11.1)

v. **L'infertilité confirmée par cytogénétique moléculaire FISH :**

Cette technique a permis de mettre en évidence la présence du gène SRY sur l'un des deux chromosomes X d'un patient ayant un phénotype masculin. Ceci a permis de confirmer le diagnostic du mâle XX par translocation du gène SRY sur un chromosome X (Figure 18).



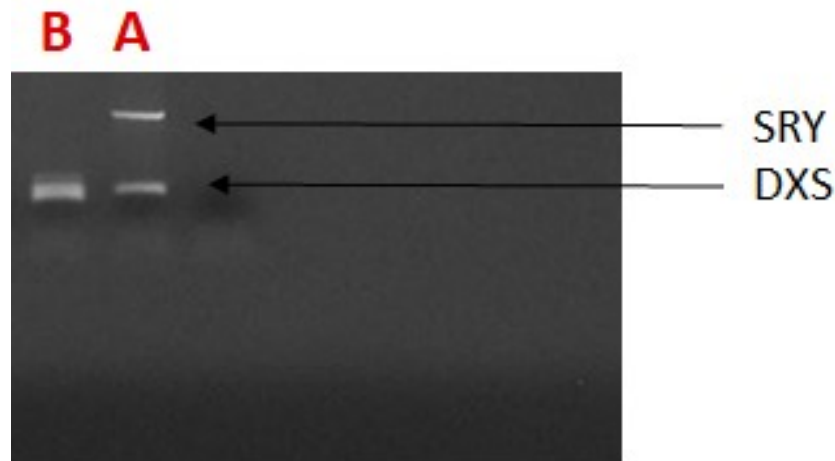
**Figure 18 :** FISH locus spécifique métaphasique (A) et interphasique (B) montrant la présence du gène SRY en rouge sur l'un des deux chromosomes X. Le spot vert c'est une sonde locus spécifique du centromère de l'X

vi. **L'infertilité d'origine génique :**

Parmi les 137 patients de notre série, 9 ont bénéficié d'une étude moléculaire à la recherche d'une origine génique de l'infertilité, soit 6,57% des patients, dont 7 patients de sexe masculin et 2 de sexe féminin, par la PCR SRY, la PCR multiplex du gène *AZF*, ou le séquençage du gène *AURKC*, en fonction des données cliniques et biologiques.

## 1. Diagnostic retenu par la PCR SRY :

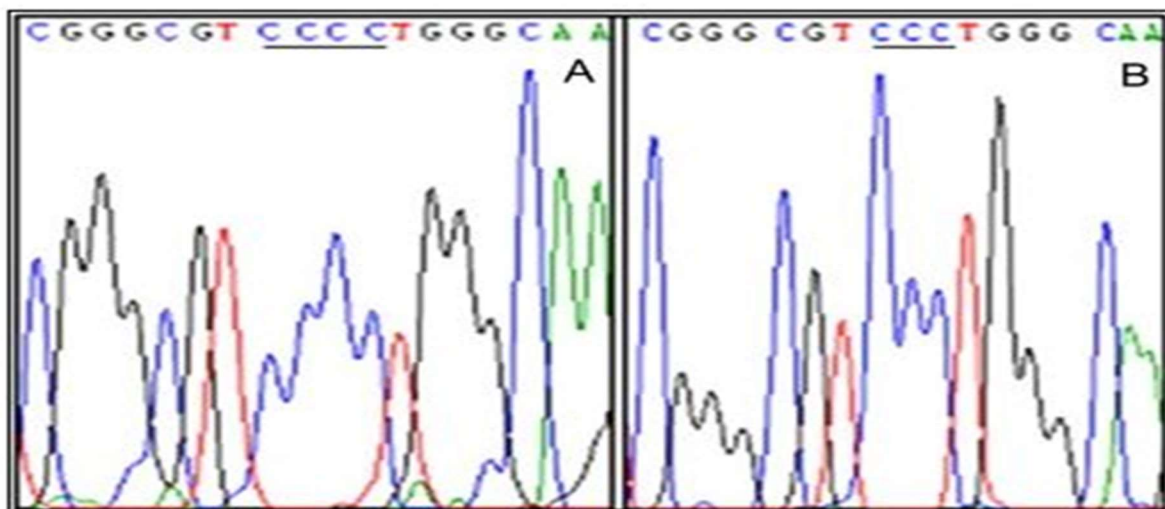
La recherche du gène *SRY* par PCR multiplex a été réalisée chez un seul patient dans notre série, présentant une réversion sexuelle (Phénotype masculin contrastant avec un caryotype féminin). Cela a permis de confirmer l'absence du gène *SRY* chez ce patient et retenir le diagnostic du mâle XX *SRY* (-) (Figure 19).



**Figure 19 :** Recherche du gène *SRY* par PCR multiplex  
A) Patient témoin avec *SRY* positif. B) Patient *SRY* négatif

## 2. Diagnostic retenu par séquençage du gène *AURKC* :

Le séquençage du gène *AURKC* par méthode de Sanger a été réalisé chez deux patients présentant des spermatozoïdes macrocéphales, avec tératospermie chez le premier et une oligo-asthéo-tératospermie chez le deuxième. Cette technique a permis de déceler la mutation c.144delC (p.Leu49TrpfsX23) du gène *AURKC* à l'état homozygote chez l'un des deux patients (Figure 20).



**Figure 20 :** A) Séquence normale de l'exon 3 du gène *AURKC*. B) Séquence avec la mutation c.144delC du gène *AURKC* à l'état homozygote

### **3. Diagnostic retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques :**

L'origine génique de l'infertilité a pu être retenue chez deux patients en se basant sur les éléments cliniques, biologiques et radiologiques.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une patiente présentant un retard statural, une anosmie, un hypogonadisme sévère, avec un caryotype normal. Ainsi le diagnostic du syndrome de Kallman a été retenu chez cette patiente.

Le deuxième cas est celui d'un patient avec phénotype masculin, et qui présentait un retard pubertaire associé à une ectopie testiculaire avec aspect de grandes lèvres des OGE. Le caryotype constitutionnel postnatal mis en évidence une formule chromosomique 46,XY. L'échographie pelvienne a retrouvé des testicules inguinaux et un utérus à la place des vésicules séminales. Le syndrome d'homme à utérus a été retenu chez ce patient.

### **4. PCR multiplex des régions AZF :**

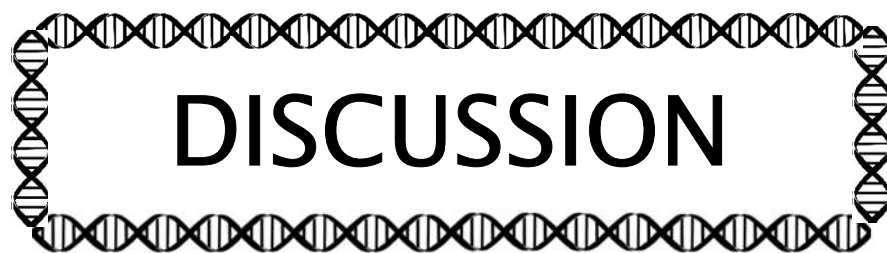
La technique de PCR multiplex des régions AZF a été effectuée chez 5 patients de notre série, mais aucune microdélétion n'a été mise en évidence chez eux.

## **vii. Récapitulatif des diagnostics retenus:**

Le tableau suivant résume les diagnostics étiologiques retenus chez nos patients.

**Tableau V** :Tableau récapitulatif des diagnostics retenus dans notre série

Etiologie	Confirmation diagnostique	Nombre	%
<b>Femmes</b>			
Syndrome de Turner	Cytogénétique conventionnelle	16	36.36%
Marqueur chromosomique surnuméraire	Cytogénétique conventionnelle	3	6.82%
Réversion sexuelle	Cytogénétique conventionnelle	2	4.55%
Syndrome de Kallman	Clinique	1	2.27%
<b>Hommes</b>			
Syndrome de Klinefelter	Cytogénétique conventionnelle	13	29.55%
Réversion sexuelle	Cytogénétique conventionnelle	2	4.55%
Infertilité par translocations réciproques des autosomes	Cytogénétique conventionnelle	2	4.55%
Monosomie 18p	Cytogénétique conventionnelle	1	2.27%
Syndrome du mâle XX SRY+	Cytogénétique moléculaire FISH	1	2.27%
Syndrome du mâle XX SRY -	Biologie moléculaire PCR SRY	1	2.27%
Mutation du gène <i>AURKC</i>	Séquençage d'ADN	1	2.27%
Syndrome de l'homme à utérus	Clinico-radiologique	1	2.27%
Total		44	100%



**DISCUSSION**

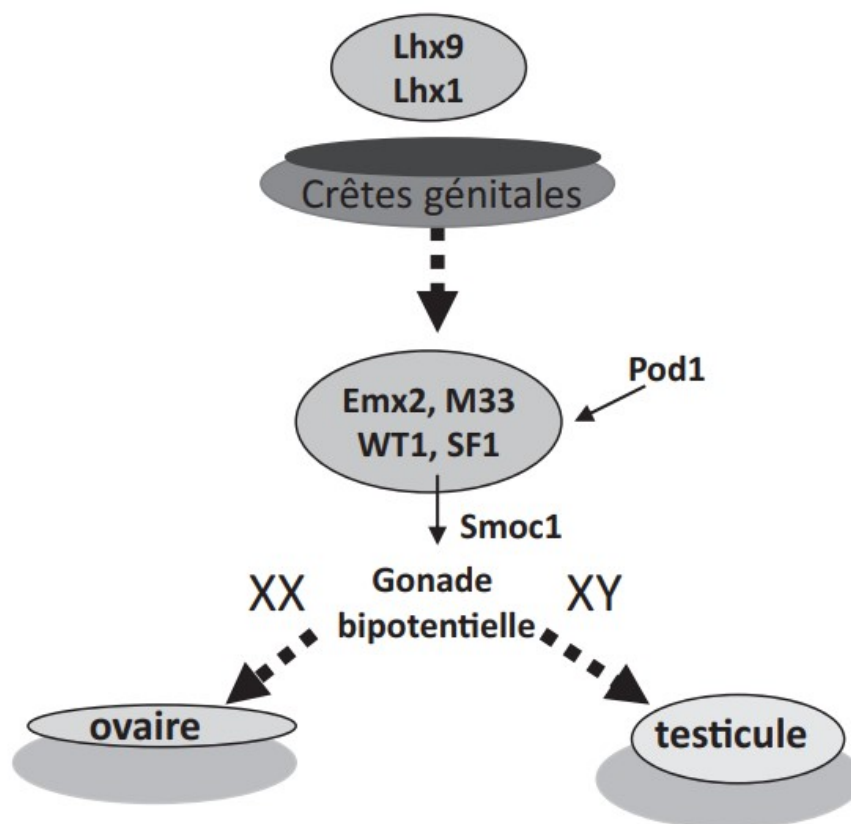
## PREMIERE PARTIE : DISCUSSION BIBLIOGRAPHIQUE

### I. LES BASES GENETIQUES DE L'INFERTILITE FEMININE :

#### 1. Déterminisme génétique de la formation de l'ovaire :

Dans l'ovaire humain, les follicules commencent à se former pendant le 4ème mois de grossesse. À la naissance, la réserve ovarienne est de 260000– 470000 follicules. Alors que seulement <1% des ovocytes sont ovulés et le reste (>99%) passent par une atresie et laissant moins de 1000 follicules primordiaux. [6]

Le contrôle génétique en vue de la constitution de la réserve ovarienne s'exprime précocement au cours du développement embryonnaire, car la réserve ovarienne ne pourra se constituer que si les ovaires se forment normalement à partir de la gonade bipotentielle. Le développement de la crête génitale au cours de la cinquième semaine est déjà sous l'influence de nombreux gènes dont *WT1*, *SF1*, *LIM1*, *LHX*, *M33*, *POD1*. Ce stade est commun aux deux sexes, quelle que soit ensuite la détermination mâle ou femelle de la future gonade (Figure 21)[7]. L'ovaire est donc formé pendant la vie embryonnaire à partir de la gonade bipotente.[8]



**Figure 21** : Cascade des événements conduisant à la formation des gonades [6]

Pendant longtemps, suite aux travaux de Jost, l'ovaire a été considéré comme la conséquence de l'absence de formation de testicule[9]. Il apparaît maintenant qu'il existerait un déterminisme génétique pour la formation de l'ovaire [10] avec des gènes « antitesticules » comme *WNT4*, *DAX1* et des gènes « pro-ovaires » comme *R-spondin1* (RSPO1)[11][12][13]. Si la femme ne semble pas posséder d'équivalent de gène *SRY*, le déterminisme de la formation de l'ovaire au cours de la huitième semaine de développement découlerait aussi d'une cascade génétique. Ainsi, le gène *R-spondin1* (20p13) est exprimé précocement au niveau des crêtes génitales chez l'embryon, dès 6 à 7 semaines de développement [14]. Son expression précède l'expression des gènes *WNT4* et *SOX9*. Le gène *WNT4* (1p35) est exprimé très tôt au niveau des crêtes génitales des deux sexes [11]. Son expression augmente ensuite dans l'ovaire du fait de l'action en amont de *R-spondin1*[14]. L'expression du gène *WNT4* est fondamentale pour le développement de l'ovaire, car *WNT4*, en diminuant le développement des cellules de Leydig, inhibe par conséquent la sécrétion de testostérone responsable du développement des canaux de Wolff.

Le gène *DAX1* est situé sur le bras court du chromosome X (Xp21). La description de cas de réversion sexuelle chez des patientes avec un caryotype 46 XY et duplication de *DAX1* a laissé penser que *DAX1* était un acteur-clé du déterminisme ovarien[15][16]. *DAX1* serait un gène antitesticulaire exprimé au cours de la différenciation gonadique avec une action antagoniste sur *SRY*[17][8].

## **2. Génétique de l'infertilité féminine :**

Dans l'ovaire normal, les cellules germinales primordiales portent deux chromosomes X, dont l'un est inactivé initialement de la même manière que toute autre cellule somatique. Il est important de noter que le deuxième chromosome X est réactivé avant la méiose, car la présence de deux chromosomes X transcriptionnellement actifs est essentielle à l'ovogenèse[18][19]. Chez les femelles, les deux chromosomes X doivent être actifs durant la méiose pour s'apparier efficacement comme des homologues autosomes [20]. De plus, près de 20 % des gènes liés au X échappent à l'inactivation et continuent d'être exprimés à partir du chromosome X inactif, ce qui maintient le dosage des transcriptions spécifiques à la femelle dans les cellules somatiques environnantes[21].

Malgré l'importance considérable du chromosome X en biologie ovarienne, seuls quelques gènes liés à l'X ont été impliqués dans la fonction ovarienne. Les gènes *BMP15*, *FMR.1* et *PGRMC1* sont situés sur le chromosome X humain et ont été liés au développement ovarien. Les anomalies structurelles des chromosomes X, plutôt que les anomalies spécifiques aux gènes, peuvent être la principale cause de la perte de cellules germinales. [21]

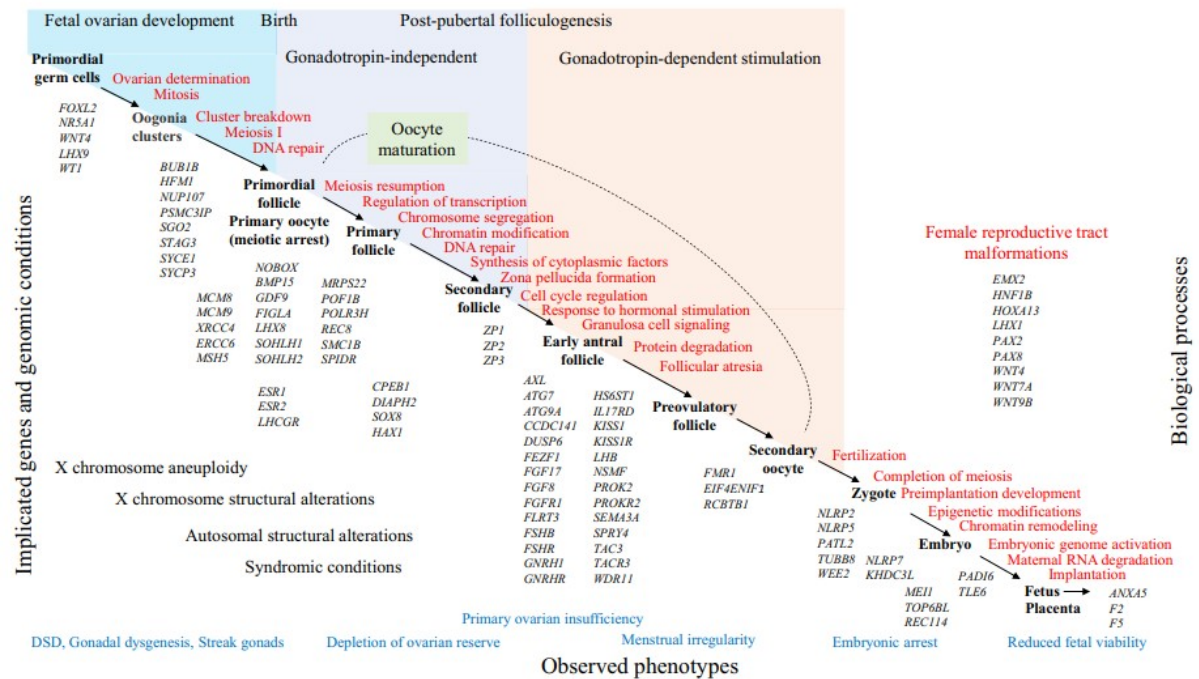


Figure 22 : Processus biologique et les causes génétiques impliqués dans l'infertilité féminine [20]

### 3. Épigénétique de l'infertilité féminine :

L'épigénétique guide l'expression des gènes durant l'ovogenèse tout comme elle le fait avec la spermatogenèse. Une régulation modifiée de la méthylation de l'ADN, de la fonction histone et des petits ARNs codant peut contribuer à l'infertilité féminine. En plus de l'échec de la recombinaison méiotique, les aberrations épigénétiques s'accumulent avec l'âge et peuvent entraver la fertilité.[3]

Les méthyltransférases de l'ADN sont des enzymes responsables du maintien des schémas de méthylation après la réplication de l'ADN et aident à guider l'ovogenèse. L'expression génétique de *Dnmt1*, *Dnmt3a*, *Dnmt3b* et *Dnmt3L* a été plus faible dans les ovocytes de souris âgées que chez les souris plus jeunes [22]. Il n'est pas surprenant que ces ovocytes âgés aient une hypométhylation à l'échelle du génome, un faible taux de clivage et de formation de blastocystes, des taux de grossesse plus faibles et plus de mortinaissances et de malformations fœtales. La modification dysfonctionnelle de l'histone par une méthylation aberrante, l'acétylation et/ou l'ubiquitination contribue également à une ovogenèse anormale et à une fécondité affaiblie. Pendant la méiose, les histones sont désacétylées pendant la méiose I et II par le HDAC (histone désacétylase). Avec l'augmentation de l'âge, les taux d'ARNm HDAC de l'ovocyte préovulatoire diminuent, ce qui empêche une désacétylation appropriée de l'histone et entraîne la mort d'embryons si l'ovocyte est fécondé. Des changements semblables dans la méthylation de l'histone sont également présents dans la lysine 4 H3 (H3K4) de l'histone di- et triméthylée, qui est aberramment méthylé dans les ovocytes du stade vésiculaire germinal des souris plus âgées[23].

Alors que le génome des ovocytes est muet transcriptionnellement, les miARN sont enrichis dans les ovocytes de méiose II (MII) et peuvent jouer un rôle essentiel dans le développement folliculaire[24]. Assou et al. [24] a utilisé la technologie ARN-seq pour analyser l'ARN des ovocytes MII et a trouvé 3 miARN qui étaient abondamment exprimés, y compris miR184, miR100 et miR10A. Ces miARN ont été prédits par des algorithmes de prédiction *in silico* pour réguler la transcription et les gènes du cycle cellulaire.[3]

#### **4. L'infertilité d'origine mitochondriale :**

On reconnaît de plus en plus que les mitochondries jouent un rôle important dans la fécondité. En effet, dans les technologies de reproduction assistée, la fonction mitochondriale est un indicateur clé de la qualité des spermatozoïdes et des ovocytes.[25]

Les défauts du gène *POLG*, qui code la polymérase gamma, responsable de la synthèse de l'ADN mitochondrial, sont la cause de l'ophtalmoplégie externe progressive et sont également signalés chez de nombreuses femmes atteintes d'insuffisance ovarienne primitive [26][25]. L'association des gènes nucléaires et mitochondriaux responsables de la fonction mitochondriale avec l'ovogenèse féminine et la fertilité n'est pas surprenante, car le nombre de mitochondries augmente d'au moins 1000 fois dans les ovocytes humains[27][28]. Les mitochondries sont essentielles à plusieurs processus durant l'ovogenèse, comme la production d'ATP, l'apoptose et l'homéostasie du calcium [29]. Le dysfonctionnement mitochondrial peut entraîner des défauts dans la maturation des ovocytes, une altération de l'assemblage des fuseaux et de la ségrégation des chromosomes, un développement préimplantatoire médiocre et une défaillance de l'implantation[25]. L'héritage mitochondrial est exclusivement maternel et est considéré comme une clé déterminante du vieillissement et de l'infertilité des femmes en matière de reproduction[30]. En plus du *POLG*, un certain nombre de gènes nucléaires réglementent la fonction mitochondriale, comme les gènes responsables du syndrome de Perrault (*HARS2*, *HSD17B4*, *LARS2*). L'importance clinique d'autres gènes impliqués dans la maintenance, la réparation et la réponse de l'ADN mitochondrial au stress oxydatif, comme *RAD51*, *RAD51C* et *XRCC3*, doit encore être établie.[21]

## **II. LES BASES GENETIQUES DE L'INFERTILITE MASCULINE :**

### **1. Déterminisme génétique de la spermatogenèse :**

La production de spermatozoïdes résulte d'un processus complexe et coordonné de division et de différenciation cellulaires appelé spermatogenèse. Chacune des étapes de ce processus, mitose, méiose et spermiogenèse est sous le contrôle de gènes exprimés de manière différentielle dans le testicule. [31]

Le système C-kit/SCF régule la prolifération des spermatogonies tandis que l'équilibre entre l'expression des gènes pro- et anti-apoptotiques permet d'en limiter le nombre.

La méiose est sous le contrôle de plusieurs familles de gènes :

- Les gènes des protéines structurales nucléaires (lamines, histones, protéines du complexe synaptonémal).
- Les gènes codant pour les enzymes du métabolisme énergétique (*PGK, HK, PGAM* ...).
- Les gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN et de la recombinaison méiotique.
- Les gènes du cycle cellulaire (gènes suppresseurs de tumeur, gènes du complexe cycline/CDC2, protéine HSP 70-2).
- Les gènes C- kit/SCF.

Enfin, le remodelage chromatinien survenant durant la spermiogenèse et reflétant la transformation d'un noyau actif sur le plan transcriptionnel en noyau spermatique quiescent, nécessite une expression séquentielle contrôlée des protéines basiques de liaison à l'ADN : dans les spermatides les protéines histones et non histones sont remplacées par les protéines de transition qui à leur tour sont remplacées par les protamines dans les spermatides en voie d'allongement. [31]

Parmi les gènes exprimés au cours de la spermatogenèse, on distingue :

- Les gènes exprimés exclusivement au cours de la spermatogenèse.
- Les gènes codant pour une isoenzyme ou un isotype spécifiquement testiculaire de protéines exprimant dans les cellules somatiques (enzymes du métabolisme énergétique).
- Les gènes exprimés au cours de la spermatogenèse, spécifiques ou non, subissent une régulation transcriptionnelle et/ou traductionnelle.

La régulation transcriptionnelle des gènes est essentiellement assurée par des facteurs de transcription qui peuvent être spécifiques des cellules germinales ou généraux mais exprimés de manière différentielle dans les cellules germinales. Les gènes des facteurs de transcription sont eux-mêmes soumis à une régulation particulière. Certains gènes exprimés dans le testicule résultent de l'utilisation d'un promoteur alternatif.

La régulation post-transcriptionnelle peut être assurée par un épissage alternatif des ARN ou l'arrêt au niveau d'un site de poly-adénylation variable.

Des séquences régulatrices des régions 5' et 3' UTR contrôlent la traduction des gènes. La longueur de la queue poly-A et certaines protéines se liant au niveau des régions 3' et 5' jouent un rôle majeur dans la régulation traductionnelle des gènes.[31]

## 2. Chromosome Y et infertilité:

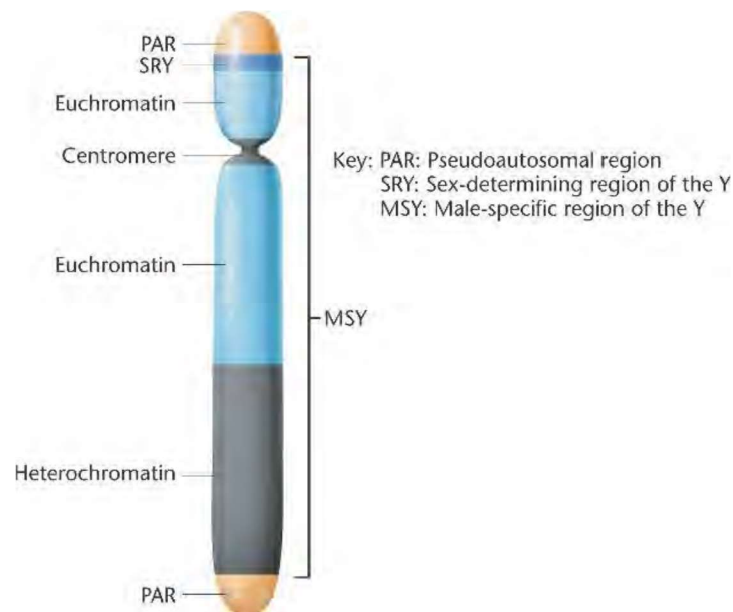
### 2.1. Structure du chromosome Y:

Le chromosome Y est l'un des plus petits chromosomes du génome humain, avec une taille totale d'environ 60Mb. Environ 24Mb se rapportent à la région euchromatique et environ 30Mb se rapportent à la région hétérochromatique (le reste correspond à la région pseudo-autosomale PAR), combinées, les deux régions sont appelées NRY (Non-Recombining region of Y chromosome) actuellement rebaptisées MSY (Male Specific Region) (Figure 23), qui représentent environ 95% du chromosome Y[32].

Le chromosome Y suit un héritage purement paternel et est hérité complètement de père en fils à travers les générations ancestrales[32]. Il peut être subdivisé en trois régions :

#### a. Régions pseudo-autosomale (PARs) :

Les régions pseudo-autosomales (PARs) sont les extrémités télomériques situées à la partie distale du bras court (Yp), dénommée PAR1, et est d'environ 2,5 Mb en longueur et à la partie distale du bras long (Yq), dénommée PAR2, qui est inférieure à 1Mb en longueur. Les deux régions contiennent des gènes homologues qui se recombinent avec les gènes homologues du chromosome X au cours de la méiose masculine[32].



**Figure 23** : Schéma de la structure globale du chromosome Y montrant les deux régions PAR encadrant la partie MSY (Ravel et Siffroi, 2009)

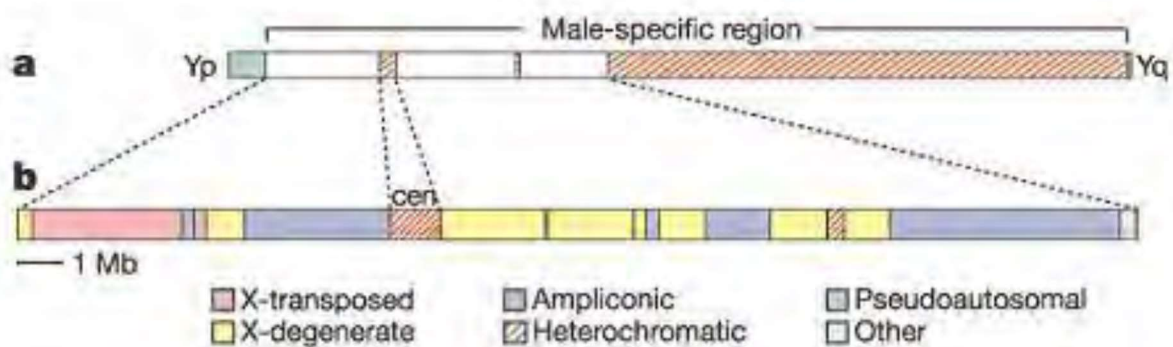
#### b. Région hétérochromatique :

La région hétérochromatique est située sur la partie distale du bras long (Yq) du chromosome Y et comprend deux grandes séquences hautement répétées DYZ1 et DYZ2, et des

séquences répétées alphoïdes qui sont regroupées en tandem près du centromère, et qui incluent le SINE (Short Interspersed Nuclear Element), et diverses familles de séquences satellites[33].

c. Région spécifiquement mâle (MSY) ou région non recombinante (NRY) :

La région spécifiquement mâle, située entre les régions PAR, représente la partie de l'Y qui normalement ne recombine jamais avec le chromosome X. Elle montre, dans la partie distale du bras long, une zone d'hétérochromatine non fonctionnelle. La partie fonctionnelle ou euchromatique de MSY s'étend à la fois sur le bras court et la partie proximale du bras long, ce qui représente un peu moins de 1% du génome humain.



**Figure 24** : Répartition des trois classes de séquence de l'euchromatine du chromosome Y [33]

Le séquençage du chromosome Y a permis de préciser la structure moléculaire de cette région MSY et trois types de séquences particulières ont pu être individualisés (Figure 24)[34][35]

**2.2. Gènes du chromosome Y:**

Un certain nombre de gènes sur le chromosome Y ont été rapportés (Figure 25)[36] :

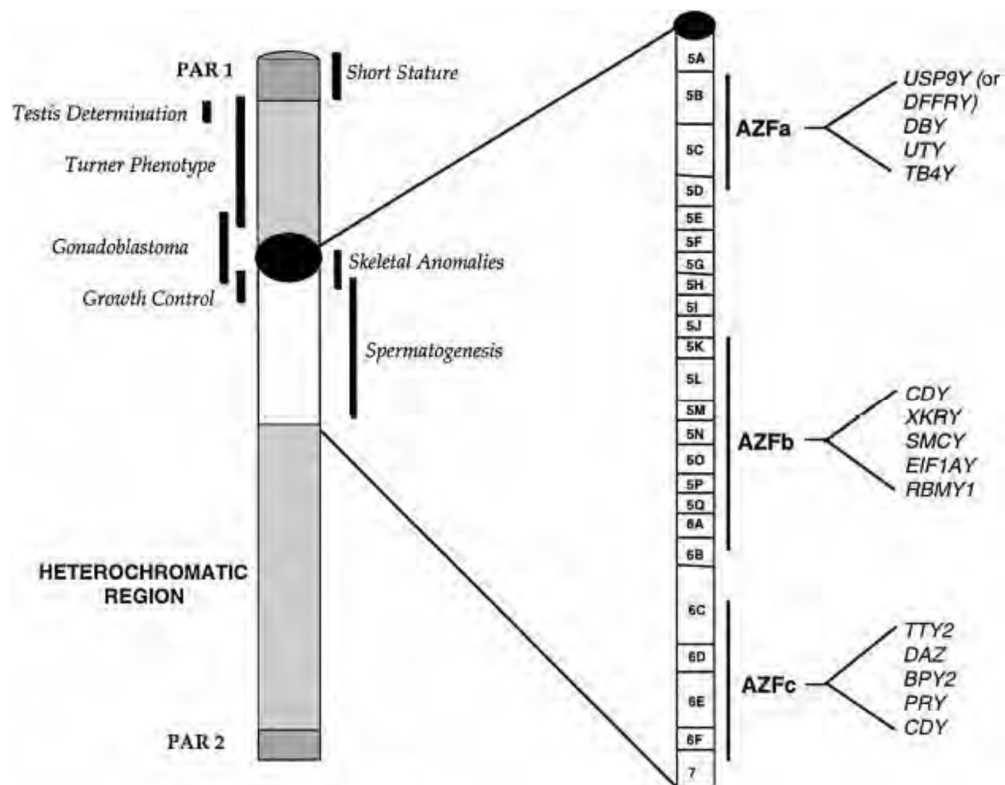
a. Gène *SRY* :

Le gène *Sexe Determining Region of Y chromosome (SRY)*, aussi appelée *TDF (Testis Determining Factor)* est le plus important en raison de son implication dans le déterminisme du sexe masculin[37].

Ce gène est situé sur le bras court du chromosome Y en position Yp11.31 et code pour un facteur de transcription de 204 acides aminés à partir d'une seule ORF (Open Reading Frame) de 669 paires de bases[38].

Le *SRY* est un membre de protéines de liaison à l'ADN HMG (High Mobility Group) avec le domaine hautement conservée « HMG-box ».

Des mutations dans ce gène donnent lieu à des femmes XY avec dysgénésie gonadique, et la translocation d'une partie de l'Y contenant ce gène sur le chromosome X conduit à un phénotype masculin avec une constitution chromosomique XX.



**Figure 25 :** Représentation schématique des gènes et des régions AZF du chromosome Y [35]

b. Gènes domestiques :

Présents en copie unique sur le chromosome Y et exprimés dans de nombreux tissus. Ils possèdent des homologues sur le chromosome X, échappant à au processus de l'inactivation de l'X et codant pour des isoformes similaires, mais non identiques, aux produits des gènes correspondants sur le chromosome Y.

Parmi eux, on peut citer *USP9Y* (anciennement appelé *Drosophila Fat-Facets Related Y*), *DDX3Y* (anciennement appelé Dead Box Y), *Ubiquitous Tetratricopeptide repeat motif Y (UTY)*, *Selected Mouse Complementary DNA on the Y (SMCY)* et *eukaryotic translation-Initiation Factor 1A Y isoform (EIF1AY)*. (Figure 25) [39]

c. Les gènes exprimés spécifiquement au niveau testiculaire :

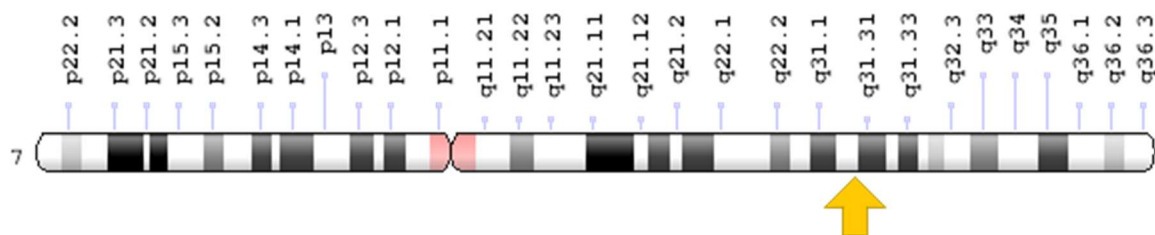
Présents en copies multiples le long du chromosome Y. Ils codent pour des protéines avec des fonctions spécialisées. Plus d'une dizaine de familles de gènes a été identifiée. C'est le cas par

exemple de la famille *RBM*, *DAZ*, *PRY*, *XKRY*, *BPY2* et *CDY* (Figure 18)[39]. (Annexe 2 : liste des gènes du chromosome Y).

### 3. Les gènes de l'infertilité masculine :

#### 3.1. Le gène *CFTR*:

Le gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) se trouve dans la région q31.2 sur le bras long du chromosome 7 humain (Figure 26)[40]. Environ 80% des mutations observées chez les patients atteints de fibrose kystique (CF) résultent de la délétion de trois paires de bases causant la perte de l'acide aminé phénylalanine situé en position 508 de la protéine (F508). Plus de 900 mutations ont été décrites. L'infertilité causée par une azoospermie obstructive a été signalée chez plus de 95% des hommes atteints de mucoviscidose. Par ailleurs, il est admis que 60 à 70% des patients avec absence congénitale bilatérale des canaux déférents (ABCD) présentent des mutations dans le gène *CFTR*, sans autres symptômes cliniques de la mucoviscidose. La spermatogenèse chez ces patients est normale, et l'aneuploïdie n'est pas augmentée dans le sperme des patients touchés [41].



**Figure 26 :** Localisation du gène *CFTR* sur le chromosome 7 [39]

#### 3.2. Le gène du récepteur à l'androgène :

Les androgènes et le récepteur fonctionnel aux androgènes sont essentiels pour le développement et la maintenance du phénotype masculin et de la spermatogenèse. Le récepteur aux androgènes est codé par le gène *AR* situé sur le chromosome X en Xq11–q12 et s'étend sur environ 90 kb et comporte 8 exons[42].

#### 3.3. Les gènes *INSL3-RXFP2*:

*Insulin-Like Factor 3 (INSL3)*, également connu sous le nom de *Relaxine-Like Factor (RLF)* est un membre de la famille des relaxine-like hormone produite par les cellules de Leydig. Ce gène comprend deux exons, avec un intron interrompant le domaine C-peptide de codage, il est localisé sur le chromosome 19. Les recherches menées sur *INSL3* chez l'homme ont augmenté ces dernières années[41].

### 3.4. Le gène *AURKC*:

Le gène *AURKC* (*Aurora Kinase C*) situé en 19q13.43, comporte 7 exons et code pour un membre de la sous-famille Aurora des sérine/thréonine kinases. Il est fortement exprimé au niveau des testicules[43]. La protéine codée forme des complexes Aurora-Bet avec les protéines centromériques internes et peut jouer un rôle dans l'organisation des microtubules lors de la mitose. Des mutations de type délétion avec décalage de cadre de lecture (c.114delC) dans ce gène ont été rapportées en association avec une morphologie anormale de spermatozoïdes (macrozoospermie)[44].

### 3.5. Le gène *NR5A1*:

Le gène *NR5A1* (Sous-famille des récepteurs nucléaires 5, group A, membre 1) précédemment connu sous le nom de *SF-1* (*Steroidogenic Factor 1*), découvert en 1992 par Keith Parker, est un régulateur clé de la transcription de gènes impliqués dans l'axe hypothalamo-hypophysaire-stéroïdogénique. Son expression apparaît précocement au cours de la vie fœtale dans les tissus stéroïdogènes surrénalien et gonadique, mais aussi dans l'hypothalamus[45].

*NR5A1* a été initialement identifié dans la glande surrénale de bœuf sous le terme d'*Ad4BP* (*Adrenal 4-Binding Protein*). Ce gène est localisé chez l'homme sur le chromosome 9 en position 9q33 et comporte 7 exons qui s'étendent sur environ 30 kb (Figure 27)[46], ce qui en fait un gène relativement facile à analyser. Le premier exon est non codant. Les 6 exons suivants codent pour les différents domaines fonctionnels classiques des récepteurs nucléaires. Le gène *NR5A1* code

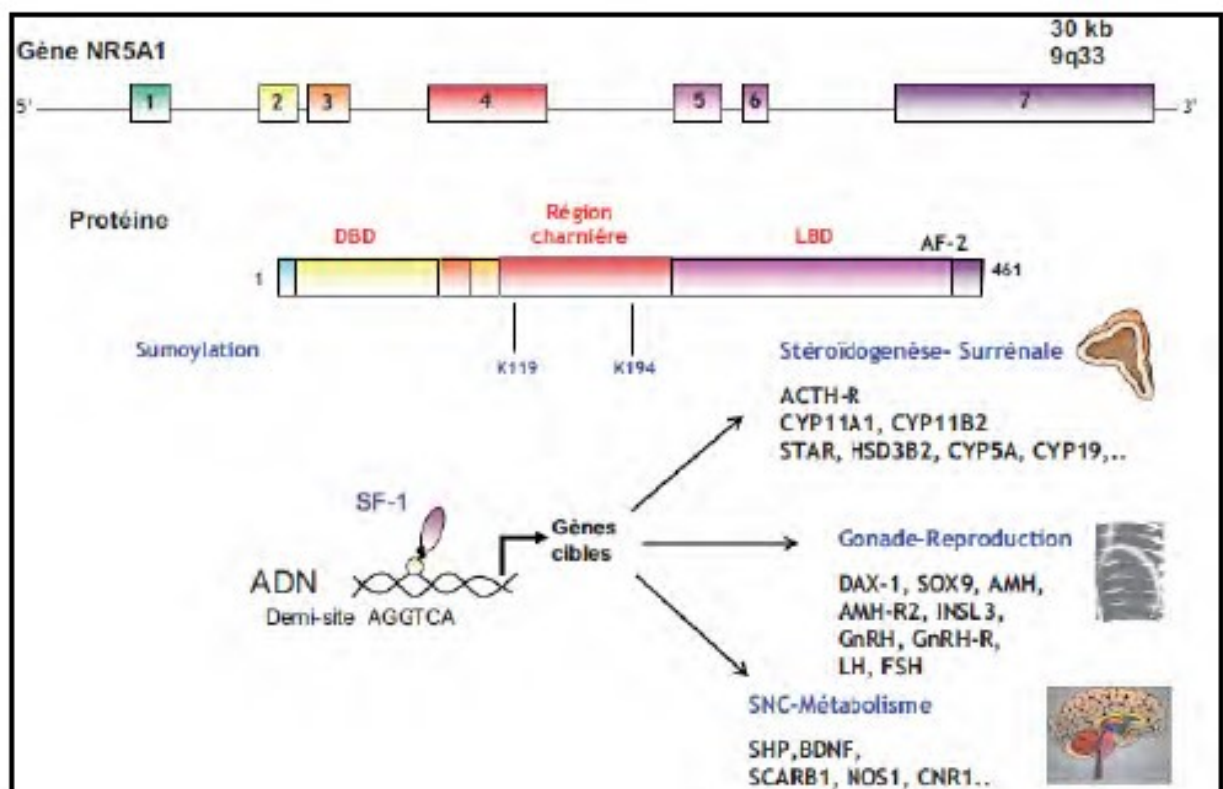


Figure 27 : Structure du gène et de la protéine NR5A1 [45]

pour une protéine de 461 acides aminés[46].

### 3.6. Le gène *ADGRG2*:

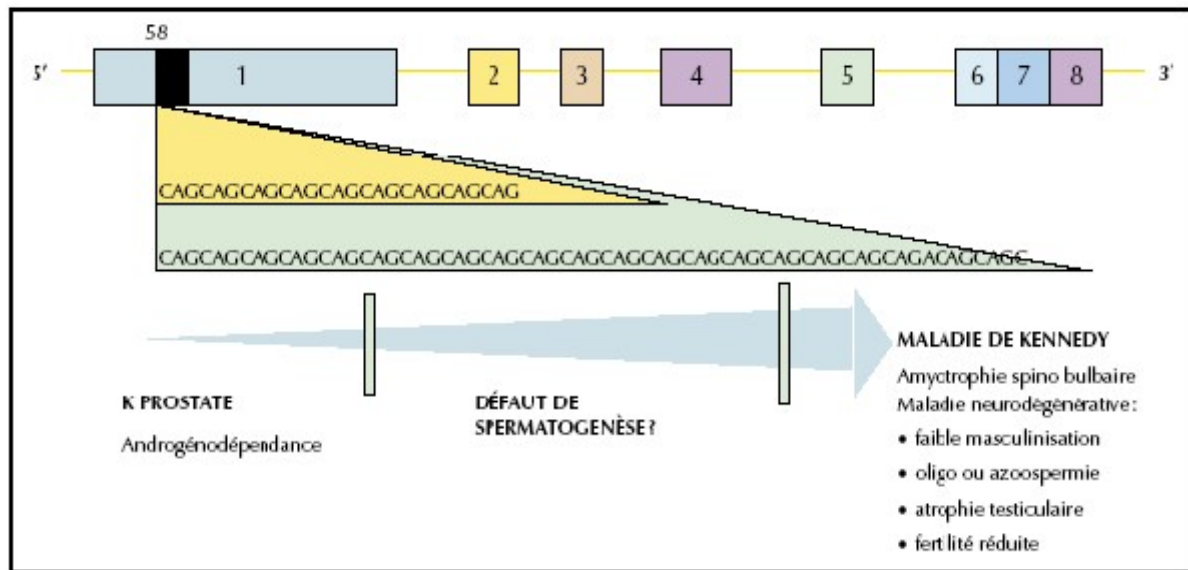
L'*ADGRG2* est un gène situé sur le chromosome X et est exprimé de manière spécifique dans les canaux déférents. Des études antérieures avaient montré que les souris *Adgrg2* knock-out (KO) développaient elles aussi une infertilité obstructive [47]. L'analyse moléculaire du gène *ADGRG2* devrait alors être envisagée chez les patients atteints d'ABCD chez qui on n'a pas retrouvé de mutation sur le gène *CFTR*. Cette nouvelle analyse pourrait réduire le nombre de cas étiquetés actuellement comme idiopathiques et améliorer le conseil génétique chez ces patients en tenant en compte du mode de transmission lié à l'X de ces mutations. [48]

### 3.7. Le polymorphisme génétique:

Un gène est qualifié de polymorphe lorsque plusieurs allèles sont présents chez au moins 1% des individus. Un polymorphisme génétique se définit par la coexistence de plusieurs allèles (variation au niveau de la séquence nucléotidique) pour un gène donné dans une population. Ces variations peuvent concerner un seul nucléotide (SNP), intragénique ou non, ou une très large zone d'un chromosome incluant plusieurs gènes. Les SNPs sont très fréquents puisqu'il en existe plusieurs millions dans le génome humain. La modification d'une paire de base apparaît environ toutes les 800 paires de bases. Cette propriété confère aux SNPs un rôle de marqueurs génomiques.

L'analyse des polymorphismes des gènes impliqués dans la spermatogenèse représente l'un des domaines les plus dynamiques de la recherche en génétique de l'infertilité masculine. Les polymorphismes ou variantes génétiques dans ces gènes sont considérés comme des facteurs de risque potentiels qui peuvent contribuer à la sévérité de l'insuffisance spermatique. Plusieurs variantes polymorphes ont été décrites en association avec l'infertilité masculine. Toutefois, ces études d'association n'apportent pas souvent un résultat unique.

Les effets phénotypiques du polymorphisme génétique sont modulés par d'autres facteurs génétiques et environnementaux, fournissant un exemple important de l'interaction gène-environnement dans le développement du phénotype et peuvent par conséquent conduire à une insuffisance ou un dysfonctionnement testiculaire spermatogénique. [49]



**Figure 28** : Polymorphisme CAG du premier exon du gène du récepteur aux androgènes [164]

a. Polymorphisme de l'exon 1 du gène du récepteur aux androgènes :

L'AR présente deux sites polymorphes dans l'exon 1, caractérisé par des nombres différents de répétitions CAG et GGC. Le nombre de répétitions CAG et GGC sont comprises entre 10 à 35 et de 4 à 24, respectivement, chez l'homme normal[41].

Une expansion de plus de 40 répétitions entraîne la maladie de Kennedy (pathologie récessive liée à l'X caractérisée par une atrophie musculaire spino-bulbaire). Cette dernière, liée à la neurodégénérescence des motoneurones, associe une faiblesse musculaire proximale qui apparaît progressivement chez l'homme entre 30 et 40 ans, une oligo ou azoospermie, un défaut de masculinisation, une atrophie testiculaire et une fertilité réduite. D'autres maladies sont dues à une expansion de triplets différents des CAG comme par exemple le syndrome de l'X fragile (CCG), l'ataxie de Friedreich (GAA) ou encore la dystrophie myotonique de Steinert (CTG). La caractéristique commune de toutes ces maladies est la présence d'expansions de triplets et l'instabilité de ces séquences (Figure 28)[42].

b. *DAZL* :

*DAZL* est un homologue autosomique du gène lié à Y *DAZ*, et il est exprimé dans les cellules germinales où il code pour une protéine RNA binding. Aucune mutation dans le gène *DAZL* n'a été signalée jusqu'à présent, à l'exception de deux simples polymorphismes nucléotidiques (SNP) dans l'exon2 (A260G) et 3 (A386G)[50].

c. *POLG* « ADN polymérase  $\gamma$  » :

Elle est responsable de la réplication et la réparation du génome mitochondrial. L'ADN polymérase  $\gamma$  humaine est constituée d'une sous-unité catalytique et d'une sous-unité accessoire.

Des mutations dans le gène de la sous-unité catalytique (*POLG*) ont été démontrées comme étant une cause fréquente de maladies mitochondriales.

Le gène *POLG* humain contient une unité de 10 répétitions de trinuécléotides CAG codant pour un tronçon de poly-glutamine à proximité de la N-terminale de la protéine mature. Les premières études ont suggéré que l'altération de la répétition CAG pourrait être associée à la perte de la qualité du sperme et de contribuer de 5 à 10% des cas d'infertilité masculine dans la population européenne. Cependant, des études plus récentes d'Italie et de la France ont indiqué que des altérations dans la répétition du trinuécléotide CAG de *POLG* ont été trouvées avec la même fréquence chez les hommes normaux et infertiles. Par conséquent, il n'est pas encore précisé si le polymorphisme des répétitions trinuécléotidiques de *POLG* peut contribuer à l'infertilité masculine ou à une spermatogenèse défectueuse[41].

d. *FSHR* :

L'interaction entre la FSH et son récepteur (*FSHR*) est essentielle pour l'ovogenèse et la spermatogenèse normale. Récemment, des polymorphismes de type SNP ont été attribués au gène *FSHR*. Ceux-ci donnent lieu à des haplotypes *FSHR* différents qui modifient l'action de la FSH. Dans l'exon 10 du gène de l'*FSHR* deux SNP sont trouvés et correspondent aux positions 307 et 680 d'acides aminés de la protéine mature.

Une étude récente [51] a rapporté une fréquence allélique différente chez une population d'hommes avec azoospermie par rapport aux hommes normozoospermiques. Il est donc possible que les haplotypes *FSHR* pourraient représenter l'un des polymorphismes génétiques qui, seuls ou en combinaison, peuvent influencer la spermatogenèse.

L'importance de cette association doit maintenant être vérifiée par des études complémentaires dans d'autres populations, peut-être d'origine ethnique différente[41].

e. Récepteur d'Estrogen ( $ER\alpha$ ) :

La réponse physiologique aux œstrogènes est médiée par au moins deux isoformes fonctionnels de récepteur aux œstrogènes (*ER*), codées par deux gènes différents. Le dépistage génétique du locus du gène *ER* a révélé l'existence de plusieurs sites polymorphes[41]. Les plus largement étudiés sont les *RFLPP* *vull* et *XbaI* dans l'intron 1.

Des études récentes ont suggéré une association entre les polymorphismes  $ER\alpha$  et l'infertilité masculine, bien que de données définitives ne peuvent pas être extrapolées[41].

f. *MTHFR* :

L'enzyme 5-10 méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) est une enzyme clé dans le métabolisme des folates (Figure 29). L'activité normale de cette enzyme permet de maintenir le pool de folates et de méthionine circulants et de prévenir une éventuelle augmentation de la

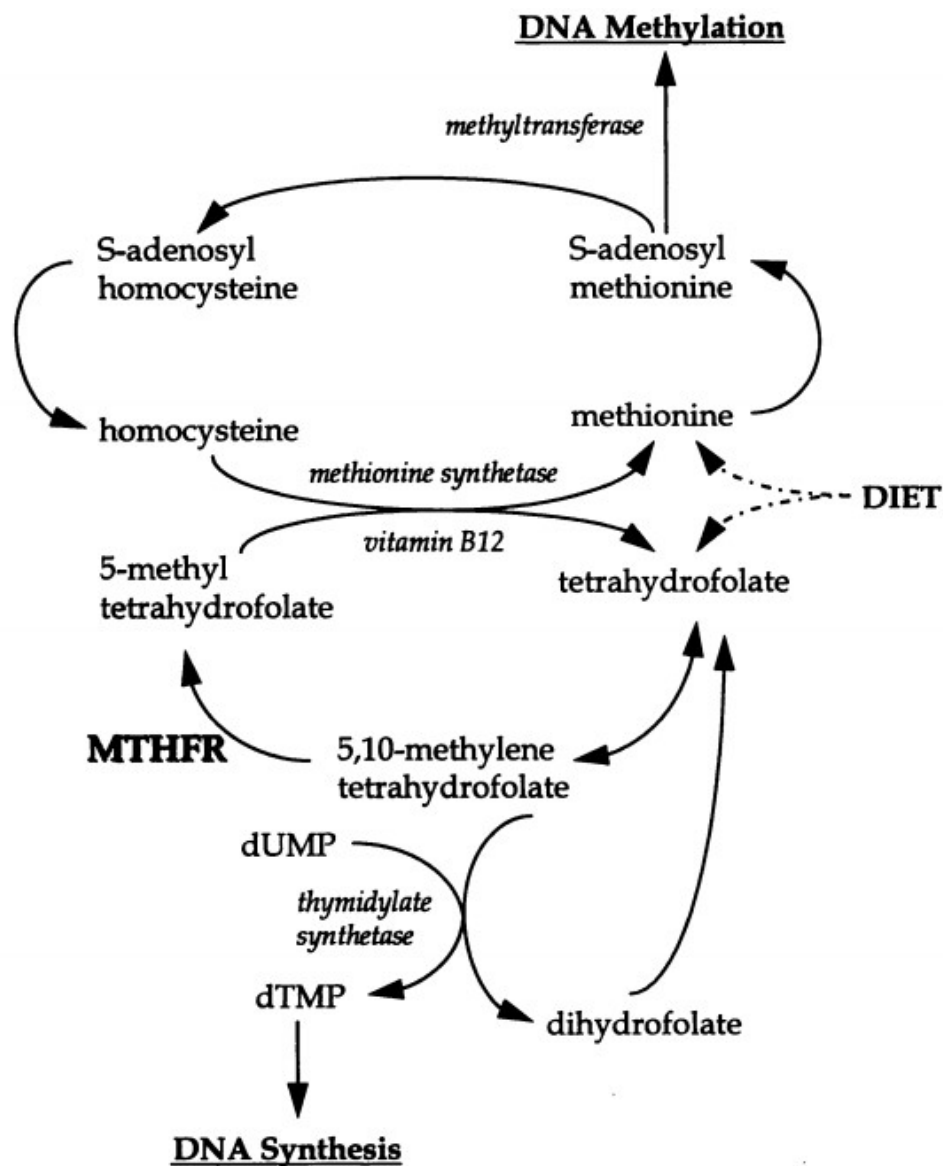
concentration en homocystéine. MTHFR joue également un rôle dans les processus de méthylation de l'ADN, de protéines, de neurotransmetteurs et de phospholipides. La méthylation de l'ADN joue un rôle primordial dans la régulation de l'expression des gènes et le maintien de la stabilité génomique. La MTHFR est également impliquée dans la production de désoxy thymidine monophosphate (dTMP) via la synthèse de purines et la thymidilate synthase. MTHFR est donc un élément essentiel à la provision de nucléotides nécessaires à la synthèse d'ADN et sa réparation [52].

La voie enzymatique des folates est ainsi impliquée dans la stabilité de l'ADN et toute altération sur cette voie peut induire des cassures simple ou double brin dans l'ADN et/ou modifier le taux d'expression de certains gènes voire induire des anomalies de la ségrégation chromosomique. Par ce biais, les folates jouent un rôle essentiel dans les régulations épigénétiques de l'expression des gènes. Un déficit en folates, par carence d'apport ou en rapport avec des polymorphismes nucléotidiques se traduit par une hypo méthylation de l'ADN et d'autres molécules, ainsi que par une accumulation d'homocystéine.

Le gène *MTHFR* a été localisé sur le chromosome 1, en 1p36.3. Il comprend 11 exons et s'étend sur une longueur de 22 Kb[53]. Une mutation ponctuelle dans sa région codante, entraînant la substitution d'une cytosine par une thymidine au niveau de la 677e paire de base dans le quatrième exon (c.C677T), aboutit à la substitution d'une alanine par une valine dans la séquence protéique. Cette mutation entraîne une diminution de l'activité enzymatique de 30 % chez les hétérozygotes (CT) et de 80% chez les homozygotes (TT)[42].

Plusieurs études ont été réalisées pour tenter de mettre en évidence le rôle éventuel sur la fertilité masculine des polymorphismes dans le gène *MTHFR*. Ainsi, il a été démontré que 20% des hommes consultant pour infertilité se révélaient être homozygotes pour le polymorphisme c.C677TT, soit le double de la fréquence dans la population contrôle [54].

La fréquence du variant 677T chez des hommes fertiles et infertiles a été analysée mais les différentes études sont contradictoires en fonction des populations étudiées [42].



**Figure 29 :** Le rôle métabolique de la MTHFR dans le métabolisme des folates impliquant la méthylation et la synthèse de l'ADN [48]

#### 4. Épigénétique de l'infertilité masculine :

Les modifications épigénétiques caractérisées par la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones, et le remodelage de la chromatine sont des régulateurs importants d'un certain nombre de processus biologiques, y compris la spermatogenèse.

Plusieurs gènes dans les testicules sont régis par des mécanismes épigénétiques, ce qui indique une influence directe de ces derniers sur le processus de la spermatogenèse. La revue de la littérature a suggéré un impact significatif des aberrations épigénétiques (épimutations) sur la spermatogenèse, ce qui pourrait entraîner l'infertilité masculine. Les épimutations (souvent hyperméthylations) dans plusieurs gènes, à savoir *MTHFR*, *PAX8* (*Paired Box 8*), *NTF3* (*Neurotrophin 3*), *HRAS* (*Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*), *IGF2* (*Insulin-like Growth*

*Factor 2*), *H19 (Imprinted maternally expressed transcript)*, *RASGRF1 (Ras protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1)*, *PLAG1 (Pleiomorphic Adenoma Gene 1)*, *MEST (MesodermSpecificTranscript)*, *KCNQ1 (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1)* et *SNRPN (Small Nuclear Ribo Nucleo protein Polypeptide N)*, ont été rapportés en association avec des paramètres spermatiques diminués ou avec une infertilité masculine.

Les toxines environnementales / médicaments peuvent affecter la fertilité par l'intermédiaire de modifications épigénétiques. Par exemple, la 5-aza-20-désoxycytidine, un agent anticancéreux, provoque une diminution de la méthylation de l'ADN globale qui mène à une morphologie altérée des spermatozoïdes, une diminution de la motilité, diminution de la capacité de fécondation et une diminution de la survie des embryons.

Les changements épigénétiques, à la différence des aberrations génétiques, peuvent-être moins nuisibles parce qu'ils sont potentiellement réversibles. D'autres recherches pourraient identifier certains médicaments capables d'inverser les changements épigénétiques[55].

#### **4.1. La méthylation d'ADN :**

Les profils de méthylation des résidus cytosine dans les dinucléotides CpG transmettent des informations épigénétiques importantes à propos de l'expression des gènes. En 1987, Gardiner-Garden et Frommer ont défini un îlot CpG comme une longueur de 200 paires de bases de l'ADN avec une teneur en G+C de 50% ou plus. Les îlots CpG ont été trouvés près des promoteurs (Bird et al, 1995), ce qui suggère qu'ils jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes. En effet, l'hyperméthylation de l'ADN dans les îlots CpG est associée avec le maintien de la suppression du gène, tandis que l'hypométhylation dans ces régions est associée à l'expression du gène[56].

#### **4.2. Les modifications des histones :**

Les modifications post-traductionnelles des histones sont essentielles pour une fonction cellulaire adéquate. Les extrémités N-terminales des histones contiennent des résidus d'acides aminés qui sont touchés par des : méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitination et SUMOylation. La somme de ces modifications et les informations qu'ils communiquent est appelée code histone.

La méthylation est l'une des modifications post-traductionnelles les plus répandues des histones. Elle est assurée par des histones méthyltransférases (HMTases) et est généralement associée à une suppression génique. Cependant, dans certains cas, la méthylation des résidus arginine et lysine peut conduire à une activation des gènes[57].

L'acétylation des histones est associée à des niveaux accrus de transcription et est modulée par les deux enzymes : Histones Acétyles Transférases (HATs) et les Histones DésAcétylases (HDAC). HATs activent l'expression des gènes, alors que les HDAC l'inhibent[58].

La phosphorylation des histones se produit sur les résidus sérine et conduit généralement à une activation des gènes[59].

Les modifications covalentes des histones par ubiquitination des résidus lysine peuvent provoquer l'expression génique et la répression. Par exemple, l'ajout de l'ubiquitine à l'histone H2A est lié à une inactivation génique, alors que l'ubiquitination d'H2B est liée à l'activation de gènes[60].

#### **4.3. Remodelage de la chromatine:**

Contrairement aux deux processus épigénétiques décrits précédemment, le remodelage de la chromatine n'est pas basé sur des interactions covalentes. Les complexes de remodelage de la chromatine ATP dépendants utilisent l'énergie à partir de l'hydrolyse de l'ATP pour altérer la localisation et/ou la structure du nucléosome. Ces changements dans les gènes sont disponibles pour la transcription et peuvent conduire à une expression ou à une désactivation d'autres gènes[61].

En résumé, ces modifications pourraient entraîner des changements dans l'expression des gènes impliqués dans la spermatogenèse.

### **III. Les techniques d'exploration génétique**

#### **1. La cytogénétique :**

##### **1.1. La cytogénétique conventionnelle – Caryotype:**

Historiquement le caryotype est le premier examen permettant une analyse globale du génome qui a permis d'identifier des anomalies chromosomiques. La réalisation d'un caryotype est basée sur la culture cellulaire avec un blocage du cycle cellulaire au stade métaphase de la mitose. La métaphase mitotique est la phase durant laquelle les chromosomes sont condensés permettant une analyse de leur nombre et de leur structure.[62]

Le caryotype conventionnel est reconnu comme étant le gold standard du diagnostic des anomalies chromosomiques de nombre ou de structure (gain ou perte de chromosome, délétions, duplications, translocations...). Il est utilisé pour analyser les modifications du génome qui impliquent à la fois le gain ou la perte des parties du génomes, ainsi que les réarrangements intra et inter-chromosomiques. L'analyse du caryotype est utilisée pour mettre en évidence le lien de causalité entre des anomalies chromosomiques spécifiques et des syndromes cliniques, à savoir l'infertilité dans notre cas (Syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter...).[63]

La majorité des patients (135/137) de la présente étude ont bénéficié d'un caryotype conventionnel à la recherche d'anomalies chromosomiques de nombre ou de structure à l'origine d'une infertilité chromosomique.

### 1.2. La cytogénétique moléculaire:

Pour surmonter les limites des analyses des bandes chromosomiques, des techniques de cytogénétique moléculaire telles que l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), le caryotype spectral (SKY), et l'hybridation génomique comparative (CGH) sont apparues comme des outils diagnostiques efficaces. Ces techniques sont largement utilisées comme complément de la cytogénétique conventionnelle pour identifier les anomalies chromosomiques[64]. Les techniques de cytogénétique moléculaire ont été reconnues comme des atouts précieux, voire même des alternatives aux techniques d'analyse des bandes chromosomiques, puisqu'elles améliorent l'interprétation approfondie des anomalies chromosomiques, en comblant l'écart entre la cytogénétique conventionnelle et la cytogénétique moléculaire[65][66][67].

#### a. L'hybridation in situ en fluorescence FISH :

La technique de l'hybridation in situ en fluorescence FISH est basée sur l'utilisation des sondes d'ADN spécifiques à une région chromosomique marquées au fluorochrome. Ces sondes sont des fragments clonés d'ADN génomique qui peuvent s'hybrider avec leurs séquences d'ADN complémentaires et produire un signal fluorescent sur des chromosomes de fond colorés qui peuvent être facilement détectés, rendant ainsi l'analyse par FISH idéale[68]. L'analyse par FISH permet non seulement de détecter les microremaniements chromosomiques de 50 à 100 Kb, mais aussi la visualisation directe de ces altérations sur des cellules non cultivées en interphase[69]. FISH a été utilisée pour le dépistage des aneuploïdies en prénatal (Exemple : Sd de Turner, Sd de Klinefelter), les microdélétions (Microdélétions AZF du bras long du chromosome Y), les réarrangements des régions subtélomériques, et les translocations cryptiques (Translocation du gène SRY sur le chromosome X)[70].

Au cours de la dernière décennie, les tests FISH ont fait des progrès rapides dans le domaine de la détection des altérations génomiques, quelle que soit leur complexité, en comblant l'écart entre la cytogénétique conventionnelle et la cytogénétique moléculaire[71][72].

L'hybridation in situ en fluorescence nous a permis de détecter une translocation du gène SRY sur le chromosome X chez un patient mâle XX.

#### b. L'hybridation comparative génomique CGH :

L'hybridation comparative génomique (CGH) permet l'analyse de l'ensemble du génome afin de diagnostiquer les anomalies chromosomiques, et représente une variante de la FISH avec un avantage évident de révéler des déséquilibres dans l'ensemble du génome[73]. Cependant, en raison de la résolution limitée des chromosomes en métaphase (5–10 Mb), des aberrations tels que le mosaïcisme, les translocations chromosomiques équilibrées, les inversions et les

changements de la ploïdie génomique ne peuvent pas être détectées à l'aide de cette technique[74].

Dans l'ensemble, la résolution à laquelle les anomalies de nombre peuvent être détectées par les techniques de cytogénétique moléculaire n'est que légèrement supérieure au caryotype conventionnel. De plus, ces techniques exigent beaucoup de main d'œuvre et de temps, surtout quand les anomalies touchent plusieurs régions[75]. Pour détecter de telles anomalies, des techniques de haute résolution sont nécessaires.

## **2. La biologie moléculaire :**

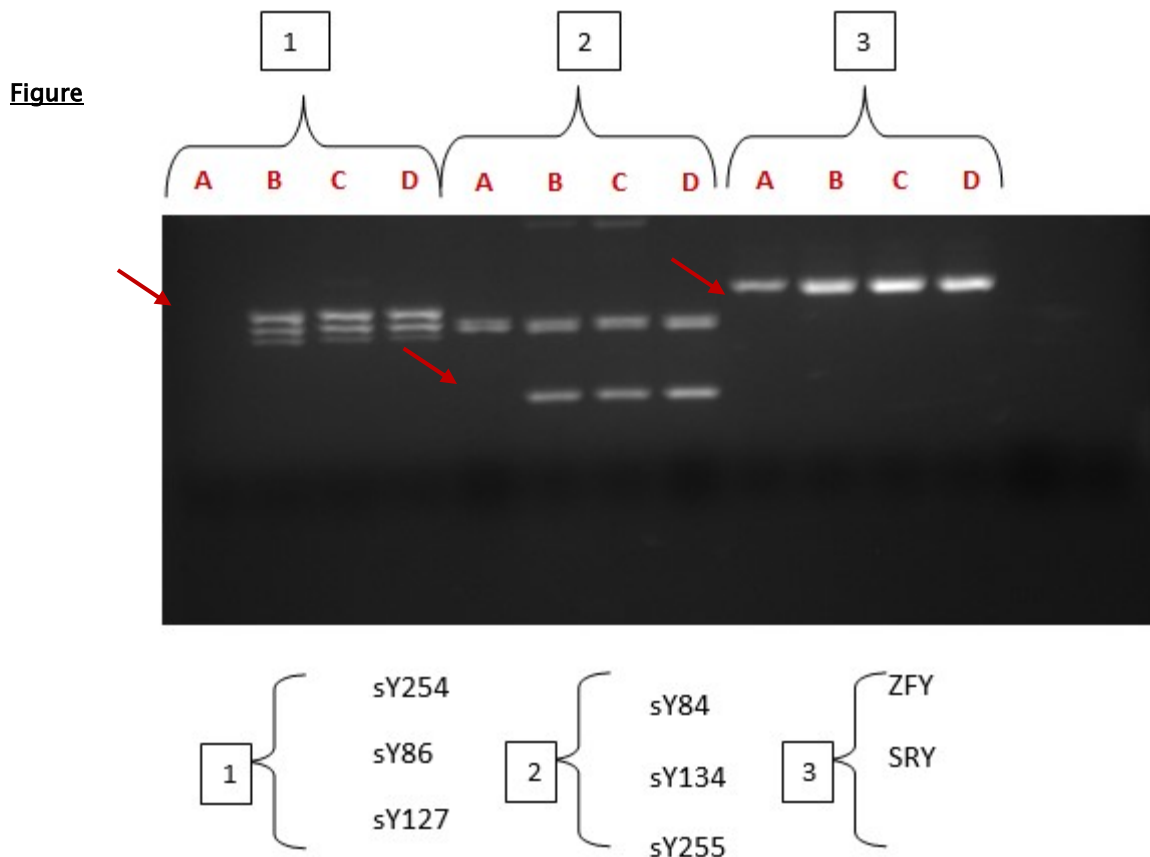
La biologie moléculaire désigne l'étude des acides nucléiques, ribonucléiques (ARN) et désoxyribonucléiques (ADN). Ces techniques reposent essentiellement sur l'hybridation moléculaire, sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et sur le séquençage des acides nucléiques. Depuis leur apparition dans les années 1970, elles ont connu un développement exponentiel, et permettent aujourd'hui de recueillir en quelques heures les données à l'échelle du génome entier.

### **2.1. PCR:**

La technique d'amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction [PCR]) permet l'amplification d'une séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN). Elle emploie des amorces d'ADN qui s'hybrident spécifiquement à une cible. Une enzyme ADN polymérase permet de recopier l'ADN cible à partir de ces amorces. Cette étape, répétée une trentaine de fois, aboutit à une amplification exponentielle de la cible qui n'en devient que mieux détectable. La détection est réalisée a posteriori par les techniques classiques d'hybridation moléculaire employant des sondes spécifiques, ou en temps réel à l'aide de marqueurs fluorescents.[76]

La PCR multiplex permet l'amplification de plusieurs cibles simultanément dans le même tube en utilisant plusieurs couples d'amorces. La longueur des différents amplicons doit être sensiblement identique pour être dans les mêmes conditions d'amplification mais suffisamment différente pour permettre leur détection. Cette méthode plus difficile à mettre au point peut être intéressante pour la mise en évidence de plusieurs séquences cibles en une seule fois. Elle rend ainsi le diagnostic plus rapide et moins coûteux. [76]

Dans notre étude, la PCR multiplex a été utilisée pour la recherche du gène SRY, ainsi que pour rechercher les microdélétions AZF responsables d'azoospermie (Figure 30)

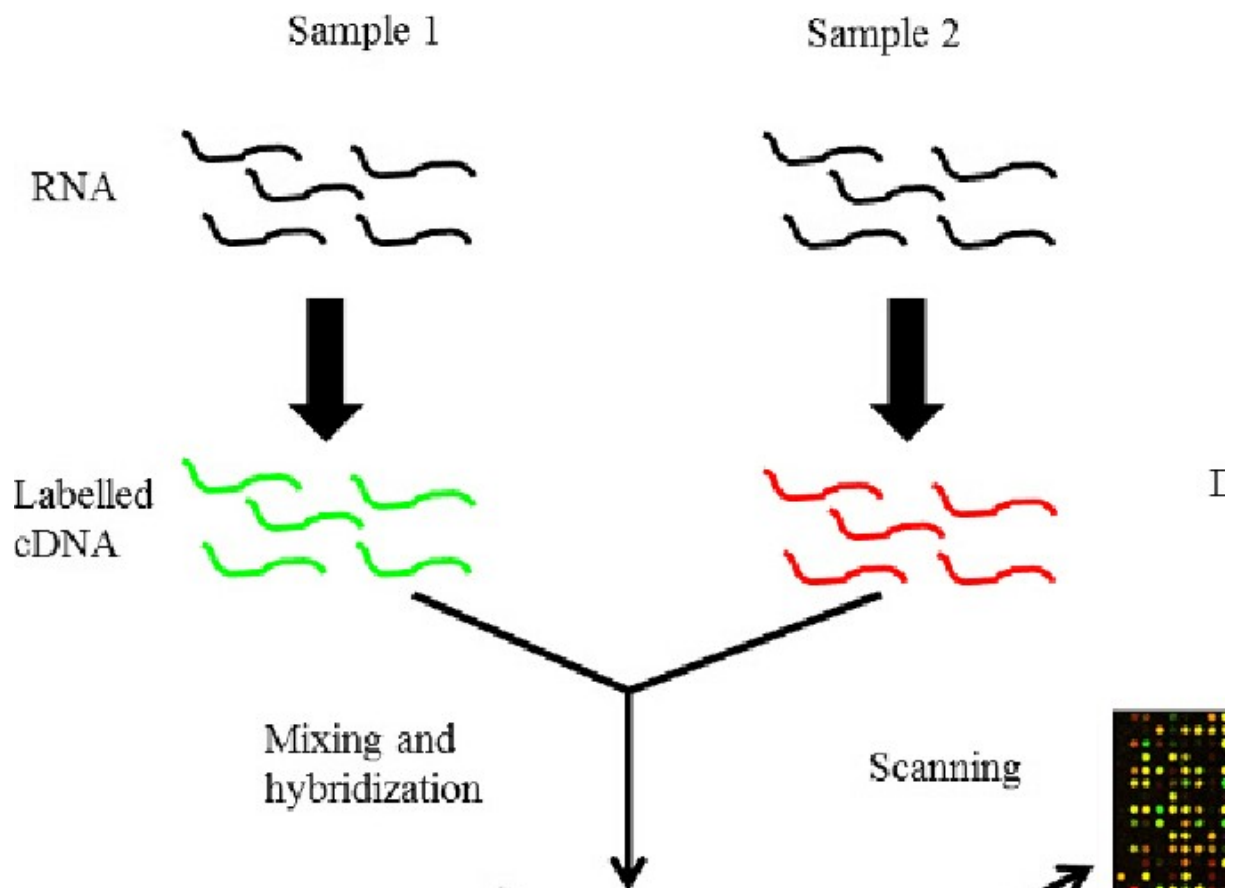


**30** :Analyse moléculaire faite au niveau du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, mettant en évidence les délétions (flèches) chez le patient A. Les patients B sont témoins ne présentant aucune délétion

## 2.2. Puces à ADN:

Au début des années 2000, il a été développé une technique permettant une analyse pangénomique avec une résolution plus importante que le caryotype afin de pouvoir détecter des anomalies chromosomiques dites cryptiques, c'est-à dire impossibles à voir sur le caryotype standard.

Cette technique se base sur le principe d'hybridation compétitive de deux ADN marqués différemment, et est nommée analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ou CGH array. La technique consiste à marquer deux ADN : un ADN témoin et un ADN du patient. Les ADN sont marqués par deux fluorochromes différents. L'hybridation compétitive des ADN se fait sur une lame de verre qu'on appelle « puce » sur laquelle sont disposés des fragments connus (ou spots) d'ADN génomique (Figure 31) [77]. Ces puces peuvent contenir plusieurs dizaines de milliers de séquences permettant, ainsi, d'obtenir un niveau de résolution de l'ordre de 40-50 kb.[78]



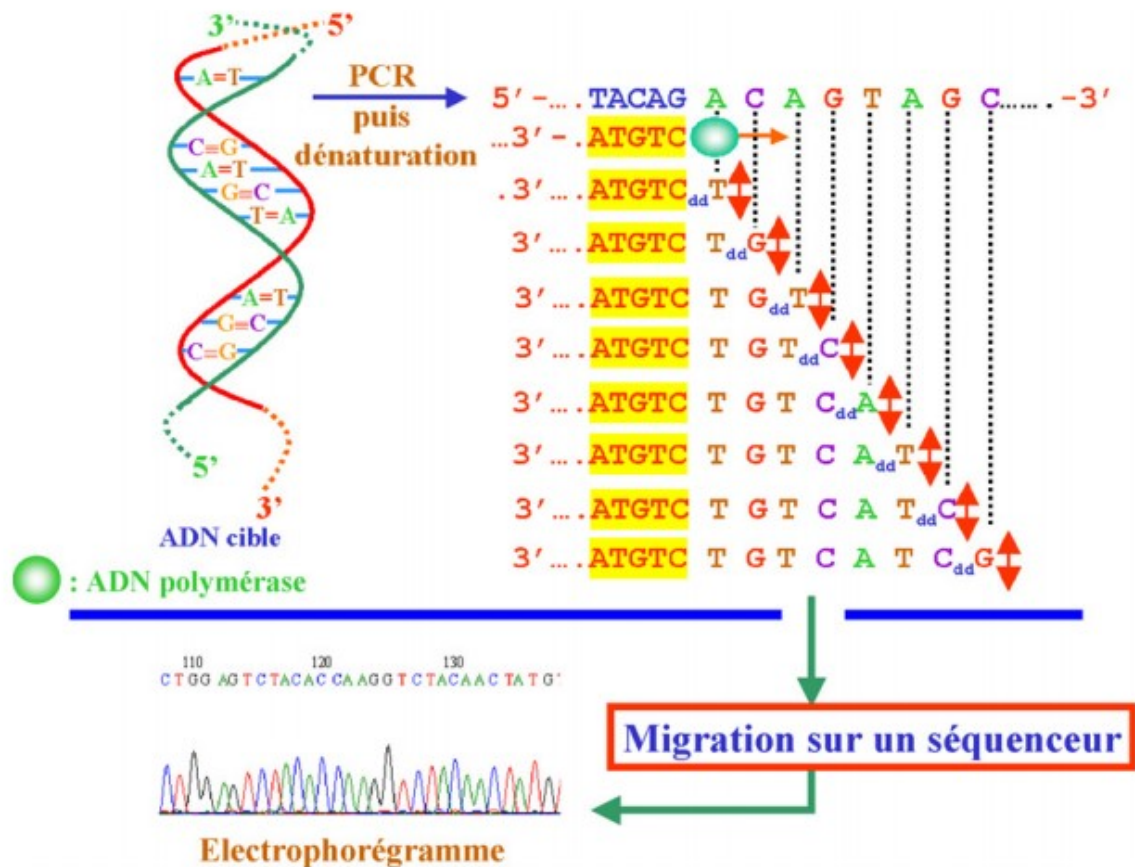
**Figure 31:** Aperçu de la technologie des puces à ADN [76]

### 2.3. Séquençage de l'ADN:

Le séquençage de l'ADN constitue une méthode dont le but est de déterminer la succession linéaire des bases A, C, G et T prenant part à la structure de l'ADN. La lecture de cette séquence permet d'étudier l'information biologique contenue par celle-ci. [79]

Les deux premières techniques de séquençage de l'ADN, celle de Maxam-Gilbert et celle de Sanger ont été décrites en 1977. La technique de Maxam-Gilbert est pratiquement abandonnée de nos jours [79]. Nous n'expliquerons que la technique de Sanger.

La diffusion de la méthode de Sanger, la commercialisation d'automates utilisant des fluorophores quatre couleurs ainsi que le déploiement de la PCR dans les laboratoires ont considérablement amélioré les procédures de séquençage. La méthode de Sanger a en effet rapidement dépassé la méthode de Maxam-Gilbert pour la remplacer et reste à ce jour la principale méthode de séquençage utilisée dans les laboratoires. Son principe est le suivant (Figure 32) [79] :



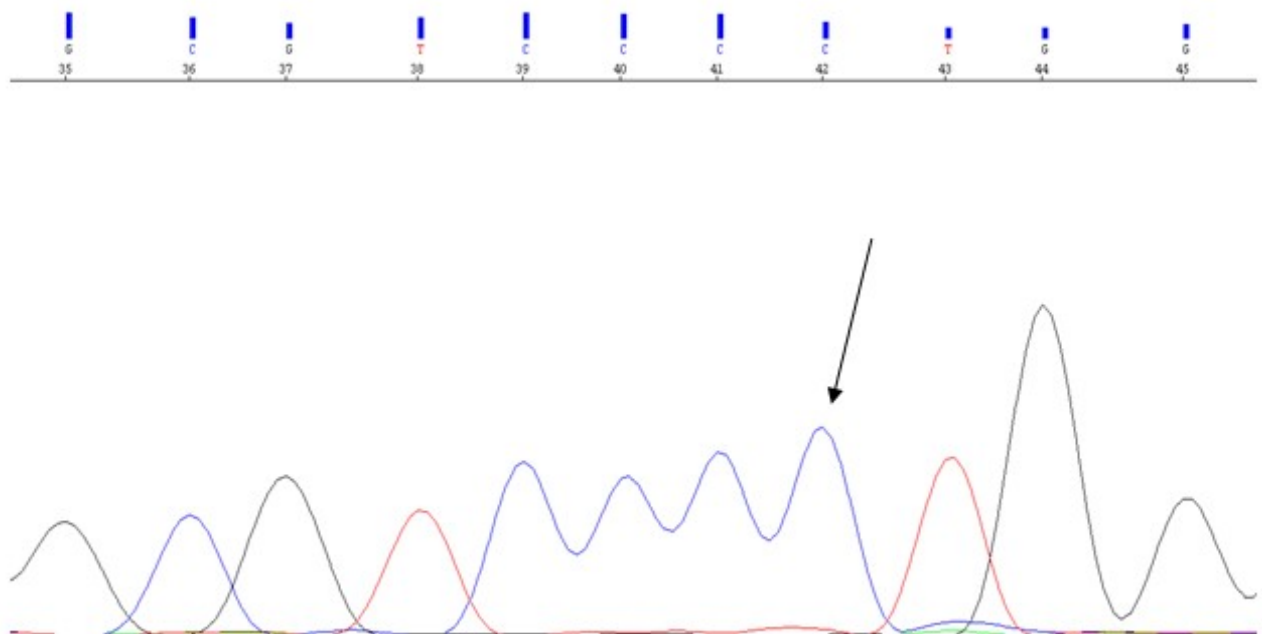
**Figure 32** : Principes de séquençage selon la méthode de Sanger

Dans un premier temps, il est nécessaire d'amplifier l'ADN cible par PCR, puis de le dénaturer afin d'obtenir un ADN simple brin. À l'aide d'une amorce spécifique et complémentaire du brin étudié (sens ou antisens), identique ou différente de celle utilisée pour la PCR, une ADN polymérase effectue alors la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de cette amorce. De l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', cette enzyme ajoute les désoxyribonucléotides-triphosphates (dNTP) complémentaires et de manière aléatoire et inconstante des didéoxyribonucléotides triphosphates (ddNTP), par exemple un ddGTP sera parfois ajouté à la place d'un dGTP. La réaction se faisant dans un seul tube, les ddNTP (ddATP, ddGTP, ddCTP et ddTTP) sont marqués à l'aide de fluorophores différents pour chaque ddNTP (fluorophores « quatre couleurs »). Lorsqu'un ddNTP est incorporé à la place d'un dNTP, l'ADN polymérase ne peut plus continuer sa polymérisation. La réaction d'extension s'arrête (en effet, le didéoxynucléotide ne possède pas de groupe 3 - hydroxyle indispensable à la réaction de polymérisation de l'enzyme). Statistiquement, au cours de la réaction, pour chaque « base » de l'ADN cible, au moins une fois, un ddNTP complémentaire sera incorporé à la place d'un dNTP. Par conséquent, à la fin de la réaction, nous obtiendrons des fragments de taille différente. L'analyse de la réaction est ensuite effectuée. Différentes méthodes d'analyse sont possibles. Aujourd'hui, l'électrophorèse capillaire réalisée sur un automate de séquençage est la méthode de choix. Lors de la migration, chaque fragment (contenant un ddNTP

marqué par un fluorophore) sera excité par un laser et le signal obtenu analysé par un logiciel spécifique. L'analyse informatique des signaux permet d'obtenir la séquence étudiée, par exemple, sous forme d'un électrophorégramme, de lecture manuelle aisée mais souvent fastidieuse (Figure32).

Des logiciels d'analyse des séquences peuvent être utilisés. Dans tous les cas, l'analyse d'un fragment d'ADN après PCR se fait toujours à l'aide d'une amorce sens et antisens afin de confirmer la séquence (et une éventuelle anomalie de séquence). En général, cette technique permet d'obtenir des séquences de longueur comprise entre 400 et 850 pb. Comme déjà indiqué, cette technique, décrite pour la première fois en 1977, reste la plus utilisée dans les laboratoires, notamment en milieu hospitalier[79].

Le séquençage selon la méthode de Sanger est la technique utilisée au service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour rechercher la mutation c.144delC (p.Leu49TrpfsX23) du gène *AURKC*(Figure 33).



**Figure 33** : Séquençage normal de l'exon 3 du gène Aurora Kinase C, réalisé au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech

#### 2.4. Séquençage massif – NGS:

Le séquençage haut débit, ou séquençage nouvelle génération (NGS) ; est une technologie qui a émergé au cours de la dernière décennie. Le NGS ne consiste pas en une seule technique,

mais plutôt plusieurs technologies différentes qui partagent une caractéristique commune du séquençage en parallèle de millions de fragments d'ADN amplifiés.[80,81]

Le NGS est devenue méthode de prédilection pour l'identification des gènes de l'infertilité du fait de son efficacité et de la baisse considérable du coût. Il peut être utilisé pour le séquençage du génome entier – soit près de 3 milliards de paires de bases, ou uniquement des parties codantes, appelées « exome » du génome – soit 2 % du génome, donc de l'ordre de 60 millions de paires de bases. Sachant que 80 à 85 % des mutations pathogènes sont retrouvées dans l'exome[82] et que la complexité de l'analyse bio-informatique augmente avec la taille du génome séquencé, la majorité des travaux sont réalisés par séquençage de l'exome[83]. En matière d'infertilité, la technologie adoptée est le séquençage à haut débit d'un groupe de gènes, dit « panel de gènes ».

Ceci a des retombées cliniques puisque plusieurs services de génétiques proposent actuellement des techniques d'analyse des panels de gènes impliqués dans divers types d'infertilité masculine et féminine. Ainsi, l'offre de diagnostic génétique s'étoffe et il est maintenant possible en plus de l'analyse du caryotype et de la recherche de microdélétions du bras long du chromosome Y, de proposer pour les infertilités non syndromiques, l'analyse d'un nombre grandissant de gènes. [83]

Plusieurs technologies sont actuellement utilisées pour l'étude génétique de l'infertilité à savoir: SNVs et les insertions/délétions sont détectés par la méthode de Sanger ou NGS, les aneuploïdies des gonosomes par caryotype ou microarray, les microdélétions du chromosome Y par PCR multiplex, et les mutations du gène *CFTR* par PCR spécifique à l'allèle. Cependant, le NGS permet la détection de toutes ces anomalies en utilisant une seule technique, avec une spécificité et sensibilité excellente. [84]

#### **IV. INFERTILITE FEMININE :**

##### **1. Facteurs de risque de l'infertilité féminine :**

Le fonctionnement de l'axe reproductif est intimement lié à plusieurs facteurs, qui influencent les chances et le pronostic d'éventuelles grossesses.

###### **1.1. L'âge:**

Partout au monde, les tendances sociales ont fait en sorte que les femmes attendent souvent d'être dans la trentaine, voire parfois dans la quarantaine, avant d'avoir des enfants. Au cours des 20 dernières années, l'âge moyen des femmes au moment de l'accouchement est passé de 27 à 29,3 ans[85]. En 2006, le taux de fécondité des femmes de 30 à 34 ans était le plus élevé parmi tous les groupes d'âge, dépassant même celui des femmes de 25 à 29 ans, qui se trouvaient

jusqu'alors au premier rang[86].Le pourcentage de femmes de plus de 30 ans à la naissance de leur premier enfant a augmenté de façon constante, passant de 11 % en 1987 à 26 % en 2005[85].Au cours de la même période, le pourcentage de femmes de plus de 35 ans à la naissance de leur premier enfant a augmenté de façon significative et est passé de 4 % à 11 %, tandis que celui des femmes de moins de 25 ans a connu une baisse correspondante[85].Des tendances semblables ont été observées ailleurs dans le monde (Canada, Angleterre, Pays de Galles)[85,87].

La fonction ovarienne des femmes baisse graduellement vers la fin de la période reproductive, cela est dû particulièrement au vieillissement folliculaire.

La diminution du nombre total de follicules restants entraîne une diminution correspondante de la cohorte folliculaire, qui entraîne à son tour une baisse de la sécrétion d'inhibine B, normalement sécrétée par les cellules de la granulosa au cours de la phase folliculaire précoce[88].

Il existe une corrélation inverse entre la FSH et l'inhibine B, qui est probablement attribuable à une baisse de la rétroaction négative. L'élévation du taux de FSH au cours de la phase folliculaire précoce est d'ailleurs un des premiers signes de vieillissement ovarien[89].

Comme la production hormonale ovarienne demeure constante et que les femmes continuent d'ovuler et de connaître des cycles réguliers, le stade initial du vieillissement ovarien pourrait ne pas être cliniquement perceptible ou ne se manifester que sous forme d'infertilité. Le premier signe clinique du vieillissement ovarien peut alors être la réduction de la durée du cycle menstruel[90].Au fur et à mesure que se poursuit ce phénomène et que les femmes entrent en péri-ménopause, le cycle s'allonge et devient irrégulier, et l'ovulation devient elle aussi irrégulière[91].La fertilité des femmes peut donc déjà se trouver grandement entravée au moment de l'apparition des premiers signes cliniques du vieillissement ovarien.

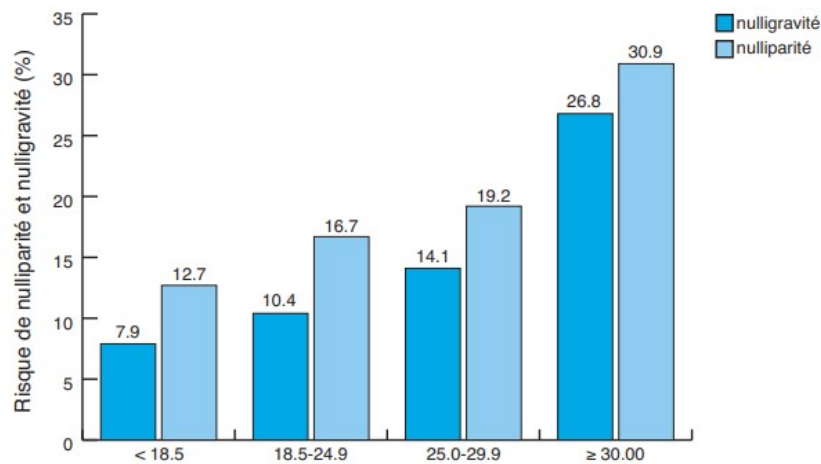
### **1.2. L'obésité:**

Il est connu depuis de nombreuses années que l'obésité intervient, à de multiples niveaux, sur la reproduction féminine. En effet, le risque de puberté précoce est plus élevé chez les petites filles obèses[92][93].

Une notion plus récente est que la présence d'une obésité à l'adolescence pourrait jouer un rôle sur la fertilité future de cette femme à l'âge adulte. En effet, le groupe de N. Santoro aux États-Unis a mis en évidence une association directe entre l'indice de masse corporelle (IMC) à l'adolescence et la multiparité[94].

Dans son étude, un total de 3 154 femmes âgées de 42 à 52 ans appartenant à la cohorte Study of Women's Health across the Nation (SWAN) a été interrogé sur leur IMC à l'adolescence puis sur leur parité actuelle.La prévalence de la nulliparité augmente nettement avec l'IMC, puisqu'elle est dans cette étude respectivement de 12,7 %, 16,7 %, 19,2 % et 30,9 % en fonction

des différents groupes d'IMC (Figure 34)[94]. Ces différences persistent après ajustement sur le statut marital, l'origine ethnique et le statut socioéconomique.



**Figure 34 :** Prévalence de la nulliparité et de la nulligravité selon l'IMC [93]

La diminution des conceptions associée à l'obésité n'est cependant pas seulement expliquée par l'anovulation, car même les femmes obèses avec ovulation normale présentent une fertilité diminuée. Une hypothèse plausible serait une altération de la qualité ovocytaire et endométriale secondaire aux androgènes et à l'hyperinsulinisme. Lorsque la surcharge pondérale s'accompagne d'une résistance à l'insuline, on observe également une augmentation des fausses couches[95].

Plusieurs études contrôlées ont conclu que l'obésité intervient, à de multiples niveaux, sur la reproduction féminine débutant dès le plus jeune âge.

### 1.3. La malnutrition:

Dans les pays industrialisés, la pathologie de la reproduction liée à la sous-nutrition est en rapport avec des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale, boulimie) ou la pratique intensive d'un sport, responsables d'une aménorrhée liée au poids qui touche 1 à 5 % des femmes. En effet, la mise en route de l'activité ovarienne cyclique à la puberté requiert un poids (47 kg) ou une masse grasse critique. Cependant, le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien est plus dépendant de la balance énergétique que du poids lui-même. [96]

Les mécanismes par lesquels les signaux nutritionnels régulent la fonction gonadique ne sont pas totalement élucidés mais font intervenir une régulation hypothalamique et supra-hypothalamique de la sécrétion de GnRH par la leptine, l'insuline et le système des facteurs de croissance insulinique (IGF), les systèmes dopaminergiques et opioïdes, et d'autres neuromédiateurs centraux[96].

#### **1.4. Le tabac:**

Les femmes ont fait l'objet des premières études sur le sujet, notamment en raison des risques encourus lors de la grossesse. En effet, les conséquences du tabagisme maternel sur le fœtus sont connues depuis de nombreuses années (fausses couches spontanées, retard de croissance intra-utérin, rupture prématurée des membranes...)[97].

Puis, les recherches ont été élargies aux périodes pré- et post-conceptionnelles. De nombreuses études ont, en effet, mis en évidence l'existence d'une relation négative entre tabac et fertilité spontanée ou dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation[98].

Certains composants de la fumée de cigarette, comme la cotinine, le cadmium, le peroxyde d'hydrogène, sont retrouvés dans le liquide folliculaire des femmes fumeuses et augmentent ainsi la vulnérabilité des ovocytes, notamment lors de la reprise pré ovulatoire de la maturation méiotique. En effet, chez la fumeuse, plusieurs études ont démontré une relation négative entre tabagisme et fertilité spontanée. Le délai nécessaire à concevoir est augmenté de six mois à un an en moyenne : Hull et al. ont trouvé une augmentation de 23 % du risque de ne pas concevoir avant six mois et de 54 % avant un an, chez 12 106 couples analysés(92,93). Le taux cumulatif de grossesses à un an est également diminué, d'environ 15 % dans une étude multicentrique européenne ou dans une méta-analyse portant sur 50 000 femmes[100],[101],[102]. Cette baisse de la fécondabilité est proportionnelle à la quantité de cigarettes consommées par jour et semble réversible à l'arrêt de l'intoxication[103].

Toutes ces répercussions suggèrent un effet négatif sur le bilan hormonal des fumeuses, et notamment une diminution de la synthèse d'estradiol, probablement par inhibition de l'aromatase des cellules de la granulosa[104][105]. La 2-hydroxylation hépatique, voie majeure d'inactivation des estrogènes, pourrait être augmentée chez les fumeuses[106]. Enfin, les hydrocarbures poly-aromatiques contenus dans la cigarette interagissent avec le récepteur Ahr (Aryl hydrocarbon receptor) qui active une voie de l'apoptose médiée par *BAX*, générant une ovotoxicité[107].

#### **1.5. Les facteurs psychologiques:**

La clinique psychopathologique et la pratique psychothérapique nous conduisent à classer, de façon un peu schématique et pour la clarté de l'exposé, les cas de patientes infertiles selon trois axes : les infertilités secondaires à un événement traumatique, les infertilités névrotiques et les infertilités avec perturbation de l'image du corps féminin[108].

Le plus souvent l'infertilité post-traumatique succède à une pathologie obstétricale par un effet traumatique responsables d'une inhibition de la fécondation ultérieure. Ces cas sont souvent simples à identifier par le seul récit anamnestique soulignant les événements biographiques récents ou plus anciens[108].

L'effet traumatique, inhibant la procréation suivante, concerne la représentation mentale et non la gravité au plan de la réalité médicale. Par conséquent, nous pensons qu'il est justifié de

rapprocher ces infertilités post-traumatiques à d'autres cas d'infertilité où l'antécédent est constitué non plus par une touchant la femme mais par une catastrophe (parfois oubliée) ayant touché sa lignée de filiation féminine (mère, grand-mère, tante). Nous avons ainsi connu des cas où l'infertilité de la fille était liée à la représentation que celle-ci avait du viol d'autrefois de sa propre mère ; pour d'autres de la survenue d'une psychose puerpérale maternelle ancienne ou même de la mort maternelle à leur propre naissance ou à celle d'un enfant puîné. [108]

Le mécanisme psychique à l'œuvre est celui d'une défense contre la peur d'un effondrement[109]. L'effondrement psychique ou vital pourrait survenir si le scénario du traumatisme antécédent était de nouveau en place. L'infertilité est ainsi au service de la survie. [109]

## **2. Les principales étiologies :**

### **2.1. Les anomalies ovulatoires:**

L'anovulation peut être circonstancielle ou chronique. L'absence d'ovulation persistante au fil du temps est considérée comme l'une des causes les plus importantes d'infertilité féminine et peut également entraîner d'autres problèmes de santé à long terme[110].

Une autre cause de d'infertilité féminine liée au cycle ovulatoire est la désovulation, qui consiste en une ovulation inefficace, c'est-à-dire que l'ovule n'est pas fécondable[110].

Leur diagnostic est le plus souvent évident devant l'existence d'une aménorrhée ou d'irrégularités menstruelles, mais des cycles réguliers n'éliminent pas une anovulation. La courbe ménothermique ou un dosage de progestérone en deuxième partie de cycle doit être systématique[111].

Pour les anovulations, par fréquence décroissante, il peut s'agir de :

- Syndrome des ovaires polykystiques : anovulation chronique avec élévation des androgènes ou élévation du rapport LH/FSH, insulino-résistance. L'échographie ovarienne pose le diagnostic[112].
- Hyperprolactinémie : entraîne une altération de la pulsativité de la GnRH et donc une non sécrétion de la FSH et LH[113]
- Insuffisance ovarienne primitive : FSH élevée, estradiol bas, intérêt possible du dosage d'AMH et du nombre de follicules antraux à l'échographie ovarienne[111]
- Déficit gonadotrope : FSH et LH basses, dont il faudra déterminer l'étiologie[113]
- Cause psycho-nutritionnelle : stress, activité physique intense, restriction alimentaire et pondérale...
- Cause endocrinienne : plus rarement, tel que la dysthyroïdie ou l'hyperandrogénie surrénalienne[113]

## 2.2. L'endométriase:

L'endométriase est une maladie complexe caractérisée par la présence ectopique de tissu endométrial dans le péritoine. La maladie touche de 7 à 10 % des femmes et est associée avec douleur et infertilité. [114]

Bien que le mécanisme le plus largement accepté pour l'endométriase demeure la théorie de la menstruation rétrograde, 22,4 % des répondants à une étude du questionnaire de 1971 ont déclaré avoir un parent de premier ou de deuxième degré avec atteint de l'endométriase, ce qui a soutenu un rôle de la génétique dans sa pathophysiologie[115][3].

Une famille importante de gènes associés à l'endométriase sont les gènes *HOX*, à savoir l'*homeobox A10 (HOXA10)* et *HOXA11*, qui sont importants pour l'implantation utérine. Dans une comparaison de 40 patientes atteintes d'endométriase à 40 femmes ayant des cycles ovulatoires normaux, les patientes atteintes n'ont pas montré d'augmentation de l'expression génique *HOX* attendue en milieu de la phase lutéale dans le tissu endométrique ectopique à l'aide d'une analyse par Northern Blot, ce qui suggère un mécanisme utérin pour la baisse du potentiel de reproduction chez les patientes atteintes d'endométriase[116].

Dans une étude portant sur les schémas de méthylation de divers troubles gynécologiques, Kulp et al. [117] ont trouvé une hypométhylation des sites CpG dans le gène *HOXA10* chez les femmes atteintes d'endométriase comparativement aux témoins. Les gènes candidats ont également été identifiés à partir d'études d'association sur le polymorphisme génétique et peuvent être classés en quatre grandes catégories : gènes de métabolisme xénobiotique, métabolisme hormonal ou récepteur hormonal, gènes d'inflammation/angiogenèse et autres gènes du processus[118].

Les gènes candidats de chacune de ces catégories ayant le plus grand nombre des études d'association du positif au négatif sont le *glutathion M-transférase 1 (GSTM1)*, *ESR1*, *interleukin-10 (IL-10)* et l'antigène histocompatibilité HLA classe II DRB1-9-chaîne (HLA-DRB1).

Les méta-analyses de plusieurs études d'association génomiques publiées sur les femmes atteintes d'endométriase ont identifié des SNPs d'un ensemble supplémentaire de gènes candidats, dont le *WNT4*, *growth regulation by estrogen in breast cancer 1 (GREB1)*, *l'inhibiteur de la liaison ADN 4 (ID4)*, *CDKN2B antisense RNA 1 (CDKN2BAS)*, *la vezatine (VEZT)*, *fibronectin 1 (FN1)*, et *l'interleukine 1α (IL1A)*[119]. Il est important de noter que la causalité de ces mutations géniques n'a pas été confirmée.[3]

## 2.3. Les causes mécaniques:

L'infertilité peut être due à une altération des voies génitales (trompes, cavité utérine), ne permettant pas la rencontre ovocyte-spermatozoïde ou l'implantation de l'œuf.

a. Lésions des trompes

Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales. Elles peuvent survenir après des gestes chirurgicaux (appendicectomie), une grossesse extra-utérine, mais le plus souvent, elles surviennent après des épisodes infectieux, dont l'origine peut être :

- Les maladies sexuellement transmissibles : ils sont la cause de 80 % des salpingites. Le risque de stérilité est de 13 % après un épisode de salpingite et ce taux double après un deuxième épisode infectieux. Or ces infections, principalement à Chlamydiae, se développent à bas bruit et de façon asymptomatique[120]
- La tuberculose génitale [121]
- Une péritonite ou appendicite [122]
- Une infection sur dispositif intra utérin[123]

b. Lésions de l'utérus

Parmi les anomalies utérines responsables d'infertilité, on retrouve:

- Grossesse extra-utérine [124]
- Les malformations congénitales : utérus unicorne, bicorne, cloisonné. [125]
- Les polypes et les fibromes[126]

2.4. Les causes cervicales:

Toute anomalie de la glaire cervicale, sécrétée au niveau du col de l'utérus, peut perturber d'une part l'ascension des spermatozoïdes, d'autre part leur maturation, et donc dans les deux cas empêcher la fécondation[127]. Les causes de stérilité cervicale peuvent être :

- Un déséquilibre hormonal, la sécrétion du mucus étant œstrogène-dépendante
- Une lésion des glandes sécrétrices suite à une conisation
- Une infection
- La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes [120]
- L'exposition in utero au diéthylstilbestrol (Distilbène), principe actif utilisé jusqu'en 1976 pour prévenir les fausses couches, ayant comme conséquences une absence de sécrétion de mucus et une malformation de l'utérus[128].

3. L'infertilité féminine d'origine chromosomique :

3.1. Le syndrome de Turner :

a. Par anomalie de nombre :

i. La monosomie X

L'anomalie chromosomique la plus fréquemment retrouvée chez les femmes infertiles est la monosomie X associée au syndrome de Turner dont la prévalence à la naissance est de 1 pour

2500 filles[129],[130]. Cette faible incidence serait le résultat d'un nombre de fausses couches élevé au premier trimestre : seulement 1% des embryons (45,X) survivraient.

Dans ce syndrome, il y a l'absence totale ou partielle de l'un des deux chromosomes X normalement présents chez la fille[125,126]. Cette perte chromosomique peut être homogène dans toutes les cellules ou en mosaïque [127,128,129]

La formule (45,X) à l'état homogène est la formule chromosomique la plus fréquente. Elle est retrouvée en cytogénétique classique chez environ 57% des patientes atteintes du syndrome de Turner[132].

C'est une anomalie qui associe une petite taille et une aménorrhée primaire avec dysgénésie gonadique[130]. Il s'agit d'une perte complète d'un X, le plus souvent d'origine paternelle, par non disjonction méiotique I[136].

Les mosaïques, comportant 2 ou 3 populations différentes (45,X/46,XX ou 45,X/47,XXX...), sont le résultat de la non-disjonction mitotique postzygotique. Leur fréquence est estimée à 16% par les techniques cytogénétiques habituelles[132]. Cependant, ce chiffre dépend d'un nombre des cellules et de celui des types tissulaires étudiés, ainsi que des techniques mises en œuvre.

b. Par anomalie de structure :

i. L'isochromosome du bras long du chromosome X

L'isochromosome du bras long du chromosome X est le remaniement de structure le plus fréquemment retrouvé dans le syndrome de Turner avec une prévalence de 15%. Il est en général dicentrique et résulte de la cassure d'un X au niveau proximal du bras court et des chromatides sœurs. Les chromosomes X sont pour moitié d'origine paternelle, pour moitié d'origine maternelle[137].

Les femmes 45,X,i(Xq) présentent rarement des cycles menstruels et ont un phénotype comparable à celui des femmes 45,X. Les ovaires apparaissent généralement sous la forme de bandelettes fibreuses. Mais, on peut observer de manière exceptionnelle une fonction ovarienne normale[138].

ii. Délétion partielle du chromosome X

Les délétions sont rares, retrouvées chez environ 5% des femmes présentant un syndrome de Turner. Elles peuvent emporter les extrémités du bras court ou du bras long, être interstitielles ou résulter de translocation X/autosomes déséquilibrées. Le phénotype des femmes qu'elles touchent est très variable, dépendant de la taille du segment délété et de sa localisation[139].

Les délétions partielles du bras court 46,X,del(Xp) surviennent le plus souvent au niveau de point de cassure Xp1[140]. Les femmes présentant ces délétions se caractérisent par une aménorrhée primaire et une dysgénésie gonadique dans 50% des cas[141].

Despoints de cassures plus distaux ont également été rapportés (Xp21.1Xp22.1–Xp22.2) avec, chez ces patientes, des cycles menstruels spontanés plus fréquents associés cependant dans la majorité des cas à une infertilité ou à une aménorrhée secondaire [130].

En ce qui concerne le bras long, les délétions allant de la région Xq24 à la région Xq-ter seraient responsables de dysgénésie gonadique sans signes turnériens (sous réserve qu'il n'existe pas de clone 45,X), alors que les délétions plus proximales s'accompagneraient d'un phénotype turnérien complet [139][142].

### iii. Chromosome X en anneau

Les anneaux sont observés dans 5% des cas. Ils entraînent le plus souvent une mosaïque 45,X/46,Xr(X). La majorité des anneaux est d'origine paternelle [138]. Comme pour les délétions, le phénotype varie selon la taille de l'anneau et l'emplacement des points de cassure.

## 4. Infertilité féminine d'origine génétique :

### 4.1. Hypogonadisme hypogonadotrope :

L'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est le type le plus fréquent d'infertilité féminine, associant un défaut génétique spécifique, affectant habituellement l'hypothalamus plutôt que l'hypophyse [143].

#### a. Le syndrome de Kallmann

Le syndrome de Kallman est une maladie génétique du développement embryonnaire, caractérisée par l'association d'un HH et d'une anosmie ou hyposmie. Il est secondaire à un défaut de développement du système olfactif et de la migration embryonnaire des neurones synthétisant la GnRH. C'est une pathologie rare chez la femme. [144]

Le syndrome de Kallmann se manifeste chez les femmes par un retard pubéritable et une aménorrhée primaire, et qui peut associer une anosmie. D'autres symptômes peuvent s'ajouter au tableau cité, selon le gène atteint, à savoir : une agénésie rénale unilatérale, une dysplasie osseuse, une fente palatine... [145]

C'est une maladie génétiquement hétérogène, et plusieurs modes de transmission génétique ont été décrits : récessif lié au chromosome X (KAL-1) (touche seulement les hommes, cette partie sera détaillée ultérieurement), autosomique dominant ou récessif; cependant, les cas sporadiques sont de loin les plus fréquents et seuls 30% environ des malades possèdent des mutations au niveau des gènes connus. [146]

#### 4.2. L'insuffisance ovarienne prématurée (POF) :

Il s'agit d'un groupe hétérogène de troubles associant une cessation de la fonction ovarienne avant l'âge de 40 ans, et s'accompagnant d'un taux de gonadotrophines élevé.

L'insuffisance ovarienne prématurée(POF) survient chez une femme sur 1000 à l'âge de 30 ans et chez 1 femme sur 100 à l'âge de 40 ans ; représentant ainsi jusqu'à 10% des stérilités ovulatoires féminines[147].

Les mécanismes de la POF peuvent résulter d'une diminution du nombre de follicules primordiaux, d'un taux accéléré d'atrésie folliculaire ou d'un dysfonctionnement du recrutement folliculaire ou de maturation. Dans la plupart des cas, l'étiologie est inconnue, mais elle peut être associée à des troubles auto-immuns et des maladies systémiques comme la galactosémie, ou peut être secondaire à une chimiothérapie ou une radiothérapie.

La POF peut être également secondaire à des anomalies du chromosome X, imposant ainsi la réalisation d'un caryotype.

Les formes familiales et la fréquence élevée des anomalies chromosomiques suggèrent une composante génétique [148].

L'étude généalogique des familles touchées suggère que l'hérédité de la POF peut être autosomique dominante ou liée à l'X avec une pénétrance incomplète[148].

La POF est associée à des mutations dans un petit nombre de gènes dont *INHA*, qui code pour l'inhibine alpha [149] et le gène du récepteur FSH [150]. Des données récentes sur les modèles expérimentaux et naturels documentent le rôle essentiel de l'effet paracrine du facteur de croissance transformant (TGF $\beta$ ) produit par les cellules de la Granulosa sur le développement des ovaires et la progression de la folliculogénèse[151]. A cet égard, des variantes de ces gènes ont été identifiées chez les femmes touchées par la POF[152][153],[154].

Le gène *L2 (FOXL2)* dont la transmission est autosomique dominante est responsable du syndrome blepharophimosis ptosis et épicanthus Inversus (BPES), associé à une POF à l'origine d'une infertilité (BPES type I),mais rarement impliqué dans la POF idiopathique[155].

##### a. Monosomie X

Le syndrome de Turner avec la monosomie X provoque l'insuffisance ovarienne prématurée avec aménorrhée. Cette insuffisance présente également des anomalies structurales du chromosome X tel qu'une délétion terminale et interstitielle[156]. Deux loci (de Xq22 à Xq26 et de Xq27 à 28) semblent être critiques pour le phénotype.

La cartographie des différents points d'arrêt de la translocation de la POF retrouve quatre gènes interrompus, (gène *DIAPH2* en Xq22 proximal, *XPNPEP2* en Xq25, le gène *DACH2* en Xq21.3 et *POF1B* en Xq21.3).

Ainsi, c'est un trouble hétérogène qui peut avoir plusieurs causes génétiques, qu'elles soient monogéniques (Mendélienne) ; ou sous forme de susceptibilité génétique liée à des variants génétiques qui augmentent le risque de développer un dysfonctionnement ovarien.

b. Syndrome des ovaires polykystiques :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien fréquent chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence estimée à environ 10% (mais elle peut atteindre 20%, selon les critères diagnostiques utilisés) [157]. L'épidémiologie exacte du SOPK est inconnue au Maroc.

La présentation clinique chez les patientes varie considérablement, mais les symptômes comprennent des troubles du cycle menstruel, une hyperandrogénie, la morphologie des ovaires polykystiques, l'obésité et la résistance à l'insuline.

Le syndrome est souvent accompagné d'une infertilité, qui touche environ 40% des femmes atteintes de SOPK. En outre, le SOPK est la cause la plus fréquente de l'infertilité anovulatoire [158]. Bien que des signes d'excès d'androgènes ne sont pas toujours présents.

L'hyperinsulinisme observée chez les femmes atteintes de SOPK est probablement dû à la fois, à l'augmentation de la sécrétion d'insuline basale et à la diminution de la clairance de l'insuline (insuline résistance) [159].

Il existe des preuves pour suggérer que la sensibilité à SOPK est déterminée par des facteurs génétiques. Par exemple, selon une double étude, l'héritabilité du SOPK peut atteindre 79% [160].

Le syndrome des OPK est une maladie multigénétique, influencée par des facteurs environnementaux avec un mode de transmission qui semble être autosomique dominant. L'approche génétique du syndrome des OPK est complexe, mais devrait nous livrer quelques secrets de sa physiopathologie.

De nombreux gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse (*CYP11a*, *CYP17*, *CYP19*, *3βHSD*, *17βHSD*, *Star*), des facteurs paracrines (activine et ses récepteurs, inhibine A, β-A, β-B et C, follistatine), les gonadotrophines, la POMC, la SHBG, l'insuline, l'IGF-1 et leurs récepteurs, IRS-1 et des gènes impliqués dans l'obésité (*mélanocortine*, *leptine* et leurs récepteurs, *PPARγ*), ont été testés, mais sans réelle preuve de leur association au SOPK. Cependant, l'allèle 8 du gène de la fibrille-3 semble être un bon candidat et pourrait expliquer une origine génétique commune aux anomalies ovulatoires et métaboliques du SOPK. [161]

### c. Syndrome de l'X fragile

L'identification d'anomalies géniques impliquées dans le développement ovarien est encore à ses débuts mais plusieurs gènes candidats ont été identifiés, tant sur le bras long que sur le bras court du chromosome X. [162]

Au niveau du site *POF-1*, le gène *FMR1* situé en Xq27.3 est actuellement le mieux connu. Chez le sujet sain, il existe dans l'exon 1 de ce gène, une séquence répétitive de triplets CGG qui varie entre 6 et 50 copies. Ce nombre de copies est stable d'une génération à l'autre. Lorsque l'expansion des triplets est supérieure à 200 copies, la région du promoteur de *FMR1* subit une méthylation et le gène n'est plus exprimé. Dans ce cas, le patient est porteur de la mutation complète qui se traduit cliniquement par le syndrome de l'X fragile (FRAXA syndrome). Ce syndrome se caractérise avant tout par un retard mental chez environ 50 % des sujets féminins, associé de façon inconstante à des anomalies morphologiques, ou à des troubles du comportement[163]. Quand la séquence de triplets CGG est de longueur intermédiaire, comprenant entre 50 et 200 copies, on parle d'une prémutation du gène *FMR1*, car les sujets qui en sont porteurs n'expriment classiquement pas de symptômes particuliers, mais ont un risque accru de mutation complète dans leur descendance[164].

La fréquence de la prémutation dans la population générale est de l'ordre de 0,4 %[165]. La prévalence de la prémutation parmi les patientes atteintes d'une POF varie selon l'histoire clinique : parmi les cas sporadiques, elle a été évaluée à 3 %, alors qu'elle est de 12 % s'il y a au moins deux cas dans la famille[166]. Globalement, il a été récemment montré que chez les patientes prémutées, la ménopause survient en moyenne 5 ans plus tôt et les taux sériques de FSH sont en moyenne plus élevés que chez les patientes mutées et les témoins[163].

### d. Déficit en 21-hydroxylase

Le déficit en 21-hydroxylase représente la maladie génétique surrénalienne la plus fréquente, responsable du tableau clinique d'hyperplasie congénitale des surrénales.

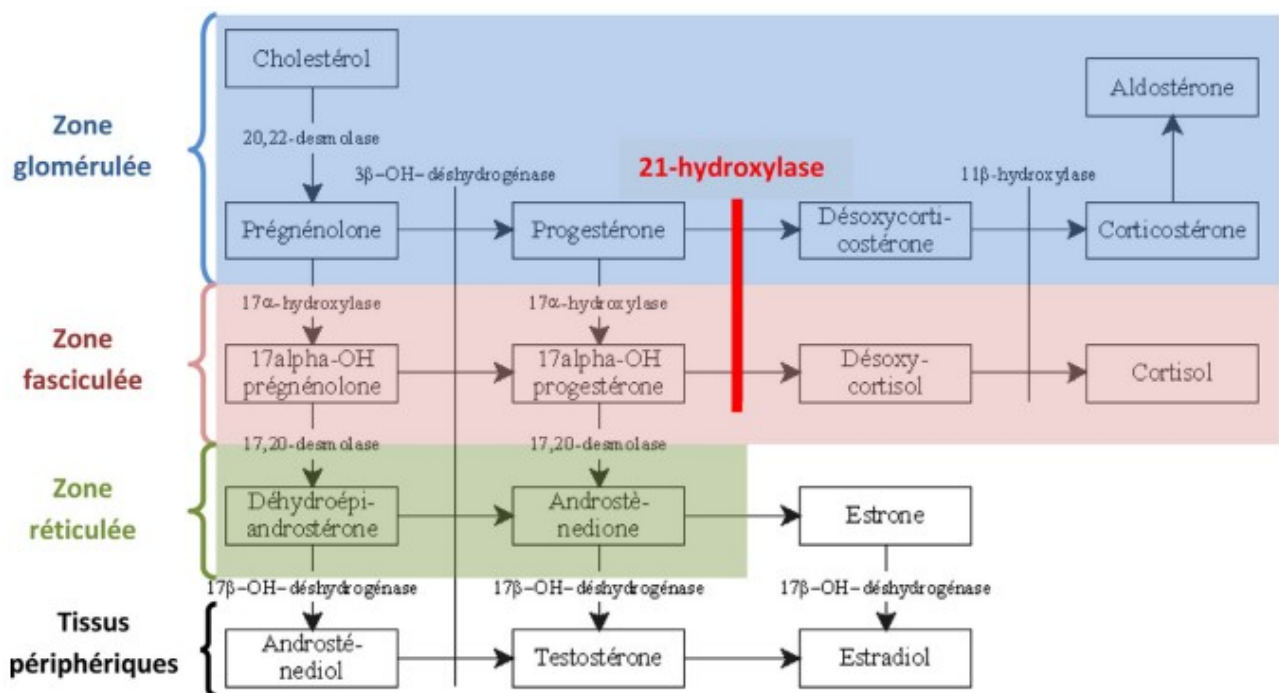
Le gène de la 21-hydroxylase (*CYP21A2*) est situé sur le bras court du chromosome 6 au niveau du locus 6p21.3[167-169]. Il est constitué de 10 exons et de 9 introns et mesure 9,4 kb. A proximité de ce gène, on note une structure génique ayant une forte homologie de structure avec *CYP21A2* et appelée pseudogène *CYP21P*. Ce pseudogène favorise des mécanismes de recombinaison génique au sein de ce locus pouvant provoquer des processus de réarrangements géniques et de délétions larges au niveau du gène *CYP21A2*. Ces derniers provoquent des déficits sévères en 21-hydroxylase et représentent environ 25 % des anomalies moléculaires impliquées dans ces blocs enzymatiques[167,170]. Les réarrangements géniques et les délétions larges peuvent être mises en évidence par la technique de Southern blot [167,171].

Il existe par ailleurs plus de 120 mutations ponctuelles qui ont été décrites et qui peuvent provoquer, selon leurs conséquences sur la fonction enzymatique, des degrés variables

d'altération de l'activité catalytique (partielle ou totale). Ces mutations ponctuelles sont identifiées en biologie moléculaire par séquençage des 10 exons et des régions flanquantes introniques [167,171].

Selon la sévérité des mutations du gène *CYP21A2*, on observe des formes sévères dites « classiques » et des formes modérées dites « non classiques ». Le déficit enzymatique induit une perturbation de la stéroïdogénèse surrénalienne qui va provoquer une hyperandrogénie et une élévation des taux plasmatiques de la progestérone et de la 17- hydroxy progestérone[172], substrats de la 21-hydroxylase.

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels et communs dans les deux formes du déficit en 21-hydroxylase[173][174]. Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyper androgénie surrénalienne et, d'autre part, de l'accumulation des substrats de l'enzyme que sont la progestérone et accessoirement la 17- hydroxy progestérone (Figure 35)[175].



**Figure 35 :** Différentes étapes et voies de la stéroïdogénèse au niveau de la glande corticosurrénale [174]

## V. INFERTILITE MASCULINE :

### 1. Facteurs de risque de l'infertilité masculine :

Sur le plan scientifique, nous ne connaissons qu'incomplètement les facteurs prédisposant à l'infertilité. Ils permettent d'attribuer un risque d'infertilité d'autant plus grand qu'ils sont présents et nombreux chez un sujet.

#### 1.1. L'âge:

Il est associé chez l'homme à une baisse de la fertilité, un homme de plus de 45 ans a entre 4.6 et 12.5 fois moins de chances de procréer par rapport un homme de 25 ans. Plusieurs études ont montré qu'avec l'âge, le volume spermatique et la mobilité des spermatozoïdes diminuent alors que la morphologie des spermatozoïdes s'altère. L'étude histologique des testicules de sujets âgés montre une dégénérescence des cellules germinales et somatiques, ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur de la membrane propre lorsque la spermatogenèse est arrêtée. Toutefois, la spermatogenèse peut être conservée jusqu'à 95 ans. Les études concernant l'effet de l'âge sur les accidents chromosomiques restent controversées[176].

#### 1.2. L'obésité:

En particulier le phénotype abdominal d'obésité, peut altérer la fertilité. Cet effet nuisible semble être principalement lié aux désordres de la sécrétion et du métabolisme des hormones sexuelles, pouvant entraîner un état d'hyposérotinergie (et, dans certains cas, un vrai hypogonadisme hypogonadotrope) chez l'homme obèse. La dysfonction érectile accompagnant l'obésité (à cause des troubles cardio-vasculaires), intervient indirectement dans l'altération de la fertilité, elle touche 17% des hommes entre 30 et 70 ans, mais ce taux grimpe à 45% lorsque l'IMC dépasse 30[177].

#### 1.3. La malnutrition:

L'hypofertilité, l'hypogonadisme, la régression des caractères sexuels secondaires et les anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont fréquemment décrites chez les patients souffrants de malnutrition, essentiellement dans le cadre de pathologies gastro-intestinales comme la maladie de Crohn et la Sprue cœliaque. Ceci s'explique par le déficit en fer, folates, zinc, vitamines et oligoéléments, indispensables à la synthèse d'ADN et d'ARN et donc au bon déroulement de la spermatogenèse[178].

#### 1.4. Les habitudes toxiques:

La consommation excessive et prolongée de certaines drogues constitue un réel facteur de risque pour l'infertilité masculine.

Le tabagisme peut augmenter les anomalies de morphologie des spermatozoïdes et réduire leur mobilité des spermatozoïdes. Une étude réalisée par Wai Yee Wong et Coll, portant sur 103 patients souffrant d'infertilité, trouve une plus grande proportion de fumeurs que de non-fumeurs au sein de ce groupe, le ratio est de 1,7. Une légère mais assez significative corrélation a été constatée entre le taux de nicotine dans le liquide séminal et le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement anormaux chez ces individus[179], [180].

L'alcoolisme chronique et la consommation de cannabis entraînent une baisse des taux des hormones intervenant dans la spermatogenèse et affectent la qualité du sperme[180].

Les drogues dures (cocaïne, héroïne) : affectent gravement la fertilité en détruisant les cellules testiculaires, et en diminuant le nombre et la mobilité des spermatozoïdes[180].

Les anabolisants stéroïdiens : diminuent considérablement la synthèse de la testostérone endogène, entraînant une azoospermie irréversible[180].

#### **1.5. Les médicaments:**

Plusieurs médicaments peuvent avoir des effets gonadotoxiques et compromettre la spermatogénèse.

L'effet nuisible de la plupart des médicaments est réversible quand le traitement est fini. Parmi ceux dont l'effet favorisant l'infertilité a été prouvé, on cite :

- Les Inhibiteurs calciques (contre l'hypertension artérielle)
- Sulfasalazine, mercaptopurine (contre la maladie de Crohn)
- Colchicine/allopurinol (contre la goutte)
- Cimétidine (contre les ulcères gastrique)
- Cyclosporine (greffes d'organe)
- Chimiothérapie pour des cancers
- Antibiotiques : nitrofuranes, macrolides, aminoglycosides, tétracyclines[178,180].

#### **1.6. Les antécédents d'infertilité dans la famille:**

Constituent également un facteur de risque à cause de la composante génétique et héréditaire de ce trouble[178].

#### **1.7. L'exposition aux pesticides:**

Les études expérimentales indiquent que ces substances peuvent agir lors du développement intra-utérin, entraînant de graves malformations et une immaturité des organes génitaux. L'exposition aux pesticides pendant l'enfance et l'âge adulte augmente le risque d'altération de la fécondité. Leurs mécanismes d'action sont nombreux et différents d'un produit à l'autre. L'endosulfan et le méthoxychlore bloquent les récepteurs hormonaux au niveau du tractus génital, et inhibent la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. La triazine agit sur l'axe

hypothalamo-hypophysaire. Le Linuron et la Vinclozoline ont un effet anti-androgénique. Plus récemment, le Lindane a été incriminé dans la production despermatozoïdes anormaux en affectant l'intégrité de leur membrane cytoplasmique[181].

### **1.8. Métiers à risque:**

Certaines conditions de travail sont reconnues comme facteur de risque de l'infertilité. En effet, les hommes exposés aux fumées de solvants, pesticides, fortes chaleurs, fumées toxiques, radiations, etc.... ont plus de problèmes de fécondité par rapport au reste de la population active masculine non exposée[182].

## **2. Les principales étiologies :**

L'anamnèse étiologique devant une infertilité masculine est une étape fondamentale car le pronostic et les options thérapeutiques en dépendent. On reconnaît cinq grands mécanismes d'altération de la fertilité masculine : les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels, les causes endocriniennes, les causes testiculaires, les causes obstructives séminales et les altérations fonctionnelles des spermatozoïdes. Plusieurs facteurs d'infertilité peuvent coexister chez un même patient, et certains facteurs agissent sur la fertilité par des mécanismes différents [183-185].

### **2.1. Les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels:**

L'incapacité de mener à terme un rapport sexuel avec une éjaculation intravaginale interdit toute fécondation à partir des spermatozoïdes déposés dans la glaire cervicale, en période périovulatoire féminine. À l'insuffisance érectile, l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde s'ajoutent les troubles balistiques de l'éjaculation dus aux malformations péniennes et pelviennes importantes[186].

### **2.2. Les causes endocriniennes:**

L'axe hypothalamo-hypophysaire induit et entretient la spermatogenèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des gonadotrophines FSH et LH. Son atteinte congénitale génétique, anatomique tumorale, traumatique, ischémique (drépanocytose) ou toxique secondaire à une maladie génétique (dépôts ferriques de la  $\beta$ -thalassémie, drépanocytose ou hémochromatose) est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique. Cet axe régulateur est particulièrement sensible à l'effet freinateur de nombreux médicaments tels que les œstrogènes (d'origine tumorale ou secondaire à une hyperthyroïdie, une obésité ou un éthylysm chronique), les androgènes (d'origine tumorale, ou secondaire à une hyperplasie congénitale des surrénales, ou à une hypothyroïdie) et la prolactine (d'origine tumorale ou secondaire à une hypothyroïdie primaire avec élévation de la thyrotropin-releasing hormone) [183,187].

### **2.3. Les causes testiculaires:**

Le testicule peut être soumis à des lésions traumatiques et ischémiques (torsion du cordon spermatique, chirurgie, varicocèle) pouvant altérer définitivement sa fonction exocrine. Cette dernière est également sensible à l'hyperthermie, aux rayonnements ionisants, aux toxiques environnementaux ou médicamenteux, et au stress oxydant associé à de nombreuses situations pathologiques (varicocèle, infection, inflammation génitale)[188].

Parmi les causes les plus sévères d'infertilité masculine, certaines sont d'origine génétique et les progrès de la biologie moléculaire et de la cytogénétique permettent de mieux les identifier. Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont présentes chez 5,8 % des hommes infertiles contre 0,5 % dans la population générale[189]. À l'échelle du gène, les anomalies les mieux connues, mises en évidence après amplification de cette région du génome, sont celles portées par le locus AZF du chromosome Y. Les microdélétions étendues sur plusieurs sous-domaines et celles touchant AZFa ou b sont fréquemment la cause d'azoospermie et sont associées à des lésions testiculaires sévères[190]. Ces causes génétiques seront détaillées ultérieurement dans le chapitre 3.

### **2.4. Les causes obstructives séminales:**

L'obstruction des voies génitales est un mécanisme d'infertilité fréquent. L'agénésie vésiculodéférentielle congénitale bilatérale est considérée comme une forme génitale de mucoviscidose[189]. Elle est due à des mutations du gène *CFTR* menant le plus souvent au statut génotypique d'hétérozygote composite avec une mutation de sévérité modérée[189]. Des mutations du gène *CFTR* peuvent également être retrouvées chez les patients azoospermiques porteurs d'une agénésie déférentielle unilatérale [189] ou dans les rares cas d'obstruction bilatérale des canaux éjaculateurs avec deux déférents normaux[191]. L'obstruction acquise peut être de nature tumorale, infectieuse ou iatrogène, principalement après une chirurgie de la bourse ou de l'aine.

### **2.5. Les altérations fonctionnelles des spermatozoïdes:**

Les spermatozoïdes, bien qu'excrétés en nombre normal, peuvent présenter des anomalies congénitales structurales (dyskinésies ciliaires primitives, syndrome de Young) ou acquises (d'origine toxiques, médicamenteuse, auto-immunisation agglutinante, une origine infectieuse génitale immobilisante ou cytotoxique anti-spermatozoïdaire, origine traumatique ou obstructive) limitant ainsi leur mobilité et leur pouvoir fécondant[186].

## **3. L'infertilité masculine d'origine chromosomique :**

Les causes génétiques d'infertilité masculine sont liées à des anomalies du développement du tractus génital masculin, de la spermatogenèse ou de la régulation hormonale. Les facteurs génétiques de l'infertilité masculine peuvent être chromosomiques ou géniques, autosomiques ou gonosomiques, à effet pléiotropique ou limités à la lignée germinale.[192]

Les anomalies chromosomiques associées à des troubles de la gamétogenèse, et plus particulièrement chez l'homme, peuvent être classées en deux grandes catégories :

- Celles affectant le nombre des chromosomes (aneuploïdies).
- Celles touchant leur structure.

Ces deux types d'anomalies sont retrouvés dans 14% des azoospermies, et touchent préférentiellement les gonosomes, alors que les anomalies chromosomiques autosomiques sont retrouvées dans 5% des oligospermies.[193]

### 3.1. Les anomalies de nombre:

#### a. Le syndrome de Klinefelter (SK)

Le syndrome de Klinefelter est l'aneuploïdie des gonosomes la plus fréquente chez les hommes, survenant chez environ 0.1 à 0.2% des nouveau-nés de sexe masculin. La prévalence de SK chez les hommes infertiles est très élevée, pouvant aller jusqu'à 5% en cas d'oligozoospermie sévère et 10% en cas d'azoospermie. Le SK est une forme de dysgénésie testiculaire primaire avec une élévation du niveau des gonadotrophines plasmatiques, et il représente la forme la plus commune de l'hypogonadisme hypergonadotrope masculin. [194]

L'infertilité pourrait être due à :

- Une anomalie de la méiose : la formation du complexe synaptonémal de l'X et l'Y dans la vésicule sexuelle pourrait être perturbée par la présence d'un chromosome X surnuméraire[194].
- La surexpression de gènes sur l'X : sept gènes de spermatogenèse sont en effet portés par l'X, parmi eux le gène du récepteur aux androgènes (*AR*), le gène *FMR1* impliqué dans le syndrome de l'X fragile et le gène de l'hélicase *XH*[195].

Néanmoins, il existe des cas de syndrome de Klinefelter en mosaïque, associant des cellules 47,XXY majoritaires à une faible proportion de cellules 46,XY, où l'on retrouve des spermatozoïdes lors d'une biopsie testiculaire ou, beaucoup plus rarement, dans l'éjaculat. L'incidence de l'aneuploïdie des spermatozoïdes est augmentée dans le SK[196].

### 3.2. Les anomalies de structure:

Parmi les anomalies de structure des chromosomes, les translocations robertsoniennes (fusions centriques) et réciproques peuvent être également responsables d'infertilité étant donné le caractère plutôt aléatoire des points de cassures chromosomiques rencontrés, il paraît peu vraisemblable que l'atteinte de la gamétogenèse soit due à la cassure d'un gène d'intérêt impliqué dans la formation des cellules germinales.[193]

a. Translocations robertsoniennes

Les translocations robertsoniennes sont les anomalies chromosomiques structurales les plus fréquentes chez l'homme. Elles se produisent lorsque deux chromosomes acrocentriques (13,14, 15, 21, 22) fusionnent.

Le résultat est la formation d'un seul chromosome anormal, généralement dicentrique. Les translocations sont des remaniements équilibrés à 45 chromosomes. L'incidence est d'environ 1 nouveau-né sur 1000[139].

Les anomalies de la spermatogénèse sont habituelles mais non constantes, l'hétérogénéité phénotypique peut s'observer au sein d'une même famille. La prévalence de ces translocations, plus élevée dans les populations d'hommes infertiles, l'est en particulier chez les patients oligospermiques (1,8 % des cas contre 0,1 % chez les patients azoospermiques et 0,05 % dans la population générale). [192]

Ce type d'anomalie peut survenir de novo dans environ 50% des cas ou être transmis par la mère ou le père.[41]

b. Translocations réciproques :

Les translocations réciproques sont trouvées avec une fréquence de 0.9 sur 1000 nouveau-nés. Une translocation consiste en un échange réciproque de fragments entre deux chromosomes. En général, il n'y a aucune altération phénotypique apparente du porteur[188].

Ces translocations entraînent plus fréquemment une oligospermie qu'une atteinte sévère de la spermatogénèse. [138]

c. Le mâle 46,XX SRY+ :

Le syndrome du mâle XX est une forme rare d'inversion sexuelle chez les hommes. Sa fréquence est d'une naissance sur 20 000 [197]. Le gène SRY est présent dans la plupart des cas (SRY+) par translocation sur le chromosome X; dans ces cas les patients sont toujours stériles, et l'azoospermie résulte de l'atrophie testiculaire [198].

Cliniquement, ces patients présentent un phénotype masculin avec une azoospermie, 10% sont hypospades, 33% ont une gynécomastrie, leurs testicules sont souvent petits, fermes, et parfois cryptorchides[199]. Ces patients présentent un tableau clinique semblable au syndrome de Klinefelter, mais avec une taille normale et une intelligence intacte[139].

d. Anomalies de structure du chromosome Y

Malgré sa petite taille, des anomalies de structure ont pu être observées au caryotype et leur relation avec le phénotype d'infertilité a permis d'assigner un rôle majeur dans la spermatogénèse à certaines régions du chromosome Y.

- Translocations impliquant le chromosome Y

Le chromosome Y peut être impliqué dans des translocations avec le chromosome X, un autosome (à l'exception des chromosomes 11 et 20), ou un autre chromosome Y surnuméraire. Les translocations (X;Y) entraînent des phénotypes très variables selon les gènes délétés, allant du phénotype masculin, au phénotype féminin, en passant par différents stades d'ambiguïtés sexuelles et/ou d'anomalies phénotypiques associées (infertilité, syndrome dysmorphique, retard mental...). La fréquence des translocations est estimée à 1/2000 dans la population générale[39].

- Isochromosome Y

L'isochromosome Y (iY) est constitué de deux bras identiques, soit longs, soit courts. Il survient lorsque le chromosome normal ne se divise pas longitudinalement mais transversalement.

Les phénotypes rapportés dans la littérature pour l'isochromosome du bras court i(Yp) vont de l'ambiguïté des organes génitaux externes avec des stigmates de syndrome de Turner, à un phénotype masculin. À l'inverse, pour l'isochromosome du bras long i(Yq) et du fait de l'absence du gène SRY, les phénotypes sont féminins, avec des gonades réduites à de fines bandelettes fibreuses avec impubérisme.

Le chromosome Y isodicentrique étant instable, il est souvent retrouvé en association avec une lignée cellulaire 45,X[39].

- Chromosome Y en anneau

Les chromosomes en anneaux sont des chromosomes refermés sur eux-mêmes par leurs bras courts et longs après une cassure chromosomique dont la localisation déterminera la perte de fragments distaux p et q plus ou moins importants. La taille de ces derniers et la nature des gènes qu'ils contiennent conditionneront ensuite le phénotype. En général, ce dernier est masculin car le gène SRY est souvent conservé. Parfois, le phénotype est féminin, soit parce que le gène SRY est perdu lors de la formation de l'anneau, soit plutôt parce qu'il existe une lignée cellulaire 45,X importante. Les mosaïques 45,X/46,X,r(Y) sont en effet extrêmement fréquentes en raison de la grande instabilité mitotique de ces anneaux[200].

- Les polymorphismes du chromosome Y

- ❖ La longueur de l'hétérochromatine : La partie hétérochromatique en Yq12 du chromosome Y humain présente des tailles différentes selon les individus, sans entraîner d'anomalies phénotypiques.
- ❖ Les satellites du chromosome Y : La présence de satellites aux extrémités du bras long du chromosome Y (Yqs) est considérée comme une variation normale sans incidence phénotypique.
- ❖ Les inversions du chromosome Y : Les inversions du chromosome Y sont le plus souvent considérées comme des variantes sans conséquence phénotypique.

Les inversions péricentriques du chromosome Y (inv(Y)(p11q11)) sont le plus souvent héritées. On estime qu'elles sont présentes à l'état de variant normal dans 0.06% des cas. Elles entraînent une infertilité masculine lorsque qu'elles sont associées à une délétion. Les inversions paracentriques du bras long du chromosome Y, quant à elles, n'ont été décrites que très rarement dans la littérature[39].

#### 4. Infertilité masculine d'origine génique :

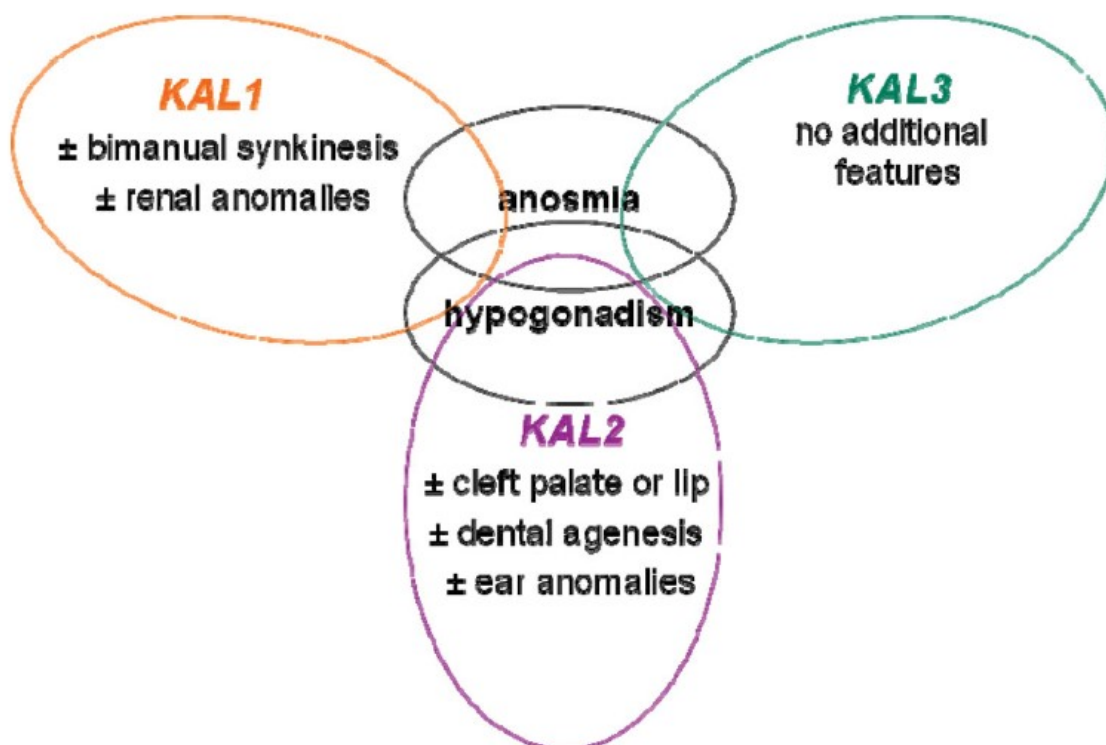
Les causes géniques d'infertilité masculine sont nombreuses, mais plusieurs s'inscrivent au sein d'un tableau clinique invalidant qui fait que l'infertilité passe souvent au second plan[192]. Ces infertilités peuvent être liées à des anomalies de formation des gonades, du tractus urogénital ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire, avoir un effet direct sur la production et la maturation des cellules germinales ou conduire à la production de spermatozoïdes non fonctionnels[201].

##### 4.1. Syndrome de Kallmann:

Son incidence est de 1/10000 hommes. Il représente la cause la plus fréquente du déficit en hormones gonadotropes chez l'homme [202].

Le développement sexuel au moment de la puberté est minime ou absent. Les principaux symptômes sont un micro-pénis, des testicules de petite taille, une cryptorchidie et une anosmie, plus rarement une aplasie rénale et des déformations osseuses [203].

La majorité des cas sont sporadiques. Dans les formes familiales un mode de transmission



**Figure 36 :** Les différents phénotypes du syndrome de Kallmann [206]

récessif lié à l'X est le plus souvent identifié, mais deux autres modes de transmission ont été décrits : autosomique dominant et récessif[204,205].

Les mutations inactivantes du gène *KAL1*, codant l'anosmine-1, qui est une protéine d'adhésion impliquée dans la synaptogenèse, ont été identifiées dans le syndrome de Kallmann lié à l'X. Les patients avec les mutations du gène *KAL1* peuvent également présenter une dyskinésie bimanuelle et des anomalies rénales. Le gène *KAL2* code pour un facteur récepteur 1 (FGFR1) de la croissance des fibroblastes, un récepteur de tyrosine kinase impliqué dans le bulbe olfactif qui interagit avec l'anosmine-1.

Le phénotype de l'hypogonadisme peut varier considérablement chez ces patients incluant un hypogonadisme complet sans aucun développement pubertaire, un développement pubertaire partiel ou une puberté tardive avec une fonction reproductrice normale[206]. En outre, des associations avec une fente palatine ou une agénésie dentaire, des anomalies olfactives ou auditives ont été décrites [207] (Figure 36).

Les mutations inactivatrices du gène *KAL2* sont des mutations autosomiques dominantes à l'origine du syndrome de Kallmann avec hypogonadisme, avec ou sans anosmie[206].

Le *KAL3*, qui code pour le récepteur de prokinétine 2 (PKR2), un récepteur transmembranaire couplé à la protéine G héptahélique 90 (GPCR), ou son ligand prokinétin 2 (PK2), est impliqué dans le développement de l'ampoule olfactive. Les mutations inactivatrices ont été identifiées chez des patients atteints de Kallmann autosomique-récessif[208].

Dans les cas familiaux du syndrome de Kallmann, des mutations dans les gènes *KAL1*, *FGFR1* ou *PKR2 / PK2* ont été détectées avec une fréquence similaire. Un autre facteur incriminé dans le syndrome de Kallmann est le GnRH embryonnaire nasal factor (NELF) impliqué dans l'excroissance des neurones olfactifs [209].

**Tableau VI** : Exemple de gènes mutés qui affectent la fonction hypothalamique

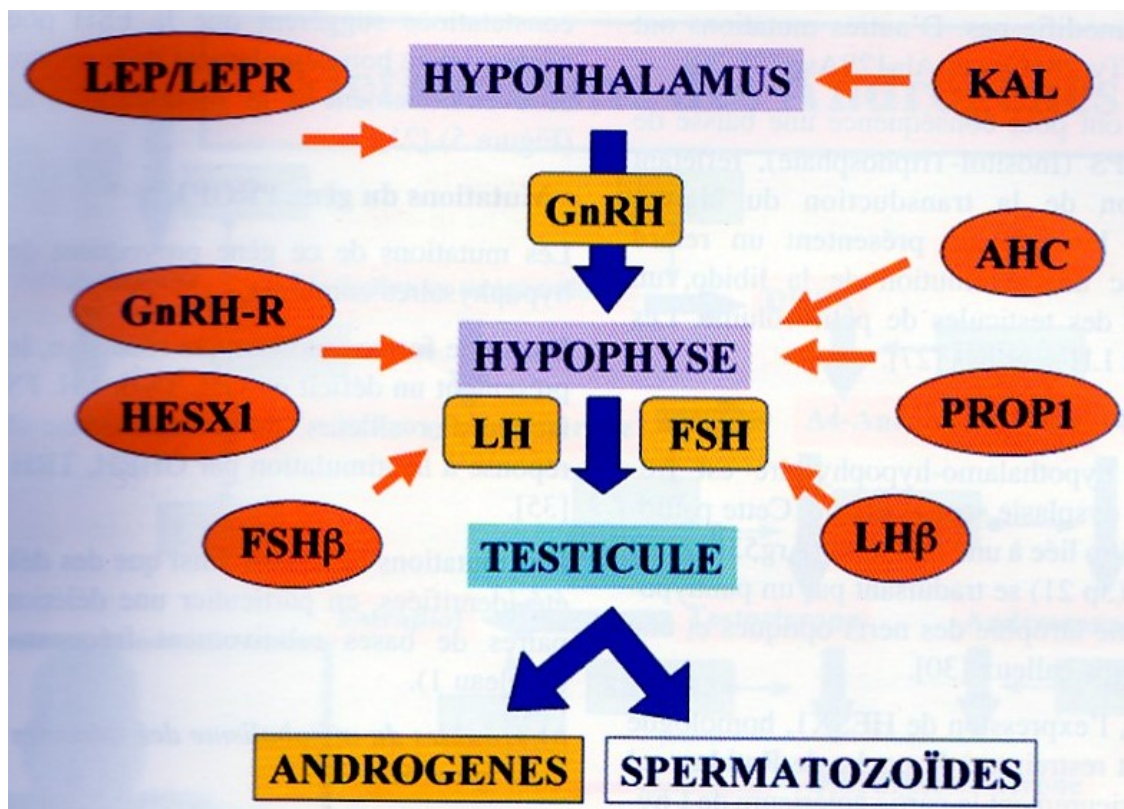
Gène	Locus	Phénotype	Mode de transmission
<i>KAL</i>	Xp22.3	Syndrome de Kallman, hypogonadisme hypogonadotrophique, anosmie, affecte seulement les hommes.	Lié à l'X, récessif
<i>AHC</i>	Xp21	Hypoplasie congénitale des surrénales et hypogonadisme hypogonadotrophique	Lié à l'X, récessif
<i>Leptine</i>	7p31.3	Obésité, hypogonadisme hypogonadotrophique et retard pubertaire	Autosomal récessif
<i>Récepteur de la Leptine</i>	1p31	Obésité, hypogonadisme hypogonadotrophique et leptine sérique élevée	Autosomal récessif

Contrairement aux défauts de sécrétion, la résistance à la GnRH est causée par des mutations inactivatrices de la *GNRHR*, un autre *GPCR* exprimé dans les membranes des gonadotropes hypophysaires.

Ces mutations inactivatrices du gène *GNRHR* ont été trouvées chez 40% des patients avec HH autosomique-récessif isolé, tandis que les mutations *GPR54* sont moins fréquentes (seulement 15% des patients)[206].

Les mutations ponctuelles par substitution, inactivatrices de la *GNRHR* peut présenter une cause d'hypogonadisme partiel voire un hypogonadisme complet selon les conséquences fonctionnelles spécifiques de chaque mutation.

La difficulté de prédire le phénotype du génotype chez les individus avec HH suggère que l'hétérogénéité phénotypique est due à un digénisme plutôt qu'à un monogénisme[209].



**Figure 37** : L'axe hypothalamo–hypophyso–gonadique est le centre du système de la reproduction. Les gènes encadrés sont le siège des mutations connues. Les tropismes des produits de ces gènes sont indiqués par des flèches [196]

En d'autres termes, l'hétérogénéité clinique associée au déficit en GnRH peut être la conséquence de la présence des mutations au niveau de deux gènes différents (digénisme), ce qui peut générer un phénotype plus sévère qu'une altération d'un seul gène.

Le traitement nécessaire est à base de gonadotrophines[210].

#### 4.2. Les microdélétions des régions AZF :

Dès 1976, Tiepolo et Zuffardi, en décrivant de grandes délétions Yq terminales chez six patients azoospermiques, ont émis les premiers l'hypothèse de la présence d'un facteur de contrôle de la spermatogenèse dans la partie euchromatique proximale du bras long de l'Y (Yq11), facteur qui prendra ensuite l'appellation générique d'AZF. L'existence d'un tel facteur a ensuite été vérifiée par de très nombreuses observations cytogénétiques[200].

Il existe trois régions sur le bras long du chromosome Y appelées : AZFa, AZFb et AZFc, dont les pertes sont associées soit à l'absence de spermatozoïdes soit à la diminution de leur nombre. Les hommes porteurs de ces microdélétions sont en bonne santé apparente. Néanmoins, aucune étude de survie à long terme n'a encore été publiée. Chacune de ces microdélétions est le résultat de la recombinaison entre les blocs de séquences répétées flanquant les intervalles délétés. Les différents types de délétions de la région MSY sont:

a. Les délétions AZFa

Les délétions AZFa sont la conséquence de la recombinaison entre les séquences homologues de nature rétrovirale (HERV15). Elles ne représentent que 5% des délétions AZF mais entraînent les atteintes les plus graves de la spermatogenèse puisqu'elles sont classiquement associées à une absence de cellules germinales et à un tableau de syndrome Sertoli Cell Only (SCO). Curieusement, cette sévérité du phénotype testiculaire n'est pas corrélée au nombre de gènes perdus puisque seulement deux gènes s'expriment dans cette région, *USP9Y* et *DDX3Y*. [42]

b. Les délétions AZFb

Les délétions complètes d'AZFb emportent 6.23 Mb et sont la conséquence de recombinaison entre les séquences palindromiques. Elles s'étendent sur 1.5 Mb de la région proximale d'AZFc. Représentant environ 15% des microdélétions de l'Y, elles s'accompagnent classiquement d'une azoospermie par blocage des cellules en méiose. Une dizaine de gènes exprimés dans le testicule sont situés dans la région de délétion AZFb mais le mode d'expression dans l'organisme, ubiquitaire ou testicule-spécifique n'est pas clairement définie. Une délétion AZFb proximale limitée au gène *HSFY* a été décrite chez un homme azoospermique. [211]

En fait, la famille de gènes qui a été la plus étudiée est celle des gènes *RBMX* qui comprend entre 20 et 50 membres répartis à la fois sur le bras court et le bras long du chromosome, sous la forme de gènes et de pseudogènes.

L'étude de l'expression de ces gènes a permis, d'une part, de révéler le rôle fondamental joué par les exemplaires situés dans la région AZFb et, d'autre part, de montrer qu'en l'absence de protéine RBMY la spermatogenèse des patients ne va pas au-delà de la méiose. [42]

c. Les délétions AZFc

Les délétions de la région AZFc sont les plus fréquentes (80% des microdélétions) et touchent un homme sur 4000. Ces hommes présentent une azoospermie ou une oligozoospermie sévère ( $<10^6/ml$ ).

Ces microdélétions, dénommées b2/b4 sont la conséquence de recombinaisons entre deux éléments répétés de 229kb dans une région chromosomique presque entièrement composée de longues séquences répétées, directes ou inversées dénommées amplicons[212].

C'est dans cette région AZFc que sont localisés plusieurs gènes candidats de la fertilité humaine dont trois copies du gène *BPY2*, deux copies de *CDY1a* et *CDY1b* ainsi que quatre copies du gène *DAZ*. Chacun de ces trois gènes pourrait contribuer conjointement au phénotype d'infertilité ou bien encore être un gène majeur d'infertilité. Ce sont des délétions avec un bon pronostic. [211]

d. Les délétions AZFb+AZFc

Sont également la conséquence de recombinaison entre séquences palindromiques, couvrent 7,66 Mb et n'emportent pas la région distale d'AZFc[211].

4.3. Le mâle XX SRY - :

Les males 46, XX SRY négatif peuvent être diagnostiqués juste après la naissance en raison de l'insuffisance de virilisation des OGE[213]. Bien que la virilisation incomplète des OGE soit commune chez les males 46,XX SRY-négatif, une masculinisation complète et une apparence normale des OGE peuvent aussi être vues[214,215].

4.4. Agénésie bilatérale des canaux déférents:

a. Mutation du gène *CFTR*

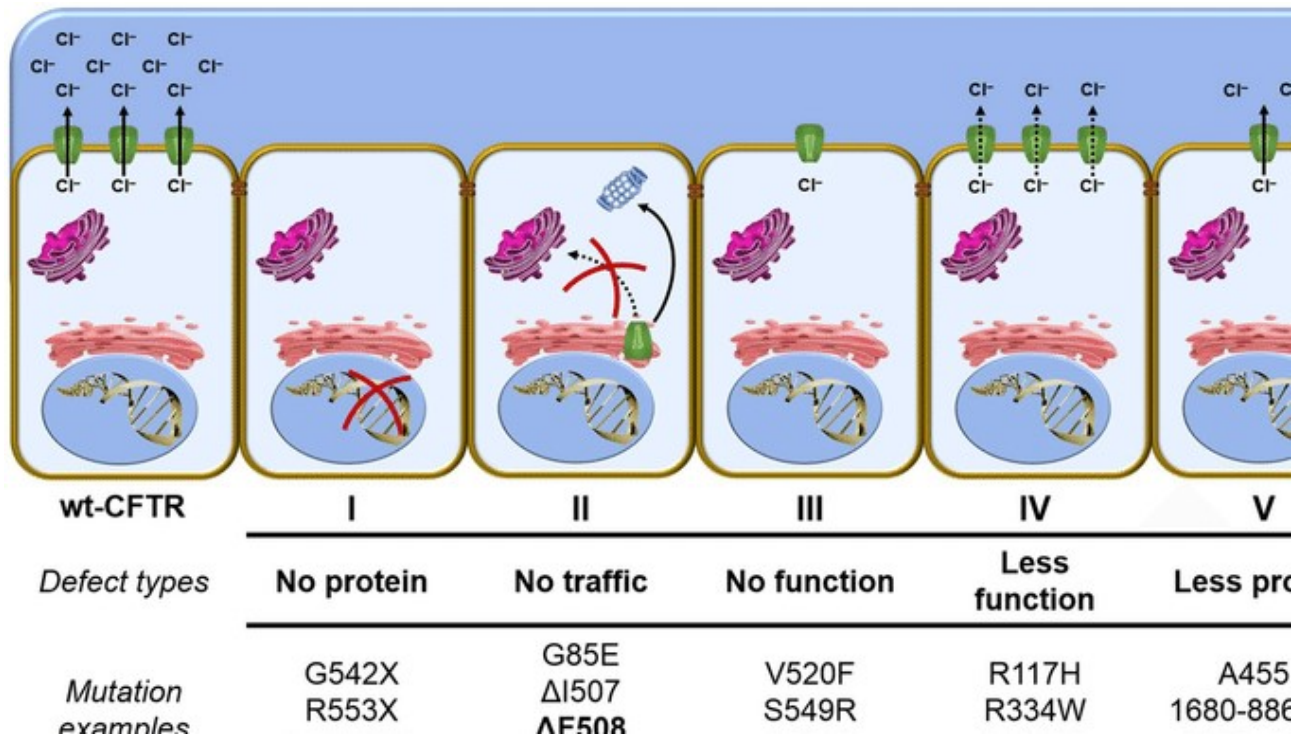
L'absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) est le phénotype d'infertilité masculine le plus fréquemment associé à des anomalies génétiques. Ce phénotype concerne 6– 25% des cas d'azoospermie obstructive.[216][48]

Le gène *CFTR* est muté dans approximativement 80% des cas[217]. L'ABCD est présente de façon constante chez les patients atteints de mucoviscidose[218].

Six classes de mutations ont été décrites (Figure 38) : classe I, à l'origine d'une protéine tronquée non fonctionnelle; classe II, causant un défaut d'adressage de la protéine vers la membrane cellulaire apicale; classe III, entraînant une altération de la régulation par l'AMPc et de l'ouverture du canal Chlore; classe IV, causant un déficit partiel de la conductance du Chlore; classe V, caractérisée par une baisse du taux des protéines CFTR fonctionnelles (3849+10kbC-T) et classe VI causant une diminution de la stabilité de la protéine.

Les mutations des classes IV, V et VI sont responsables d'un phénotype clinique moins sévère du fait de la persistance d'une activité résiduelle des protéines CFTR[219].

Les patients atteints d'ABCD présentent soit deux mutations majeures (classes I, II ou III) ou la combinaison d'une mutation majeure avec une mutation mineure (classe IV ou V) ou un polymorphisme d'épissage IVS8-5T de l'intron 8[220],[221].



**Figure 38** : Les classes de mutations du gène *CFTR* [213]

b. Mutation du gène *ADGRG2*

Dans environ 20% des cas d'ABCD, on ne retrouve pas de mutation sur le gène *CFTR*. En 2016, Patat et al. ont analysé une large cohorte de patients présentant une ABCD confirmée non-associée à des mutations du gène *CFTR*[222]. Avec l'utilisation du séquençage haut débit chez 12 patients et du séquençage ciblé chez 14 autres patients, ils ont réussi à identifier trois mutations avec décalage du cadre de lecture dans le gène *ADGRG2* chez 4 sujets testés.[48]

4.5. Macrozoospermie par mutation du gène *AURKC* :

La mutation homozygote du gène *AURKC* a été identifiée pour la première fois chez 10 hommes infertiles originaires d'Afrique du nord et souffrant de macrozoospermie [223].

Cette découverte a été confortée par la suite par d'autres études qui ont montré que 100% (66 individus) des hommes infertiles avec macrozoospermie et originaire du Maghreb (Maroc) sont porteurs de la mutation à l'état homozygote. En plus, la majorité d'entre eux étaient homozygotes pour la mutation c.114delC[44,223,224]. Aucun homozygote n'a été trouvé dans le groupe témoin de plusieurs hommes fertiles [223,224]. L'analyse généalogique de deux familles a révélé que tous les hommes homozygotes étaient stériles alors que les femmes et les hommes hétérozygotes étaient fertiles [44,223]. Ceci est en faveur d'une transmission autosomique récessive de mutation *AURKC* avec le phénotype d'infertilité réservée aux hommes.

#### 4.6. Mutation du gène *NR5A1*:

Les mutations *NR5A1* chez l'homme ont d'abord été identifiées chez des patients avec dysgénésie gonadique (GD) 46,XY, avec une insuffisance surrénalienne[225,226]. Toutefois, ces derniers temps, les mutations *NR5A1* sont plus généralement associées à une gamme de troubles du développement sexuel, tels que la dysgénésie gonadique partielle ou complète[227], l'hypospadias [228] et l'anorchidie bilatérale avec micropénis[229]. En outre, des mutations au niveau le gène *NR5A1* sont associées à une insuffisance ovarienne chez les femmes 46,XX présentant une aménorrhée primaire ou une insuffisance ovarienne prématurée[230]. Récemment, des mutations faux-sens altérant l'activité transcriptionnelle ont été signalées chez des hommes atteints d'insuffisance spermatique sévère[231].

Considérant tous les phénotypes décrits, plus de 30 mutations du *NR5A1* ont été décrites (Annexe 3)[232].

#### 4.7. Mutation du gène du récepteur aux androgènes:

Le RA est responsables d'environ la moitié des cas d'anomalie de la différenciation sexuelle 46,XY, et une mutation de son gène entraîne souvent un syndrome d'insensibilité aux androgènes [42].

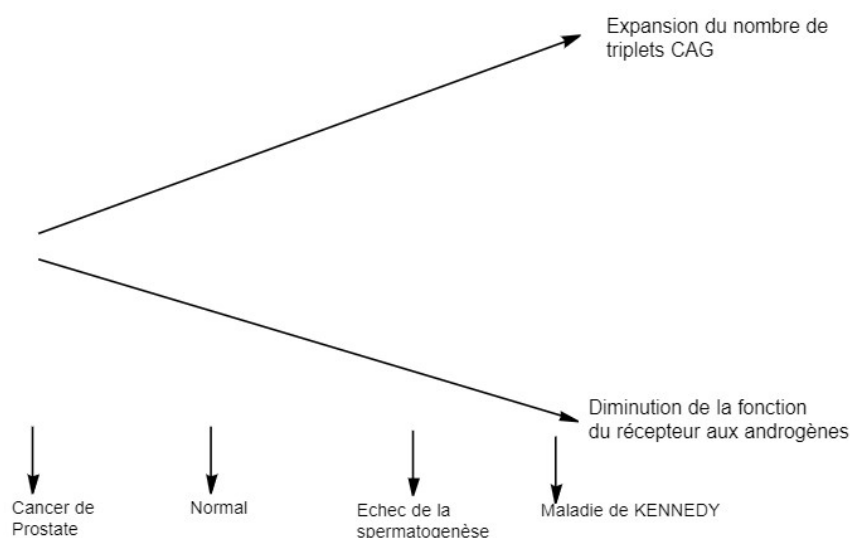
En 1953, Morris[233] met en évidence l'existence du syndrome d'insensibilité aux androgènes complet (CAIS) : sujets 46,XY avec un phénotype féminin, des organes génitaux externes féminins, une poitrine normale, pas d'utérus ni trompes de Fallopes, une aménorrhée primaire, deux testicules, et une testostéronémie normale. Ce syndrome représente la cause la plus fréquente d'ADS chez l'homme (incidence 1/60000 naissances). La régression des structures Müllériennes androgéno-indépendantes se fait normalement : pas d'utérus, pas de trompes, tiers supérieur du vagin absent. Par contre, la différenciation des structures Wolffiennes androgéno-dépendantes est absente car le RA est totalement inactif : pas de canaux déférents, pas d'épididymes, pas de canaux éjaculateurs. Ainsi, le rôle du RA dans la différenciation sexuelle des sujets 46,XY a été établi par l'observation de ces CAIS.[234-238]

Les syndromes d'insensibilité partielle aux androgènes (PAIS), classés par ordre de sévérité croissante (grade 1 à 7), représentent un large spectre de phénotypes de sujets 46,XY allant d'un phénotype presque parfaitement féminin (grade 7) à un phénotype masculin (grade 1). En effet, c'est Aiman[239] en 1979 qui suggère, le premier, que les sujets 46,XY avec un phénotype normal, infertiles par azoospermie ou oligospermie avec testostéronémie et des gonadotrophines dans les limites de la normale, seraient en fait des phénotypes de PAIS, c'est-à-dire en relation avec une activité diminuée du RA. [240]

Aiman [239] en 1979, a aussi suggéré l'implication d'anomalies du RA comme cause d'infertilité masculine par trouble de la spermatogenèse chez les patients avec testostéronémie normale. Ainsi, des mutations ponctuelles de l'exon 4, de l'exon 5, de l'exon 6, et de l'exon 8 du

gène du RA on été retrouvées chez cette population infertile[241–246]. Toutes ces mutations étaient responsables d'une anomalie qualitative (diminution de fixation des androgènes, dissociation RA–androgènes accélérée...) ou quantitative (diminution du taux des ARN messagers) du récepteur aux androgènes.[240]

Mais les mutations décrites précédemment ne peuvent, à elles seules, expliquer toutes les infertilités masculines idiopathiques par échec de la spermatogenèse. Une hypothèse a été celle d'une autre anomalie intéressant le RA chez ces patients infertiles à testostéronémie normale [239,247]. Une expansion du nombre des triplets CAG de l'exon 1 du gène du RA a été retrouvée associée à la maladie de Kennedy[248], il s'agit d'une neuropathie dégénérative qui associe une atrophie musculaire bulbaire et spinale à une infertilité par échec de la spermatogenèse (azoospermie, oligospermie)[249–252]. L'explication étant que le segment polymorphe de triplets CAG de l'exon 1 du gène du RA serait responsable d'un réglage fin du récepteur aux androgènes entre excès (cancer de la prostate) et défaut de fonction, responsable d'infertilité[240]. Ainsi cette expansion ne doit plus être considérée comme un événement bénin ou un polymorphisme silencieux[253].[240]



**Figure 39 :** Représentation de la relation inverse entre la longueur du segment de triplets CAG de l'exon 1 du gène du RA et la fonction du récepteur aux androgènes [231]

#### 4.8. Mutations des gènes *INSL3-RXFP2*:

Le rôle de ce gène dans la cryptorchidie humaine, qui peut être cause d'infertilité chez l'homme, a été suggéré depuis la découverte de plusieurs mutations dans *INSL3* et *RXFP2* conduisant à une substitution d'acide aminé. Une revue de la littérature a trouvé une prévalence de mutations de 4 à 5% chez les hommes atteints de cryptorchidie ou ex-cryptorchidie. Certaines de ces mutations représentent des polymorphismes communs trouvés avec une fréquence similaire à la fois chez les patients et les contrôles, tandis que sept d'entre eux ont été détectés exclusivement chez les hommes ayant des antécédents de cryptorchidie (*P49S, R73X, P93L, R102C, R102H, N110K* dans *INSL3* et *T222P* dans *RXFP2*). Toutes ces mutations étaient

hétérozygotes, et les patients avec deux allèles mutants ou hétérozygotes composites pour des mutations dans *INSL3* et *RXFP2* n'ont jamais été retrouvés[41].

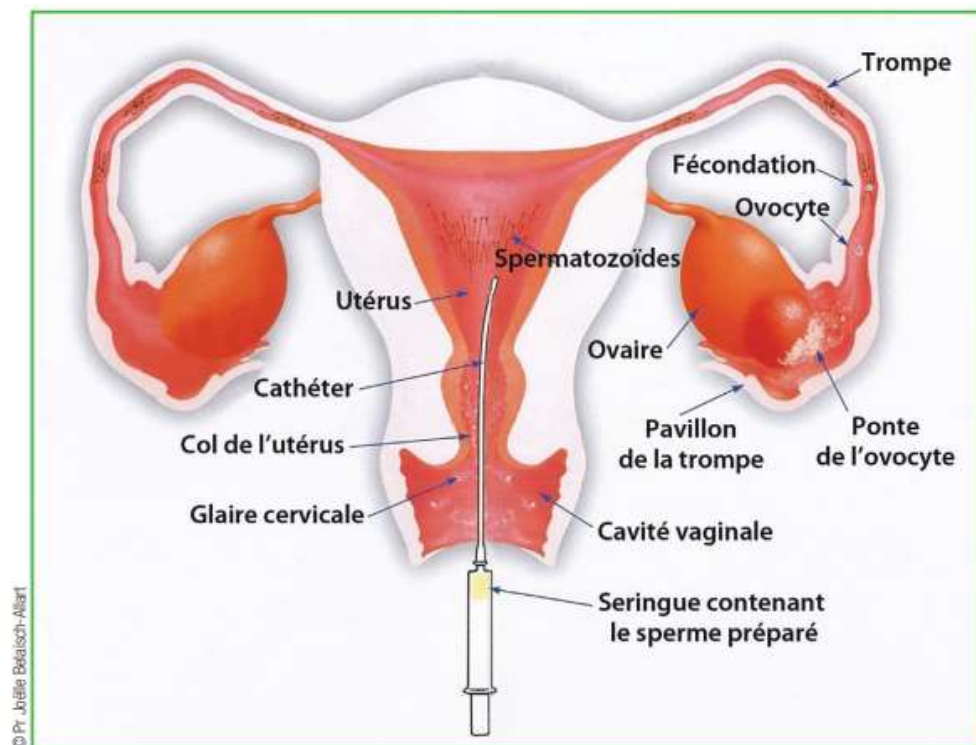
## vi. La prise en charge thérapeutique :

### 1. L'assistance médicale à la procréation :

Il existe trois types de traitement des problèmes de fertilité : le traitement médical, le traitement chirurgical et l'assistance médicale à la procréation (AMP) qui comprend les inséminations intra-utérines, la fécondation in vitro (FIV) et la fécondation assistée (ICSI). Les techniques d'AMP ont un taux de succès constant, autour de 25 % de naissances vivantes par cycle jusqu'à l'âge féminin de 34 ans [254]. Au-delà de 35 ans d'âge féminin, le recours à l'AMP ne saurait compenser totalement le déclin naturel de fertilité lié à l'âge [255].

#### 1.1. Insémination intra utérine :

L'insémination intra utérine (IIU) avec le sperme du conjoint est la plus ancienne des techniques. Elle consiste le plus souvent, après stimulation de l'ovulation, à déposer, au moment où celle-ci survient, le sperme préparé au fond de l'utérus [256] (figure 40).



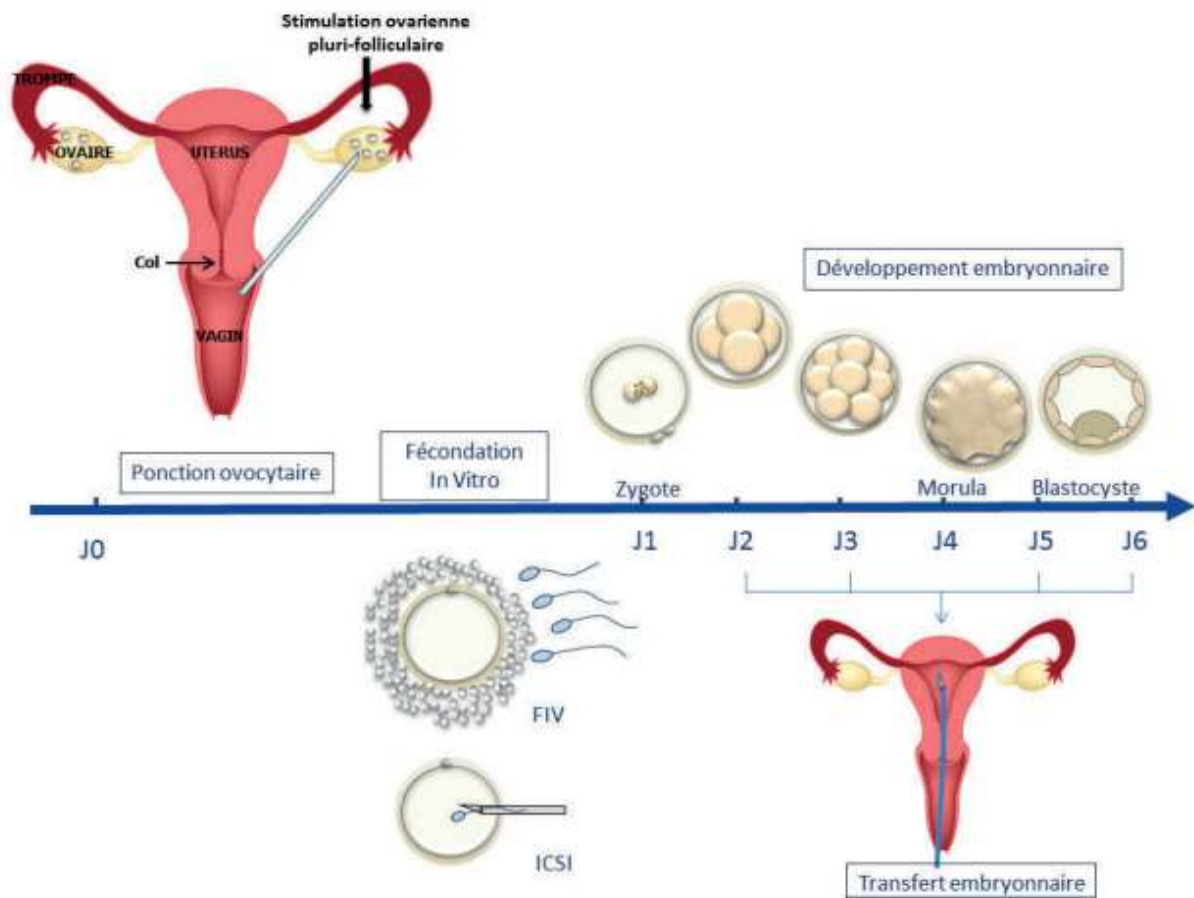
**Figure 40 : Insémination intra utérine (IIU) [255]**

Cette technique a pour indications les infertilités inexplicables des femmes jeunes (avant 38 ans), les infertilités d'origine cervicale et les infertilités masculines relatives[256].

### 1.2. Fécondation in vitro / ICSI :

Les techniques de la fécondation in vitro (FIV) nécessitent une stimulation ovarienne, une préparation des gamètes puis leur mise en fécondation ainsi que le développement embryonnaire in vitro jusqu'au transfert dans la cavité utérine (Figure 41)[257].

Initialement créée pour traiter les infertilités d'origine tubaire, la FIV s'adresse désormais aux infertilités sans causes et masculines. Elle est ainsi devenue l'ultime thérapeutique de toutes les infertilités. Les techniques se sont progressivement allégées et les femmes ne sont plus

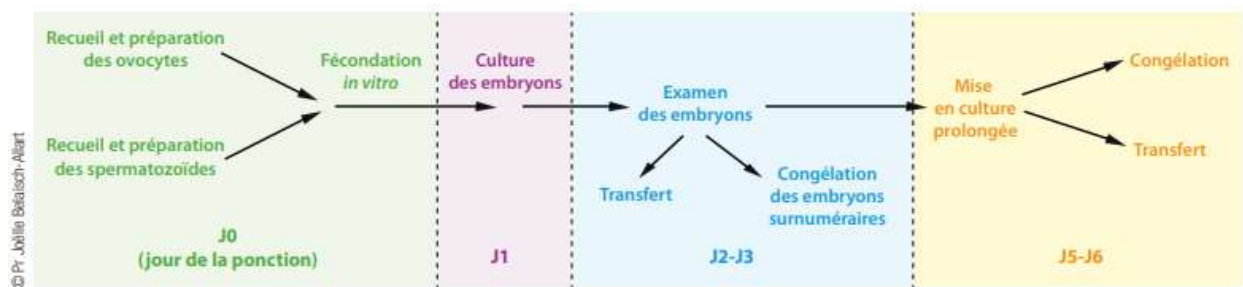


**Figure 41 :** Schéma du processus de la FIV classique et avec microinjection (ICSI) [255]

hospitalisées que quelques heures pour la ponction ovocytaire.

La FIV se déroule en quatre étapes (Figure 42) [256]:

- Obtention d'ovocytes matures (stimulation de l'ovulation, puis recueil d'ovocytes matures) ;
- Préparation du sperme ;
- Mise en fécondation et culture in vitro classique (FIV) ou assistée (ICSI) ;
- Transfert in utero du ou des embryons obtenus. Elle est qualifiée de technique "in vitro" car, contrairement à l'insémination artificielle, la fécondation se produit à l'extérieur du corps de la femme, avant que les embryons obtenus soient déposés dans l'utérus.



**Figure 42 :** Les 4 étapes de la fécondation in vitro (FIV) [255]

Tout comme pour l'insémination artificielle, dans le cadre de la FIV, il est nécessaire d'obtenir la maturation de plusieurs follicules grâce à des inducteurs d'ovulation[256].

### 1.3. Insémination intra utérine ou fécondation in vitro ?

Goverde [258] et Tanahatoe [259] ont démontré que l'IUI avec stimulation ovarienne fournit le même taux de grossesse que la FIV mais à plus faible coût. Aboulghar [260,261] a proposé de limiter à 3 le nombre optimal d'IUI avant le recours à la FIV (39,2 % de taux cumulatif de grossesse sur 3 cycles versus 5,2 % sur les cycles 4-6). Dans l'infertilité inexplicquée, la revue de la littérature montre donc un intérêt certain à l'association stimulation de l'ovulation-IUI au début de la prise en charge, en termes de grossesse et d'enfants nés vivants. Il est important de noter que dans ces études, la mention de l'âge de la femme n'est pas prise en compte, ce qui peut modifier la stratégie[262].

## 2. 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[190,263]. 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 après réussite de l'ICSI (DPN) (amniocentèse, biopsies de trophoblastes), un diagnostic préimplantatoire

(DPI) (anomalies chromosomiques) ou au renoncement à l'ICSI avec la 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 de mutations génétiques [189].

Les patients ayant une azoospermie obstructive d'étiologie inconnue doivent avoir une analyse du gène *CFTR*, de même que leurs compagnes. Si elles présentent une mutation du gène *CFTR* (4% des cas), le risque de mucoviscidose est de 2% pour l'enfant (si la mère est hétérozygote le risque peut aller jusqu'à 25%). Dans le cas contraire, il est de 0.2% [264].

Les patients ayant une azoospermie non-obstructive (sécrétoire) ou une oligospermie sévère peuvent avoir une étude du caryotype et une recherche de microdélétions du chromosome Y [265]. 96% de ces patients acceptent le test du chromosome Y lorsqu'il leur est proposé, 94% reviennent pour le conseil génétique et 21% acceptent de renoncer, au moins temporairement, à l'AMP.

Le risque de transmission de l'infertilité à leurs enfants est donc soigneusement pesé par ces patients. Il est probable que l'infertilité d'un homme ayant une microdélétion au niveau du chromosome Y soit transmise à son fils par la technique d'ICSI. Cependant, cela n'est pas clairement démontré [266].

Les couples qui choisissent l'ICSI, peuvent avoir un DPI[267]. Il consiste en l'analyse génétique d'un blastomère prélevé sur l'embryon avant l'implantation. Après implantation, les techniques du diagnostic prénatal se font par prélèvement des villosités chorales à la 11<sup>ème</sup> semaine de gestation ou par amniocentèse à la 16<sup>ème</sup> semaine de gestation [268].

Il est à noter que tous les patients de notre série ont bénéficié d'un conseil génétique adéquat.

### **3. Indications thérapeutiques dans l'infertilité féminine et risque pour la descendance:**

#### **3.1. Infertilité féminine d'origine chromosomique :**

##### **a. Syndrome de Turner**

La défaillance ovarienne et l'aménorrhée sont des caractéristiques classiques du syndrome de Turner[269], qui est la première cause d'infertilité féminine d'origine génétique dans notre série.

Les grossesses spontanées sont très rares chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner et surviennent chez environ 2 % d'entre elles [270]. On les rencontre plus fréquemment en cas de mosaïcisme, mais certaines grossesses spontanées ont été également rapportées chez des patientes avec un caryotype 45,X à l'état homogène[271].

Le don d'ovocytes a bouleversé le pronostic de fertilité des patientes atteintes d'un syndrome de Turner en occident. Au Maroc, le don de gamètes est encore interdit pour des raisons religieuses, alors qu'il constitue pour la vaste majorité d'entre elles la seule possibilité d'aboutir à une grossesse[269].

La cryoconservation du tissu ovarien est une technique nouvelle qui ne semble pas être d'une grande utilité dans le syndrome de Turner en raison de l'apoptose précoce et du risque important de malformations fœtales [272].

### **3.2. Infertilité féminine d'origine génique :**

#### **a. Syndrome de Kallmann**

Les manifestations cliniques de ce syndrome sont très variées, associant classiquement un hypogonadisme hypogonadotrope à un trouble de l'olfaction (présent dans 80 % des cas). L'hypogonadisme hypogonadotrope entraîne un retard de croissance et une absence de développement des caractères sexuels secondaires. Chez la fille, cela se traduit par l'absence de développement mammaire au-delà de 13 ans ou l'absence de règles (aménorrhée primaire)[273].

La prise en charge thérapeutique a d'abord pour but d'assurer un développement pubertaire complet et une activité sexuelle ultérieure normale. Il doit être entrepris dès que l'âge osseux correspondant à l'âge normal du début de puberté est atteint. Se pose ensuite le problème de la fertilité[273].

En cas de désir de grossesse, il s'agit systématiquement d'une prise en charge en secteur d'assistance médicale à la procréation (AMP). Dans cette situation, l'ovulation ne sera induite qu'après s'être assuré qu'un traitement oestro-progestatif a été instauré depuis plusieurs mois, de façon à être sûr d'un bon développement de l'utérus[274].

## **4. Indications thérapeutiques dans l'infertilité masculine et risque pour la descendance:**

### **4.1. Infertilité masculine d'origine chromosomique :**

#### **a. Les anomalies des gonosomes :**

##### **i. Le syndrome de Klinefelter**

Une paternité biologique est possible dans le syndrome de Klinefelter à caryotype 47,XXY homogène par TESE-ICSI(testicular sperm extraction-intra-cytoplasmic sperm injection), c'est-à-dire par fécondation in vitro avec micro-injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes testiculaires extraits à partir d'une biopsie testiculaire [275].

L'extraction de spermatozoïdes testiculaires est positive dans environ 50 % des cas. L'âge est le principal facteur pronostique, les chances de succès étant meilleures si le sujet est plus jeune. Chez les sujets adultes en recherche de paternité, les spermatozoïdes sont trouvés dans

des foyers de spermatogenèse semblant se développer à partir de spermatogonies ayant normalisé leur contenu chromosomique (46,XY). Le risque d'aneuploïdie des spermatozoïdes chez la descendance est identique à celui observé dans les autres troubles de la spermatogenèse. Les caryotypes de plus de 100 enfants nés, répertoriés dans la littérature, sont normaux. Seul un fœtus au sein d'une grossesse triple avait un caryotype 47,XXY. [275]

Une prise en charge précoce, à partir de l'âge de 15 ans, mérite d'être prise en considération, en proposant aux adolescents porteurs d'un syndrome de Klinefelter homogène une tentative d'extraction de spermatozoïdes testiculaires suivie d'une cryoconservation jusqu'à ce qu'ils aient un désir de paternité. Elle pourrait augmenter les chances d'obtenir des spermatozoïdes. [275]

Elle a aussi l'avantage de pouvoir être réalisée avant traitement par la testostérone, ce qui évite l'éventuel effet néfaste de l'androgénothérapie sur la spermatogenèse. Si celle-ci a été mise en place avant la biopsie testiculaire, il est recommandé de suspendre le traitement six mois avant pour éviter un freinage gonadotrope.[275]

#### ii. La réversion sexuelle

Le syndrome des hommes 46,XX est rare et concerne environ un individu sur 20 000. La présentation clinique varie depuis une complète masculinisation, à des hommes avec ambiguïté génitale [276,277]. Immédiatement après le diagnostic d'une anomalie du développement sexuel, une approche multidisciplinaire est la pierre angulaire d'une gestion réussie. Chez les males 46,XX les options de fertilité sont limitées. La seule option disponible est l'insémination artificielle avec don de sperme (ou adoption dans notre contexte socio-culturel). Cette technique de procréation a un taux élevé de réussite, mais peut être psychologiquement difficile à accepter. En cas de problème, l'expert de la fécondité devrait se mettre en étroite collaboration avec le psychiatre impliqué dans la prise en charge [215,278].

#### b. Les anomalies des autosomes :

Le risque pour la descendance après ICSI est spécifique pour chaque anomalie autosomique. Il est globalement plus lourd dans ces cas d'anomalies autosomiques que dans les anomalies impliquant les chromosomes sexuels [279]. La descendance d'un sujet porteur d'une translocation équilibrée peut hériter de la translocation à l'état déséquilibré [280,281]. Cependant la viabilité des embryons porteurs d'une telle translocation varie d'une translocation à l'autre et il est possible de prédire cette viabilité avec une plus ou moins grande fiabilité.

En ce qui concerne les translocations réciproques, l'évaluation du risque doit tenir compte des points de cassure et du sexe du parent porteur. Schématiquement on reconnaît trois situations [192]:

- Risque faible (<1 %) : ces translocations représentent 2,5 % des cas ; il n'a pas été observé de déséquilibre viable ; l'ICSI peut être proposée sans problème ; la question se posant est la réalisation d'un diagnostic prénatal (DPN) après l'ICSI
- Risque moyen (entre 5 et 45 % : le plus souvent moins de 10 %) : ces translocations sont les plus fréquentes (95 %). Une ICSI peut être envisagée sous couvert d'un DPN voire d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI)
- Risque élevé (> 45 %) : ces translocations ne représentent que 2,5 % des cas. Le DPI semble être l'élément de choix, d'autre part pour les considérations religieuses, et d'autre part pour éviter l'exposition du couple à des interruptions médicales de grossesse (IMG) à répétition.

#### 4.2. Infertilité masculine d'origine génique :

##### a. Mutation du gène *AURKC*

Considérant les résultats de la littérature, on peut raisonnablement affirmer que les chances d'obtenir une grossesse pour les patients homozygotes pour la mutation *AURKC* sont nulles ou quasiment nulles [44,223,282,283].

Pour une prise en charge adaptée des patients porteurs de spermatozoïdes macrocéphales, une analyse moléculaire du gène *AURKC* est recommandée. L'ICSI sera formellement contre-indiquée pour les patients porteurs de mutations *AURKC* à l'état homozygote, qui pourront s'orienter vers le don de gamète ou l'adoption [282].

En cas de mutation hétérozygote, les spermatozoïdes de taille apparemment normale mais porteurs d'anomalies chromosomiques sont spontanément et normalement féconds, ils peuvent aussi être sélectionnés pour être micro-injectés lors des ICSI, mais constituent donc un facteur de risque pour l'embryon, lors des fécondations naturelles, des FIV classiques, et dans les ICSI [284,285].

##### b. Mutation du gène *CFTR* :

Dans le cadre d'une AMP, l'ABCD liée à une mutation du gène *CFTR* pose non seulement le problème de la transmission à la descendance d'une azoospermie excrétoire, mais surtout d'un risque de mucoviscidose chez l'enfant à naître [192].

Comme pour la mucoviscidose, tout repose sur le statut de la femme et les interrogations sont encore plus grandes sur le conseil à donner si elle est reconnue hétérozygote. Si le patient est hétérozygote composite pour deux mutations retrouvées chez les patients mucoviscidosiques (CF), l'enfant a un risque sur deux d'être homozygote ou hétérozygote composite c'est à dire malade. S'il n'est retrouvé porteur que d'une seule mutation CF, le risque est de ¼ d'avoir un enfant malade [192].

Dans les deux cas, une concertation entre parents et praticiens doit tenter de définir la conduite à tenir quant au choix entre une FIV suivie d'un DPN et une insémination avec donneur.

Même si toutes les agénésies des canaux déférents ne sont pas en rapport avec une anomalie du gène *CFTR*, et que le conseil génétique se complique parfois d'une pénétrance incomplète de certaines mutations, le diagnostic des mutations de ce gène doit être proposé à tout patient atteint de ce type de pathologie. Si une AMP est envisagée en intraconjugal, une recherche identique doit être effectuée chez la conjointe. [192]

Par ailleurs, en raison du possible rôle de certaines mutations dans les OATS, et de leur grande fréquence dans la population générale (1/25), une étude du gène semblerait utile avant la mise en œuvre de toute AMP. [225]

Pour récapituler, le tableau ci-dessous (Tableau VII) résume les principales étiologies génétiques de l'infertilité retrouvées dans notre étude, avec les choix thérapeutiques possibles.

**Tableau VII : Récapitulatif des principales étiologies retrouvées dans notre étude et le traitement proposé pour chacune**

Diagnostic	Traitement proposé
Syndrome de Turner	Don d'ovocyte (interdit au Maroc). Adoption.
Syndrome de Klinefelter	AMP par ICSI, en prenant en considération le risque d'avoir un enfant Klinefelter ou une fille triple X, d'où l'intérêt de faire un diagnostic préimplantatoire avant le transfert d'embryon.
Réversion sexuelle	Don de sperme (interdit au Maroc) Adoption.
Translocations	AMP par ICSI avec diagnostic préimplantatoire pour éviter le transfert d'un embryon porteur d'anomalie chromosomique. Adoption.
Mutation du gène <i>AURKC</i>	Si la mutation est à l'état homozygote on se tourne vers le don de gamète (Interdit au Maroc) ou l'adoption. ICSI si le patient est porteur de la mutation à l'état hétérozygote avec diagnostic préimplantatoire.
Syndrome de Kallmann	Induction de l'ovulation.

## DEUXIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS

Notre étude s'est étalée sur une durée de cinq ans, elle a concerné 137 patients, qui ont été adressés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour étude cytogénétique et/ou moléculaire. Au cours de notre étude, plusieurs aspects génétiques de l'infertilité masculine et féminine ont été étudiés.

### I. Répartition selon le sexe phénotypique et l'âge:

L'infertilité est une pathologie relativement fréquente. Dans le monde, plus de 70 millions de couples en souffrent, soit une prévalence de 15%[286]. Au Maroc, 15% (taux OMS) des couples en âge de procréer sont concernés, ce qui représente 825.000 personnes.

Dans notre étude, 50.39% des patients sont des femmes et 49.64% sont des hommes. Ce résultat est différent de ceux retrouvés dans la littérature[287,288][289,290], qui estiment que dans près de 30% des cas, l'origine est féminine, et dans 30% des cas, l'origine est masculine (Tableau VII). Cette différence peut être expliquée par le biais de recrutement et les critères d'inclusion.

**Tableau VIII : Comparaison selon le sexe phénotypique**

<b>Série \ Origine</b>	<b>Féminine</b>	<b>Masculine</b>
<b>Notre série (n=137)</b>	50.39%	49.64%
<b>Belmokhtar, 2014 (n=57)</b>	49.64%	32.14%
<b>Thonneau et al., 1991 (n=3372)</b>	34%	58%

Cependant, d'autres auteurs estiment que dans environ la moitié des cas, l'homme est impliqué [192,291], ce qui se rapprochent des résultats retrouvés dans notre série.

L'âge est connu pour avoir une influence sur la fertilité[292]. Dans notre étude, 62.32% des femmes infertiles sont âgées entre 18–29 ans, avec un âge moyen de 27.98.

Pour les hommes infertiles, 39.71% sont âgés entre 30–39 ans, et 29.94% sont âgés entre 40–49 ans, avec une moyenne d'âge de 35.95.

La disparité d'âge peut être expliquée par la précocité de mariage chez les femmes dans notre pays, ainsi que par les critères d'inclusion de la présente étude.

## II. Anomalies du spermogramme chez les sujets de sexemasculin :

Parmi les 68 hommes de notre série, 54 présentaient une anomalie du spermogramme. L'analyse de la distribution des fréquences des différentes anomalies spermatiques chez les hommes infertiles a montré que l'azoospermie est la plus rencontrée avec une fréquence de 77.78%, suivie par l'oligo–asthénospermie (OAS) et l'oligo–astheno–téatospermie (OATS). Ces résultats diffèrent de ceux rapportés dans d'autres études[287,288,293,294](Tableau VIII). Cette différence peut être expliquée par le biais de recrutement et la différence des tailles des cohortes.

**Tableau IX :** Comparaison des données du spermogramme de notre série avec d'autres études

Anomalie Etudes	Azoo- spermie	OAS	OATS	Térato- spermie	Oligo- spermie	OTS
Notre étude (n=54)	77.78%	9.26%	5.56%	3.70%	1.85%	1.85%
Belmokhtar, 2014 (n=27)	11.11%		25.92%	7.97%	14.81%	
Thonneau et al., 1991 (n=1467)	11%		21%	10%	2%	
Sakande et al., 2012 (n=220)	10.5%	15.5%	13.6%	13.6%	10.5%	
Jaballah et al., 2009 (n=373)	26.8%		12.6%		34.6%	

## III. Fréquence des anomalies chromosomiques :

Les anomalies chromosomiques des autosomes ou des gonosomes qu'elles soient de nombre ou de structure, sont parmi les causes fréquentes des infertilités génétiques.

Parmi les 137 patients, 135 ont bénéficié d'un caryotype. 26.87% des hommes et 30.88% des femmes présentent une anomalie du caryotype.

Chez les patients de sexe masculin, ces résultats rejoignent ceux rapportés dans l'étude de Addarouj et diffèrent de ceux retrouvés dans d'autres études[295-297] (Tableau IX).

**Tableau X** : Comparaison de la fréquence des anomalies du caryotype chez les hommes de notre cohorte avec les données de la littérature

Série	Caryotype normal	Caryotype anormal
Notre série (n=67)	73.13%	26.87%
Addourouj 2010 (n=85)	71.26%	28.24%
Rezgoune, 2013 (n=80)	87.5%	12.5%
Pina-Neto et al., 2006 (n=165)	90.4%	9.6%

Quant aux patientes de sexe féminin, la prévalence des anomalies du caryotype dans notre série est de 30.88%, ce qui se rapproche de celle rapportée dans une étude similaire de Benjaafar 2017 (Tableau X)[298].

**Tableau XI** : Comparaison de la fréquence des anomalies du caryotype chez les femmes de notre cohorte avec les données de la littérature

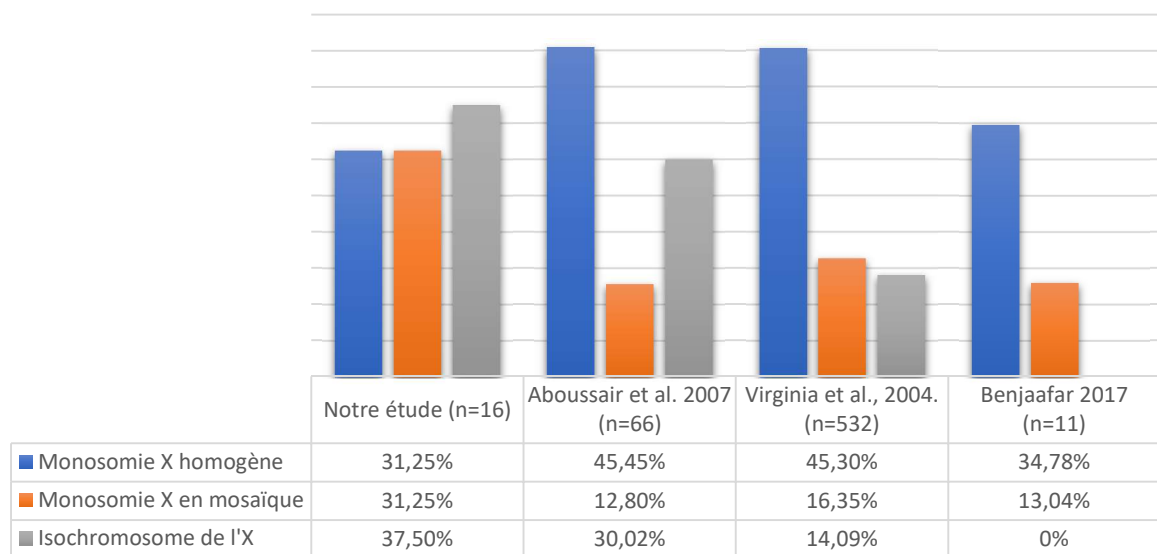
Série \ Caryotype	Normal	Anormal
Notre série (n=68)	69.12%	30.88%
Benjaafar 2017 (n=91)	75%	25%

### 1. Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe féminin :

Les anomalies chromosomiques responsables d'une altération de l'ovogénèse font intervenir essentiellement le chromosome X qu'il s'agisse d'une anomalie de nombre ou de structure[130].

Plusieurs études ont rapporté que le syndrome de Turner est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les femmes infertiles souffrant d'une dysgénésie ovarienne[289,290,299]. Dans notre série, le syndrome de Turner est en effet l'anomalie chromosomique la plus fréquente avec un taux de 76.19%.

Parmi les différentes formules chromosomiques retrouvées chez les patientes de notre série, présentant un syndrome de Turner, l'isochromosome de l'X est l'aberration chromosomique la plus fréquente, avec un taux de 37.5%, cette fréquence se rapproche de celle rapportée dans l'étude de Aboussair ayant porté sur 66 patientes dont le diagnostic du syndrome de Turner a été confirmé cytogénétiquement (Figure 43). Globalement, nos résultats sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature [289,298,299], particulièrement avec les résultats de l'étude de Aboussair, néanmoins, la fréquence de la monosomie X en mosaïque est augmentée dans notre série, ce qui peut être expliquée par la différence de nombre de métaphases analysées lors de la réalisation du caryotype (au minimum 50 métaphases analysées dans notre étude) .



**Figure 43** : dans notre étude avec celle rapportée dans d'autres études

Outre le syndrome de Turner, un marqueur chromosomique surnuméraire a été retrouvée chez 14,29% des patientes de notre série avec un caryotype anormal. Ce taux est légèrement supérieur à celui rapporté dans l'étude de Benjaafar qui est de 8.6% [298].

Nous avons aussi retrouvé deux cas d'anomalie de la différenciation sexuelle, femme XY, soit une fréquence de 9,52%, ce taux est inférieur à celui rapporté dans l'étude de Benjaafar (47.87%) [298]. Cette différence peut être expliquée par la taille de la cohorte et le biais de recrutement.

## 2. Répartition des anomalies chromosomiques chez les sujets de sexe masculin :

### 2.1. Les anomalies des gonosomes :

#### a. Le syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les hommes infertiles[300-302]. Parmi les 67 patients ayant bénéficié d'un caryotype constitutionnel post-natal, le syndrome de Klinefelter constitue la première anomalie retrouvée avec une fréquence de 19,4% (13/67 cas). Nos résultats sont relativement en accord avec ceux rapportés dans l'étude de Meza-Espinoza et de Addourouj [295,303] (Tableau XII).

**Tableau XII** : Comparaison de la prévalence du syndrome de Klinefelter avec d'autres études

Auteurs	Prévalence du syndrome de Klinefelter
Notre série (n=67)	19.4%
Meza-Espinoza 2006 (n=227)	15.4%
Addourouj 2010 (n=85)	22.35%

De tous les anomalies chromosomiques recensées dans notre série, le syndrome de Klinefelter est la première anomalie, avec une fréquence de 72.22%. Ce chiffre avoisine celui rapporté dans l'étude de Addourouj[295], qui est de 79.17% de toutes les anomalies chromosomiques rencontrées dans son étude.

Dans le syndrome de Klinefelter, l'atteinte chromosomique est soit homogène 47,XXY dans 80-85% des cas, soit mosaïque (le plus souvent 46,XY/47,XXY) dans 15-20% des cas[197,304]. Nous avons noté un syndrome de Klinefelter homogène dans 53.85% des cas, et 46.15% dans le cas d'un mosaïcisme. L'explication de ces disparités dans les résultats est sans doute liée au biais de recrutement et à la taille de la cohorte.

#### b. La réversion sexuelle

La première observation d'un caryotype féminin apparemment normal 46,XX chez un sujet de phénotype masculin a été rapporté par la Chapelle[305]. La fréquence des hommes 46,XX est de 1/10000 dans la population générale[305].

Nous dénombrons dans notre étude 2 cas de caryotypes 46,XX possédant un phénotype masculin, soit un taux de 11.11% des anomalies chromosomiques retrouvées. Ce taux s'approche

de celui rapporté dans l'étude de Addourouj [295] qui est de 8.33%, mais qui reste supérieur à celui rapporté par d'autres équipes [295,303,306] (Tableau XIII).

**Tableau XIII** : Comparaison de la prévalence de la réversion sexuelle avec d'autres études

Auteurs	Prévalence
Notre série (n=67)	11.11%
Addourouj, 2010 (n=85)	8.33%
Meza-Espinoza 2006 (n=227)	2.32%
Vincent et al. 2001 (n=131)	3.18%

## 2.2. Les anomalies des autosomes :

Nous avons retrouvé une anomalie autosomique de structure, sous forme d'une translocation réciproque chez deux patients de notre série. Ceci correspond à une fréquence de 11.11% de l'ensemble des anomalies recensées.

Meza-Espinoza dans son étude portant sur 227 hommes azoospermiques, a rapporté 2 anomalies autosomiques, soit 4.65% de tous les caryotypes anormaux [303]. Cette différence peut être expliquée par le biais de recrutement et la différence de la taille des cohortes.

Un seul cas de monosomie 18p par délétion au niveau du bras court d'un chromosome 18 a été retrouvé, soit 5.56% des anomalies recensées. Cette anomalie n'a pas été retrouvée dans d'autres études sur l'infertilité, ceci peut être expliqué par la rareté de cette aberration chromosomique (1/50000 naissance) [307], ainsi que le retard mental souvent associé. Dans notre étude, cette anomalie a été retrouvée chez un homme ayant consulté pour une infertilité.

## IV. L'infertilité d'origine génique :

### 1. Diagnostic retenu par séquençage du gène *AURKC* :

L'*AURKC* est l'un des premiers gènes dont les mutations ont été associées à des anomalies de la spermatogenèse [223]. Les patients homozygotes pour une mutation de ce gène souffrent d'une infertilité caractérisée par des spermatozoïdes tétraploïdes macrocéphales et parfois multiflagellaires [282].

Dans notre étude, la mutation du gène *AURKCa* a été identifiée chez un seul patient parmi les 2 qui présentaient un spermogramme des spermatozoïdes macrocéphales et qui ont bénéficié d'une recherche de la mutation c.144delC (p.Leu49TrpfsX23) du gène *AURKC*, soit une prévalence de 50%. Ces résultats diffèrent de ceux rapportés dans l'étude de Dieterich mais se rapprochent de celui rapporté par El Kerch [224,282] (Tableau XIV). Ces disparités dans les résultats sont sans doute liées à la taille des cohortes et au biais de recrutement.

**Tableau XIV** : Comparaison de la prévalence de la mutation du gène *AURKC* avec les données de la littérature

Auteurs	Prévalence
Notre série (n=2)	50%
El Kerch 2011 (n=18)	61.11%
Dieterich 2009 (n=385)	8.83%

## 2. Diagnostic retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques:

Dans notre étude, l'étiologie de l'infertilité d'origine génétique a été évoquée sur des données cliniques, biologiques et radiologiques, ainsi un cas de syndrome de Kallmann chez une patiente et un cas de syndrome de l'homme à utérus ont été posés.

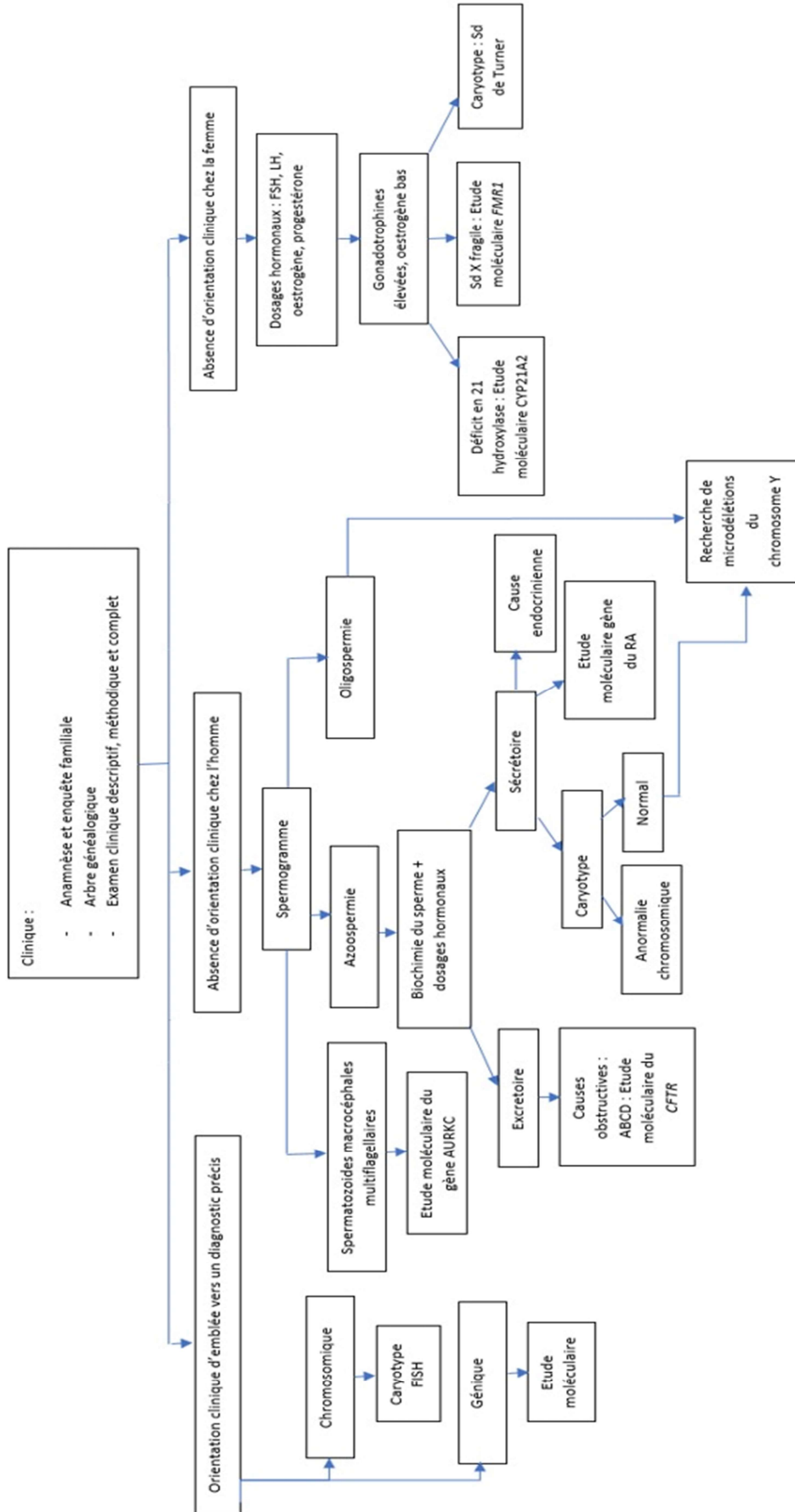
Des études semblables à la notre n'ont pas été retrouvées pour pouvoir comparer nos résultats, ceci peut s'expliquer par la rareté de ces pathologies étant donné que la prévalence du syndrome de Kallmann chez les filles est de 1/40000 [113], et que moins de 200 cas d'homme à utérus ont été rapportés dans la littérature [308].

## 3. PCR multiplex des régions AZF :

Dans notre étude, la PCR Multiplex des régions AZF n'a été effectuée que chez 5 patients car cette technique n'a été mise au point au service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech qu'en 2018. Aucun des 5 patients ne présentait une microdélétion AZF, alors que la prévalence est estimée entre 8 et 12 % [309].

Il serait judicieux de poursuivre cette étude avec une cohorte de plus grande taille afin d'estimer la prévalence de ces microdélétions chez les hommes infertiles du sud Marocain.

## Arbre décisionnel



[113,163,173-175,310-312]



**CONCLUSION ET  
PERSPECTIVES**

La génétique de l'infertilité est un champ de recherche en perpétuelle évolution. Si elle ouvre de nouvelles perspectives, en matière de recherche, on est encore loin des résultats souhaités.

Les causes génétiques de l'infertilité sont multiples. Elles peuvent être d'origine chromosomique ou génique. Les progrès dans la compréhension de ses mécanismes ont permis d'identifier de nombreux facteurs impliqués dans la fonction reproductive jusque-là non élucidés. Par conséquent, la nécessité d'une exploration génétique minimale (chromosomique et ou moléculaire) accompagnée d'un conseil génétique adéquat, s'impose devant toute infertilité de cause inconnue. Cette exploration s'orientera plutôt vers la femme ou plutôt vers l'homme selon le contexte clinique et biologique propre à ce couple.

Notre travail avait pour but de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière d'infertilité d'origine génétique. Nous avons mené une étude rétrospective s'étalant sur une durée de 5 ans allant du mois de Janvier 2014 jusqu'au mois de Décembre 2018 et concernant 137 patients. Cette étude a permis de mettre en évidence :

- Une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 0.98
- L'infertilité est d'origine chromosomique dans 28.9% des cas
- L'infertilité féminine est d'origine chromosomique dans 30.88% dans cas avec une prédominance du syndrome de Turner
- L'infertilité masculine d'origine chromosomique est retrouvée chez 26.87% des patients avec une prédominance du syndrome de Klinefelter
- L'infertilité est d'origine génique dans 2.9% des cas

A travers cette étude, nous illustrons le rôle primordial de l'étude cytogénétique et moléculaire dans l'établissement de l'origine de l'infertilité d'une part, et dans la précision de l'anomalie chromosomique ou génique en cause d'autre part, permettant ainsi l'élaboration d'un conseil génétique adéquat et l'instauration pluridisciplinaire d'une prise en charge adaptée.

La connaissance des causes génétiques de l'infertilité est importante en soi, mais aussi en raison d'une possible transmission du facteur génétique causal à la descendance. Cette question est au centre des préoccupations des professionnels de la procréation médicalement assistée et particulièrement depuis l'avènement de la micro-injection intracytoplasmique (ICSI). En effet, l'ICSI favorise la procréation des couples et singulièrement d'hommes jusqu'ici infertiles et en même temps la transmission des handicaps qui peuvent être liés aux facteurs génétiques d'infertilité. Ainsi un bilan génétique minimal (comprenant un caryotype sanguin et une recherche des microdélétions de l'Y) s'avère souhaitable avant toute ICSI.

La modification génomique par Crispr-Cas9 pourrait être le traitement miracle, en association avec l'ICSI, des infertilité d'origine génique en corrigeant les mutations responsable de l'infertilité.

Cependant, il reste encore beaucoup à réaliser avant de voir cette technique utilisée, sans oublier les considérations éthiques et religieuses qui limitent encore d'autres alternatives thérapeutiques, à savoir le don de gamètes.



**ANNEXES**

**ANNEXE 1 :**

**FICHE D'EXPLOITATION**

**1- Identité :**

- Numéro de dossier : \_\_\_\_\_
- Date de consultation : \_\_\_\_\_
- Phénotype :  F  M
- Age : \_\_\_\_\_
- Durée de mariage : \_\_\_\_\_

**2- Antécédents**

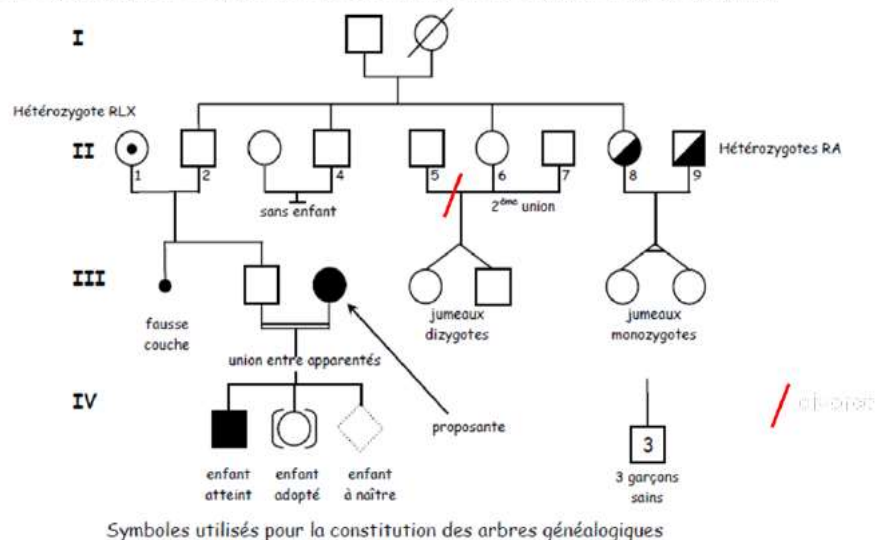
**3- Motif de consultation**

**4- Examen clinique**

- Dysmorphie : Oui  Non
- Retard statural :  Oui  Non
- Anosmie :  Oui  Non
- Examen somatique : \_\_\_\_\_

**5- Etude généalogique**

Les arbres généalogiques sont tracés en utilisant différents symboles internationaux.



Les différentes générations sont numérotées en chiffres romains. Les différents individus d'une génération sont numérotés en chiffres arabes du plus âgé au plus jeune (voir génération II). Les symboles noirs ■ et ● indiquent respectivement les sujets masculins et féminins malades. Une flèche (↗) désigne le proposant (également dénommé *propositus* ou cas index) ayant permis le recensement de la famille.

**6- Explorations biologiques**

Femme		Homme	
FSH		Spermogra mme	
LH		Testostéron e	
Œstradiol		FSH	
Progestérone			
Autres :		Autres :	

**7- Explorations radiologiques**

**8- Explorations génétiques**

- Caryotype :
- Etude moléculaire :

**ANNEXE 2 :**

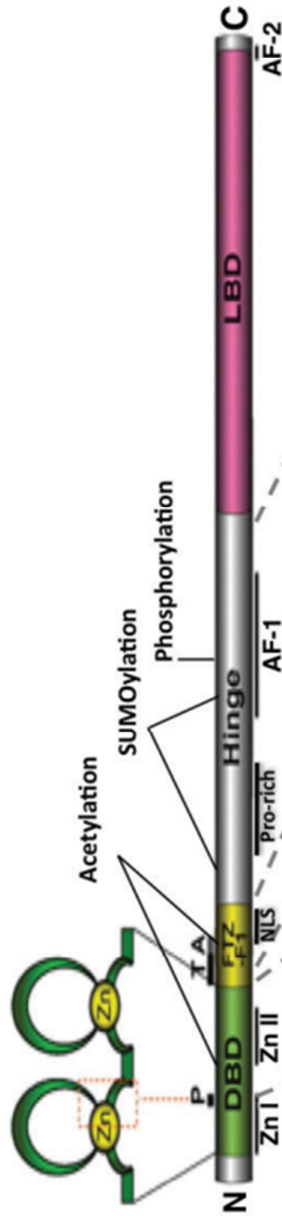
Gènes du chromosome Y

Gene symbol	Gene name	Location	Comments	Associated pathology	X-homologue	Reference
<i>PGPL</i>	Pseudoautosomal GTP-binding protein-like	PAR1	Putative GTP-binding protein	Unknown	+	[87]
<i>SHOX</i>	Short stature homebox-containing	PAR1	Homeodomain transcription factor	Short stature, Leri-Weill syndrome	+	[7]
<i>CSFR2R<math>\alpha</math></i>	GM-CSF receptor $\alpha$ -subunit	PAR1	Cytokine receptor	Unknown	+	[88]
<i>IL3RA</i>	Interleukin-3 receptor $\alpha$ -subunit	PAR1	Interleukin 3 receptor	Unknown	+	[89]
<i>ANT3</i>	Adenine nucleotide translocase	PAR1	Cellular energy metabolism	Unknown	+	[90]
<i>ASMTL</i>	Acetylserotonine methyltransferase-like	PAR1	Putative methyltransferase	Unknown	+	[91]
<i>ASMT</i>	Acetylserotonine methyltransferase	PAR1	Catalyst for melatonin synthesis	Unknown	+	[92]
<i>XE7</i>	X-escape inactivation 7	PAR1	Encodes two hydrophilic proteins of unknown function	Unknown	+	[89]
<i>TRAMP</i>	TRAMP	PAR1	Sequence homology with transposases, maybe involved in transposition	Unknown	+	[93]
<i>MIC2</i>	MIC2	PAR1	Encodes 12E7 antigen	Unknown	+	[94]
<i>SRY</i>	Sex reversal Y	Yp: 1A1A	Testis determining transcription factor	Y + XX male, 46, XY gonadal dysgenesis	-	[2]
<i>RPS4Y</i>	Ribosomal protein S4, Y	Yp: 1A1B	Component of the ribosome	Turner syndrome?	+	[95]
<i>ZFY</i>	Zinc-finger Y	Yp: 1A2	Transcription factor of unknown function	Turner syndrome?	+	[96]
<i>PRKY</i>	Protein kinase, Y	Yp: 3C – 4A	Kinase, unknown function	Unknown	+	[97]
<i>TSPY<sup>a</sup></i>	Testis-specific protein, Y-encoded	Yp: 3C + 5	Related to SET oncogene, function unknown but may interact with cyclin B	Gonadoblastoma?	-	[71]
<i>AMELY</i>	Amelogenin, Y	Yp: 4A	Encodes a tooth enamel protein	Unknown	+	[98]
<i>PRY</i>	Putative tyrosine phosphatase protein-related Y	Y: 4A, 6E	Putative membrane transport protein	Infertility?	-	[99]
<i>USP9Y</i> (or <i>DDFRY</i> )	Ubiquitin-specific protease, Y (or <i>Drosophila</i> face facets related Y)	Yq: 5C	Putative deubiquitinating enzyme, encodes an H-Y antigen epitope	Azoospermia	+	[100]
<i>DBY</i>	DEAD box, Y	Yq: 5C	Putative RNA helicase	Infertility?	+	[100]
<i>UTY</i>	Ubiquitous tetratricopeptide repeat motif, Y	Yq: 5C	Function unknown, encodes an H-Y antigen epitope	Infertility?	+	[100]
<i>TB4Y</i>	Thymosin $\beta$ 4, Y isoform	Yq: 5D	May sequester actin	Infertility?	+	[100]
<i>VCY1<sup>a</sup></i>	Variably charged protein, Y1	Yq: 5G	Unknown function	-	+	[99]
<i>CDY<sup>a</sup></i>	Chromodomain, Y	Yq: 5L, 6F	Chromodomain protein that may be involved in chromatin modification	Infertility?	-	[100]
<i>XKRY<sup>a</sup></i>	XK-related, Y	Yq: 5L	Putative membrane transport protein	Infertility?	-	[99]
<i>RBMY<sup>a</sup></i>	RNA-binding motif, Y	Yp + q	RNA-binding protein	Infertility?	-	[101]
<i>EIF1AY</i>	Translation initiation factor 1A, Y	Yq: 5Q	Initiation of translation	Infertility?	+	[100]
<i>DAZ<sup>a</sup></i>	Deleted in azoospermia	Yq: 6F	RNA-binding protein	Infertility?	-	[99]
<i>VCY2<sup>a</sup></i>	Variably charged protein, Y2	Yq: 6A	Unknown function	Infertility?	-	[99]
<i>HSPRY3</i>	Human sprouty3	PAR2	Putative intracellular modulator of FGF and EGF receptor tyrosine kinase activity which antagonises ras/MAP kinase signalling	Unknown	+	[103]
<i>SYBL1</i>	Synaptobrevin-like 1	PAR2	Putative membrane protein, may be involved in synaptic signalling	Unknown	+	[104]
<i>IL9R</i>	Interleukin 9 receptor	PAR2	Cytokine receptor	Unknown	+	[105]
<i>CXYorf1</i>	CXYorf1	PAR2	Unknown function	Unknown	+	[103]

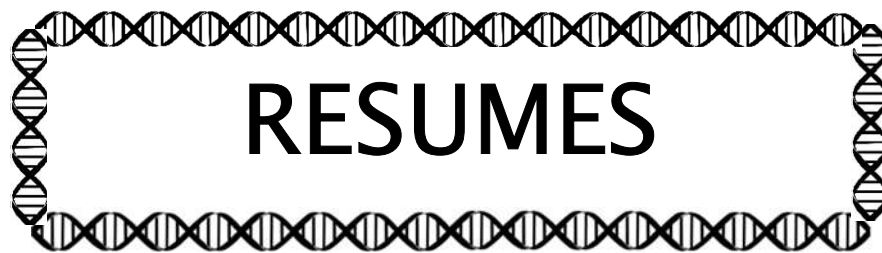
<sup>a</sup> Present on the Y chromosome as a multicopy gene family.

**ANNEXE 3 :**

Différentes mutations du gène NR5A1



46,XY DSD with AI										
46,XY DSD without AI	p.Met1Ile p.Met1Val c.18delC (p.Asp6GluufsX68)	p.Gly35Glu	p.Asn78Ile p.Arg84His p.Arg84Cys p.Arg84His +p.Gly146Ala	p.Arg92Gln	p.Gly91Ser	c.369insC (p.Pro124ProfsX24) c.390delG (p.Pro131ArgfsX164) p.Tyr138Ter c.424_427dupCCCA (p.Ser143ThrfsX6)+p.Gly146Ala c.536delC (p.Pro179HisfsX116) p.Tyr183Ter c.666delC (p.Asn222LysfsX73)	p.Trp279Ter p.Asp293Asn c.1058_1065delAGCTGGTG (p.Glu353AlafsX31) p.Asp380Tyr c.1277dupT (p.Arg427Ala-run-on)			
46,XX with AI without POI							p.Arg255Leu			
46,XX with POI Without AI	p.Met1Ile					p.Gly123Ala+p.Pro129Leu c.390delG (p.Pro131ArgfsX164) p.Tyr183Ter c.666delC (p.Asn222LysfsX73) c.691_699delCTGCAGCTG (p.301_303delLeuGlnLeu)	p.Asp293Asn			
SPH with crypt	p.Glu11Ter c.103-3C>A						p.Trp279Ter p.Leu437Gln			
MI										
BAM							p.Val355Met			



**RESUMES**

## Résumé

L'infertilité est un problème majeur de santé qui affecte plusieurs couples en âge de procréer. Plusieurs anomalies génétiques (chromosomiques ou géniques) peuvent être à l'origine d'une infertilité. L'étude cytogénétique s'avère primordiale dans le cadre du bilan étiologique de première intention devant toute infertilité d'origine inconnue. Cependant, l'étude moléculaire peut être nécessaire pour une exploration génétique complète à la recherche de microdélétions ou de mutations géniques.

L'objectif de ce travail est de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière de prise en charge des infertilités d'origine génétiques, de déterminer la prévalence des anomalies cytogénétiques dans les infertilités d'origine féminine, la prévalence des anomalies cytogénétiques dans les infertilités d'origine masculine, ainsi que la prévalence des anomalies géniques.

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 137 patients, ayant consulté ou référés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, pour infertilité ou anomalie à l'origine d'une infertilité. La période de l'étude s'est étalée sur une durée de cinq ans, allant du mois de Janvier 2014 au mois de Décembre 2018.

L'analyse des données a objectivé une légère prédominance féminine avec un sex ratio de 0.98, avec un âge moyen de 31.94. La tranche d'âge la plus représentée était de 18-29 ans, avec un pourcentage de 43.80%.

L'origine chromosomique de l'infertilité est la plus fréquente dans notre série, avec une fréquence de 28.9%.

Chez les patientes de notre série, l'origine chromosomique est retrouvée dans 30.88% des cas, avec une prédominance du syndrome de Turner chez 16 patientes. Alors que l'origine chromosomique est retrouvée chez 26.87% des patients. 13 cas de syndrome de Klinefelter ont été retrouvés, faisant de ce syndrome la première étiologie d'infertilité chromosomique chez les hommes de notre série.

Quant à l'origine génique de l'infertilité, elle n'a été retrouvée que dans 2.9% des cas.

## Abstract

Infertility is major health issue affecting many couples of reproductive age. Several chromosomal or gene abnormalities can be a cause of infertility. The cytogenetic study proves to be primordial in the context of first line etiological testing before an unknown infertility. However, molecular study can be necessary for a complete genetic exploration in search of microdeletions or mutations.

The aim of this work is to report the experience of the genetics department of Mohammed VI university medical center in Marrakech, in the management of genetic infertilities, to determine the prevalence of cytogenetic abnormalities in female infertilities, the prevalence of cytogenetic abnormalities in male infertilities, as well as the the prevalence of mutations.

We conducted a retrospective study involving 137 patients, having consulted or been referred to the genetics department of Mohammed VI university medical center in Marrakech, for infertility or an issu resulting in an infertility. The study period spanned five years, from January 2014 to December 2018.

Data analysis showed a slight feminin predominance, with a sex ratio of 0.98, with a mean age of 31.94. The most represented age group was between 18 and 29 years, with a percentage of 43.80%.

The chromosomal cause of infertility was the most commun in our series, with a frequency of 28.9%

A chromosomal abnormality was found in 30.88% of our female patients, with a predominance of Turner syndrome in 16 female patients. While a chromosomal cause was found in 26.87% of male patients. 13 cases of Klinefelter syndrome were found, thus making it the most common etiology of chromosomal male infertility in our series.

As for the monogenic etiologies of infertility, it was only found in 2.9% of the cases.

## ملخص

يعد العقم مشكلة صحية رئيسية تؤثر على العديد من الأزواج في سن الإنجاب. هناك أسباب عديدة للعقم الوراثي سواء صبغية أو جينية. تعتبر دراسة الخريطة الصبغية من الفحوصات الأولية الضرورية أمام أي عقم مجهول السبب. وكذلك تعد البيولوجيا الجزيئية ضرورية للبحث عن الطفرات الجينية أو بعض أنواع الحذف الدقيق.

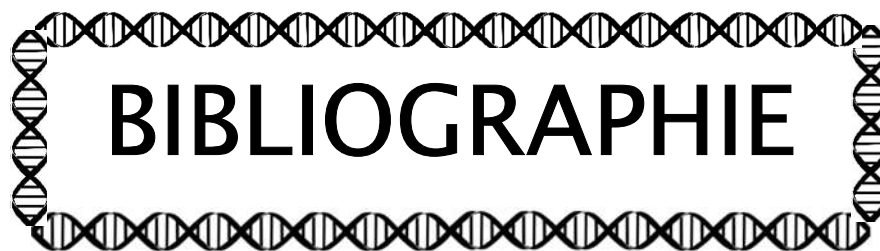
الهدف من هذا العمل هو نقل تجربة قسم علم الوراثة التابع للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش في التكفل بالعقم الوراثي ، لتحديد مدى انتشار الخلل الصبغي في حالة العقم عند الإناث، انتشار الخلل الصبغي في حالة العقم عند الذكور، زيادة عن انتشار الطفرات الجينية.

اجرينا دراسة استعدادية على 137 مريض، تمت معاينتهم بعد احالتهم على قسم علم الوراثة التابع للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش من اجل العقم، او مرض ينتج عنه عقم. امتدت فترة الدراسة خمس سنوات من يناير 2014 إلى دجنبر 2018.

أظهر تحليل البيانات هيمنة طفيفة للإناث بنسبة جنس تبلغ 0.98. متوسط العمر يبلغ 31.94.الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً كانت بين 18 و 29 سنة ، بنسبة 43.80%.

في دراستنا، العقم الناتج عن خلل صبغي يشكل 28.99% من الحالات و يعتبر الاكثر رسدا عند الاناث، الخلل الصبغي يشكل 30.88% من الحالات، مع هيمنة متلازمة تورنر عند 16 حالة. بينما تم رصد الخلل الصبغي عند 26.87% من الذكور. و تشكل متلازمة كلينفيلتر اول سبب صبغي للعقم عند الذكور في دراستنا (13 حالة).

اما بالنسبة للعقم الناتج عن طفرة جينية، فانه لا يشكل الا 2.9% من الحالات.



**BIBLIOGRAPHIE**

1. **Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA.** National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
2. **Smith S, Pfeifer SM, Collins JA.** Diagnosis and management of female infertility. *JAMA.* 2003;290(13):1767-70. DOI: 10.1001/jama.290.13.1767
3. **Mallepaly R, Butler PR, Herati AS, Lamb DJ.** Genetic Basis of Male and Female Infertility. Dans: Vogt PH, directeur. *Monographs in Human Genetics.* S. Karger AG; 2017. DOI: 10.1159/000477275
4. **Belmokhtar R.** ResearchGate [En ligne]. (PDF) Exploration de la stérilité humaine : Recours aux techniques cytogénétiques (caryotype, FISH) [cité le 2 juillet 2020].
5. **Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK.** The genetic basis of infertility. :13.
6. **Wallace WHB, Kelsey TW.** Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. Vitzthum VJ, directeur. *PLoS ONE.* 2010;5(1):e8772. DOI: 10.1371/journal.pone.0008772
7. **Baillet A, Mandon-Pépin B, Veitia R, Cotinot C.** [Genetics of early ovarian differentiation: recent data]. *Biol Aujourd'hui.* 2011;205(4):201-21. DOI: 10.1051/jbio/2011021
8. **Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S.** Contrôle génétique du capital folliculaire. *EMC - Gynécologie.* 2013;8(1):1-7. DOI: 10.1016/S0246-1064(12)44333-X
9. **Jost A, Vigier B, Prépin J, Perchellet JP.** Studies on Sex Differentiation in Mammals. Dans: *Proceedings of the 1972 Laurentian Hormone Conference.* Elsevier; 1973. DOI: 10.1016/B978-0-12-571129-6.50004-X
10. **Epifano O, Dean J.** Genetic control of early folliculogenesis in mice. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2002;13(4):169-73. DOI: 10.1016/S1043-2760(02)00576-3
11. **Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP.** Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature.* 1999;397(6718):405-9. DOI: 10.1038/17068
12. **Yao HHC, Matzuk MM, Jorgez CJ, Menke DB, Page DC, Swain A, et al.** Follistatin operates downstream of Wnt4 in mammalian ovary organogenesis. *Dev Dyn.* 2004;230(2):210-5. DOI: 10.1002/dvdy.20042
13. **Tomizuka K, Horikoshi K, Kitada R, Sugawara Y, Iba Y, Kojima A, et al.** R-spondin1 plays an essential role in ovarian development through positively regulating Wnt-4 signaling. *Human Molecular Genetics.* 2008;17(9):1278-91. DOI: 10.1093/hmg/ddn036
14. **Tomaselli S, Megiorni F, Lin L, Mazzilli MC, Gerrelli D, Majore S, et al.** Human RSPO1/R-spondin1 is expressed during early ovary development and augments  $\beta$ -catenin signaling. *PLoS ONE.* 2011;6(1):e16366. DOI: 10.1371/journal.pone.0016366

15. **Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Florida G, Worley KC, Tonini G, et al.** A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nat Genet.* 1994;7(4):497-501. DOI: 10.1038/ng0894-497
16. **Barbaro M, Oscarson M, Schoumans J, Staaf J, Ivarsson SA, Wedell A.** Isolated 46,XY gonadal dysgenesis in two sisters caused by a Xp21.2 interstitial duplication containing the DAX1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3305-13. DOI: 10.1210/jc.2007-0505
17. [En ligne]. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. – PubMed – NCBI [cité le 10 mars 2020]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486644>
18. **Arnold AP, Reue K, Eghbali M, Vilain E, Chen X, Ghahramani N, et al.** The importance of having two X chromosomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1688). DOI: 10.1098/rstb.2015.0113
19. **Payer B, Lee JT.** X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance. *Annu Rev Genet.* 2008;42:733-72. DOI: 10.1146/annurev.genet.42.110807.091711
20. **Heard E, Turner J.** Function of the sex chromosomes in mammalian fertility. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(10):a002675. DOI: 10.1101/cshperspect.a002675
21. **Yatsenko SA, Rajkovic A.** Genetics of human female infertility†. *Biology of Reproduction.* 2019;101(3):549-66. DOI: 10.1093/biolre/iox084
22. **Yue M, Fu X, Zhou G, Hou Y, Du M, Wang L, et al.** Abnormal DNA methylation in oocytes could be associated with a decrease in reproductive potential in old mice. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(7):643-50. DOI: 10.1007/s10815-012-9780-4
23. **Shao G-B, Wang J, Zhang L-P, Wu C-Y, Jin J, Sang J-R, et al.** Aging alters histone H3 lysine 4 methylation in mouse germinal vesicle stage oocytes. *Reprod Fertil Dev.* 2015;27(2):419-26. DOI: 10.1071/RD13293
24. **Assou S, Al-edani T, Haouzi D, Philippe N, Lecellier C-H, Piquemal D, et al.** MicroRNAs: new candidates for the regulation of the human cumulus-oocyte complex. *Hum Reprod.* 2013;28(11):3038-49. DOI: 10.1093/humrep/det321
25. **Demain LAM, Conway GS, Newman WG.** Genetics of mitochondrial dysfunction and infertility: Genetics of mitochondrial dysfunction and infertility. *Clin Genet.* 2017;91(2):199-207. DOI: 10.1111/cge.12896
26. **Tong Z-B, Sullivan SD, Lawless LM, Vanderhoof V, Zachman K, Nelson LM.** Five mutations of mitochondrial DNA polymerase-gamma (POLG) are not a prevalent etiology for spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2932-4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.049
27. **Cao L, Shitara H, Horii T, Nagao Y, Imai H, Abe K, et al.** The mitochondrial bottleneck occurs without reduction of mtDNA content in female mouse germ cells. *Nat Genet.* 2007;39(3):386-90. DOI: 10.1038/ng1970

28. **Wai T, Teoli D, Shoubridge EA.** The mitochondrial DNA genetic bottleneck results from replication of a subpopulation of genomes. *Nat Genet.* 2008;40(12):1484-8. DOI: 10.1038/ng.258
29. **Wai T, Ao A, Zhang X, Cyr D, Dufort D, Shoubridge EA.** The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility. *Biol Reprod.* 2010;83(1):52-62. DOI: 10.1095/biolreprod.109.080887
30. **May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca J-M, Desquirit-Dumas V, Ferré-L'Hotellier V, Morinière C, et al.** Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):725-43. DOI: 10.1093/humupd/dmw028
31. **Drouineaud V, Jimenez C.** Les gènes de la spermatogenèse et leur régulation. :29.
32. **Butler JM.** Recent Developments in Y-Short Tandem Repeat and Y-Single Nucleotide Polymorphism Analysis. *Forensic Sci Rev.* 2003;15(2):91-111.
33. **Gusmão L, Brion M, González-Neira A, Lareu M, Carracedo A.** Y chromosome specific polymorphisms in forensic analysis. *Legal Medicine.* 1999;1(2):55-60. DOI: 10.1016/S1344-6223(99)80013-3
34. Planet-Vie [En ligne]. Le chromosome Y Humain, portraits croisés [cité le 11 mars 2020]. Disponible: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/genetique/le-chromosome-y-humain-portraits-croises>
35. **Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al.** The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature.* 2003;423(6942):825-37. DOI: 10.1038/nature01722
36. **L Q-M, C K, K M.** The human Y chromosome: function, evolution and disease. *Forensic Sci Int.* 2001;118(2-3):169-81. DOI: 10.1016/s0379-0738(01)00387-5
37. **Goodfellow PN, Lovell-Badge R.** SRY and sex determination in mammals. *Annu Rev Genet.* 1993;27:71-92. DOI: 10.1146/annurev.ge.27.120193.000443
38. **Behlke MA, Bogan JS, Beer-Romero P, Page DC.** Evidence that the SRY protein is encoded by a single exon on the human Y chromosome. *Genomics.* 1993;17(3):736-9. DOI: 10.1006/geno.1993.1395
39. **Faure A-K.** Exploration du génome et de l'épigénome dans les troubles sévères de la spermatogenèse chez l'homme [phdthesis en ligne]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I; 2007 [cité le 11 mars 2020]. Disponible: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00250307>
40. **Reference GH.** Genetics Home Reference [En ligne]. CFTR gene [cité le 1 juillet 2020]. Disponible: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CFTR>
41. **Ferlin A, Arredi B, Foresta C.** Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol.* 2006;22(2):133-41. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.04.016

42. **Ravel C, McElreavey K, Mandelbaum J, Siffroi J-P.** Polymorphismes génétiques et infertilité masculine. *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction.* 2007;9(4):219-29. DOI: 10.1684/mte.2007.0092
43. **El Inati E, Muller J, Viville S.** Autosomal mutations and human spermatogenic failure. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(12):1873-9. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.07.006
44. **Dieterich K, Zouari R, Harbuz R, Vialard F, Martinez D, Bellayou H, et al.** The Aurora Kinase C c.144delC mutation causes meiosis I arrest in men and is frequent in the North African population. *Hum Mol Genet.* 2009;18(7):1301-9. DOI: 10.1093/hmg/ddp029
45. **Ferraz-de-Souza B, Lin L, Achermann JC.** Steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) and human disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;336(1-2):198-205. DOI: 10.1016/j.mce.2010.11.006
46. **Martinerie L, Bouvattier C, Lombes M.** SF-1, un acteur majeur de la différenciation surrénalienne et sexuelle : implications dans les dysgénésies gonadiques et l'insuffisance ovarienne prématurée. *Annales d'Endocrinologie.* 2009;70:S26-32. DOI: 10.1016/S0003-4266(09)72473-4
47. **Davies B, Baumann C, Kirchhoff C, Ivell R, Nubbemeyer R, Habenicht U-F, et al.** Targeted Deletion of the Epididymal Receptor HE6 Results in Fluid Dysregulation and Male Infertility. *Molecular and Cellular Biology.* 2004;24(19):8642-8. DOI: 10.1128/MCB.24.19.8642-8648.2004
48. **KHERRAF Z-E.** Exploration génétique et moléculaire de défauts post-méiotiques sévères de la spermatogenèse entraînant une infertilité masculine. GRENOBLE: GRENOBLE ALPES; 2018.
49. **Hugon-Rodin J.** Analyse de 9 patientes avec une insuffisance ovarienne prématurée et une translocation x-autosome par puces à ADN pangénomiques de type SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Paris Descartes; 2010.
50. **Hsu C-C, Kuo P-H, Lee I-W, Su M-T, Tseng JT, Kuo P-L.** Quantitative trait analysis suggests human DAZL may be involved in regulating sperm counts and motility. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(1):77-83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.03.026
51. **Ahda Y.** Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Haplotype Distribution in Normozoospermic and Azoospermic Men. *Journal of Andrology.* 2005;26(4):494-9. DOI: 10.2164/jandrol.04186
52. **A Z-C, Yang Y, Zhang S-Z, Li N, Zhang W.** Single nucleotide polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene might be a genetic risk factor for infertility for Chinese men with azoospermia or severe oligozoospermia. *Asian J Androl.* 2007;9(1):57-62. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00225.x
53. **Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al.** Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome.* 1998;9(8):652-6. DOI: 10.1007/s003359900838

54. **Bezold G, Lange M, Peter RU.** Homozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and male infertility. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1172-3. DOI: 10.1056/NEJM200104123441517
55. **Rajender S, Avery K, Agarwal A.** Epigenetics, spermatogenesis and male infertility. *Mutat Res.* 2011;727(3):62-71. DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.04.002
56. **Biermann K, Steger K.** Epigenetics in male germ cells. *J Androl.* 2007;28(4):466-80. DOI: 10.2164/jandrol.106.002048
57. **Noma K null, Allis CD, Grewal SI.** Transitions in distinct histone H3 methylation patterns at the heterochromatin domain boundaries. *Science.* 2001;293(5532):1150-5. DOI: 10.1126/science.1064150
58. **Klonoff-Cohen H.** Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Human Reproduction Update.* 2005;11(2):180-204. DOI: 10.1093/humupd/dmh059
59. **Berger SL.** Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2002;12(2):142-8. DOI: 10.1016/s0959-437x(02)00279-4
60. **Zhu B, Zheng Y, Pham A-D, Mandal SS, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al.** Monoubiquitination of human histone H2B: the factors involved and their roles in HOX gene regulation. *Mol Cell.* 2005;20(4):601-11. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.09.025
61. **Narlikar GJ, Fan H-Y, Kingston RE.** Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription. *Cell.* 2002;108(4):475-87. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00654-2
62. **Dimassi S, Tilla M, Sanlaville D.** Anomalies chromosomiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2017;30(5-6):249-70. DOI: 10.1016/j.jpp.2017.09.007
63. **Kang J-U.** Overview of Cytogenetic Technologies. *Korean J Clin Lab Sci.* 2018;50(4):375-81. DOI: 10.15324/kjcls.2018.50.4.375
64. **Kang JU, Koo SH.** Evolving applications of microarray technology in postnatal diagnosis (Review). *International Journal of Molecular Medicine.* Spandidos Publications; 2012;30(2):223-8. DOI: 10.3892/ijmm.2012.988
65. **Russo A, Degrassi F.** Molecular cytogenetics of the micronucleus: Still surprising. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2018;836:36-40. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.05.011
66. **Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB.** Recent patents on molecular cytogenetics. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2008;2(1):6-15. DOI: 10.2174/187221508783406585
67. **Bejjani BA, Shaffer LG.** Clinical utility of contemporary molecular cytogenetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:71-86. DOI: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164207

68. **Qiu H, Miao K, Wang R, Qiao C, Zhang J, Zhang S, et al.** [The application of fluorescence in situ hybridization in detecting chronic myeloid leukemia]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2009;26(2):207-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.02.020
69. **Li MM, Andersson HC.** Clinical Application of Microarray-Based Molecular Cytogenetics: An Emerging New Era of Genomic Medicine. *The Journal of Pediatrics.* Elsevier; 2009;155(3):311-7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.04.001
70. [En ligne]. Medical applications of array CGH and the transformation of clinical cytogenetics – Abstract – *Cytogenetic and Genome Research* 2006, Vol. 115, No. 3-4 – Karger Publishers [cité le 10 mars 2020]. Disponible: <https://www.karger.com/Article/Abstract/95928>
71. **Kang JU, Koo SH, Kwon KC, Park JW, Shin SY, Kim JM, et al.** High Frequency of Genetic Alterations in Non-small Cell Lung Cancer Detected by Multi-target Fluorescence In Situ Hybridization. *J Korean Med Sci.* 2007;22(Suppl):S47. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.S.S47
72. **Mohamed AM, El-Bassyouni HT, El-Gerzawy AM, Hammad SA, Helmy NA, Kamel AK, et al.** Cytogenomic characterization of 1q43q44 deletion associated with 4q32.1q35.2 duplication and phenotype correlation. *Molecular Cytogenetics.* 2018;11(1):57. DOI: 10.1186/s13039-018-0406-0
73. **Simons A, Sikkema-Raddatz B, Leeuw N de, Konrad NC, Hastings RJ, Schoumans J.** Genome-wide arrays in routine diagnostics of hematological malignancies. *Human Mutation.* 2012;33(6):941-8. DOI: 10.1002/humu.22057
74. **Gullotta F, Biancolella M, Costa E, Colapietro I, Nardone AM, Molinaro P, et al.** Prenatal diagnosis of genomic disorders and chromosome abnormalities using array-based comparative genomic hybridization. *J Prenat Med.* 2007;1(1):16-22.
75. **Savage MS, Mourad MJ, Wapner RJ.** Evolving applications of microarray analysis in prenatal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(2):103-8. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32834457c7
76. **Vassias I.** Principe de l'amplification en chaîne par polymérase. *EMC – Biologie médicale.* 2012;7(1):1-5. DOI: 10.1016/S2211-9698(12)56773-7
77. **Afzal M, Manzoor I, Kuipers OP.** A Fast and Reliable Pipeline for Bacterial Transcriptome Analysis Case study: Serine-dependent Gene Regulation in *Streptococcus pneumoniae*. *JoVE.* 2015;(98):52649. DOI: 10.3791/52649
78. [En ligne]. Sci-Hub | Anomalies chromosomiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture,* 30(5-6), 249-270 | 10.1016/j.jpp.2017.09.007 [cité le 9 mars 2020]. Disponible: <https://scihub.bban.top/10.1016/j.jpp.2017.09.007>
79. **Lamoril J, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizegarène P, Bogard M.** Les techniques de séquençage de l'ADN: une révolution en marche. Première partie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2008;23(5):260-79. DOI: 10.1016/j.immbio.2008.07.016

80. **Guéguen P, Redon S, Le Maréchal C.** Puces à ADN (microArrays) et séquençage de nouvelle génération. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2015;2015(473):63-70. DOI: 10.1016/S1773-035X(15)30161-1
81. **Voelkerding KV, Coonrod EM, Durtschi JD, Margraf RL.** Next-Generation Sequencing: Principles for Clinical Application. Dans: Leonard DGB, directeur. *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Cham: Springer International Publishing; 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-19674-9\_59
82. **Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N.** What can exome sequencing do for you? *Journal of Medical Genetics*. BMJ Publishing Group Ltd; 2011;48(9):580-9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100223
83. **Ben Rhouma M, Okutman O, Muller J, Benkhalifa M, Bahri H, Ben Rhouma K, et al.** Aspect génétique de l'infertilité masculine : de la recherche à la clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2019;47(1):54-62. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.11.004
84. **Patel B, Parets S, Akana M, Kellogg G, Jansen M, Chang C, et al.** Comprehensive genetic testing for female and male infertility using next-generation sequencing. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(8):1489-96. DOI: 10.1007/s10815-018-1204-7
85. [En ligne]. The Daily, Wednesday, September 24, 2008. Study: Health and development of children of older first-time mothers [cité le 10 mars 2020]. Disponible: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/080924/dq080924a-eng.htm>
86. [En ligne]. The Daily, Friday, September 26, 2008. Births [cité le 10 mars 2020]. Disponible: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/080926/dq080926a-eng.htm>
87. [En ligne]. Trends in live births and birthweight by social class, marital status and mother's age, 1976-2000. - PubMed - NCBI [cité le 10 mars 2020]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15704383>
88. **Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR.** Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(5):1946-51. DOI: 10.1210/jcem.81.5.8626862
89. **Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR.** Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1038-45. DOI: 10.1210/jcem.81.3.8772573
90. **Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR.** Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5746-50. DOI: 10.1210/jc.2002-020622

91. **Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF.** Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(6):1231-7. DOI: 10.1210/jcem-65-6-1231
92. **Norman RJ, Clark AM.** Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev.* 1998;10(1):55-63. DOI: 10.1071/r98010
93. **Linné Y.** Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev.* 2004;5(3):137-43. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2004.00147.x
94. **Polotsky AJ, Hailpern SM, Skurnick JH, Lo JC, Sternfeld B, Santoro N.** Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity--the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril.* 2010;93(6):2004-11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.059
95. **Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S.** Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(1):302-9. DOI: 10.1210/jcem.81.1.8550768
96. **Donnadieu A, Pasquier M, Meynant C, Hugues J-N, Cédric-Durnerin I.** Nutrition et infertilité féminine. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2009;44(1):33-41. DOI: 10.1016/j.cnd.2008.11.001
97. **Sépaniak S, Forges T, Monnier-Barbarino P.** Tabac et fertilité chez la femme et l'homme. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2006;34(10):945-9. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2006.06.018
98. **Augood C, Duckitt K, Templeton AA.** Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1532-9. DOI: 10.1093/humrep/13.6.1532
99. **Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC.** Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril.* 2000;74(4):725-33. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01501-6
100. **de Mouzon J, Spira A, Schwartz D.** A prospective study of the relation between smoking and fertility. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):378-84. DOI: 10.1093/ije/17.2.378
101. **Bolumar F, Olsen J, Boldsen J.** Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 1996;143(6):578-87. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008788
102. **Hughes EG, Brennan BG.** Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril.* 1996;66(5):679-89. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)58618-x
103. **Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE.** Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol.* 1997;146(1):32-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009189

104. **Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ.** Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril.* 1986;46(2):232-6.
105. **MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J.** Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med.* 1982;307(17):1062-5. DOI: 10.1056/NEJM198210213071707
106. **Fotherby K.** Interactions with oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(6 Pt 2):2153-9. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90556-m
107. **Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, Pru JK, Schlezinger JJ, Ryu HY, et al.** Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet.* 2001;28(4):355-60. DOI: 10.1038/ng575
108. **Bydlowski M.** Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2003;31(3):246-51. DOI: 10.1016/S1297-9589(03)00038-9
109. **Delourmel C.** " La crainte de l'effondrement et autres situations cliniques " par D. W. Winnicott. *Revue française de psychanalyse.* 2002;66(4):1325. DOI: 10.3917/rfp.664.1325
110. **Hamilton-Fairley D, Taylor A.** Anovulation. *BMJ.* 2003;327(7414):546-9. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.546
111. **Luciano AA, Lanzone A, Goverde AJ.** Management of female infertility from hormonal causes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123 Suppl 2:S9-17. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.09.007
112. **Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE.** Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370(9588):685-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2
113. **Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S.** Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC - Gynécologie.* 2012;7(3):1-26. DOI: 10.1016/S0246-1064(12)54741-9
114. **Gajbhiye R, Fung JN, Montgomery GW.** Complex genetics of female fertility. *npj Genomic Med.* 2018;3(1):29. DOI: 10.1038/s41525-018-0068-1
115. **Ranney B.** Endometriosis. IV. Hereditary tendency. *Obstet Gynecol.* 1971;37(5):734-7.
116. **Taylor HS, Bagot C, Kardana A, Olive D, Arici A.** HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1328-31. DOI: 10.1093/humrep/14.5.1328
117. **Kulp JL, Mamillapalli R, Taylor HS.** Aberrant HOXA10 Methylation in Patients With Common Gynecologic Disorders. *Reprod Sci.* 2016;23(4):455-63. DOI: 10.1177/1933719116630427
118. **Dun EC, Taylor RN, Wieser F.** Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Med.* 2010;2(10):75. DOI: 10.1186/gm196

119. **Fung JN, Rogers PAW, Montgomery GW.** Identifying the biological basis of GWAS hits for endometriosis. *Biol Reprod.* 2015;92(4):87. DOI: 10.1095/biolreprod.114.126458
120. **Blanc B.** Stérilité. Paris: Arnette; 2002.
121. **Khrouf M, Berriche A, Razgallah M, Benchaabène T, Zhioua F.** Tuberculose génitale de la femme. Dans: 2013.
122. **Hor T.** Chirurgie digestive et fertilité. *Journal de Chirurgie Viscérale.* 2018;155:S47-54. DOI: 10.1016/j.jchirv.2018.04.006
123. **Ah-Kit X, Hoarau L, Graesslin O, Brun J-L.** [Follow-up and counselling after pelvic inflammatory disease: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019;47(5):458-64. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.03.009
124. **Jamard A, Turck M, Pham AD, Dreyfus M, Benoist G.** [Fertility and risk of recurrence after surgical treatment of an ectopic pregnancy (EP): Salpingostomy versus salpingectomy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(2):129-38. DOI: 10.1016/j.jgyn.2015.08.005
125. **Bendifallah S, Silberstein ME, Levallant J-M, Fernandez H.** Malformations utéroaginales et fertilité. /data/traites/gy/00-59736/ [En ligne]. Elsevier Masson; 2014 [cité le 11 mars 2020]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/892893>
126. **Bendifallah S, Levallant J-M, Fernandez H.** Fibrome et fertilité. *EMC - Gynécologie.* 2011;6(2):1-22. DOI: 10.1016/S0246-1064(11)49310-5
127. **Ohannessian A, Gamerre M, Agostini A.** Épidémiologie de la fertilité. 2013;
128. **Fillion E, Torny D.** Un précédent manqué : le Distilbène® et les perturbateurs endocriniens. Contribution à une sociologie de l'ignorance. *Sciences sociales et sante. John Libbey Eurotext;* 2016;Vol. 34(3):47-75.
129. **Lim H-J, Kim Y-J, Yang J-H, Kim E-J, Choi J-S, Jung S-H, et al.** Amniotic fluid interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) for detection of aneuploidy; experiences in 130 prenatal cases. *J Korean Med Sci.* 2002;17(5):589-92. DOI: 10.3346/jkms.2002.17.5.589
130. **Rives N.** Conséquences des anomalies chromosomiques sur la gamétogenèse. *Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction.* 2006;8(3):169-78.
131. **Aboussair N.** Aspects cytogénétiques du syndrome de Turner. A propos de 66 cas. :8.
132. **Minelli E, Mazzol D.** Apport de laboratoire de génétique dans le diagnostic de l'infertilité de couple. *Unilabs.* 2006;
133. **Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z.** Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update.* 2001;7(6):603-10. DOI: 10.1093/humupd/7.6.603

134. **Blaschke RJ, Rappold G.** The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16(3):233-9. DOI: 10.1016/j.gde.2006.04.004
135. **Bondy CA.** Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(1):10-25. DOI: 10.1210/jc.2006-1374
136. **Turleau C, Vekemans M.** Nouvelles données en génétique chromosomique. *Med Sci (Paris).* EDK; 2005;21(11):940-6. DOI: 10.1051/medsci/20052111940
137. **Cormier-Daire V, Bouvattier C.** Syndrome de Turner: Corrélations entre phénotypes et défauts cytogénétiques du chromosome X. Dans: Pienkowski C, Tauber M. *Le syndrome de Turner.* Paris: Springer Paris; 2009. DOI: 10.1007/978-2-287-87855-8\_4
138. **Mau-Holzmann UA.** Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):317-36. DOI: 10.1159/000086906
139. **Viot G, Burglen L, Vekemans M, Turleau C.** Aspects génétiques. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 1998;1(4):311-4.
140. **Simpson JL, Rajkovic A.** Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet.* 1999;89(4):186-200. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19991229)89:4<186::aid-ajmg3>3.0.co;2-5
141. **Holland CM.** 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2001;14(2):77-80. DOI: 10.1016/s1083-3188(01)00075-4
142. **Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, Dainotti E, Larizza D, Bernardi F, et al.** An analysis of Xq deletions. *Hum Genet.* 1996;97(3):375-81. DOI: 10.1007/bf02185777
143. **Simoni M, Nieschlag E.** Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. *HRP.* Karger Publishers; 2007;67(Suppl. 1):149-54. DOI: 10.1159/000097572
144. **Ennazk L, El Mghari G, El Ansari N.** À propos d'un syndrome de Kallmann chez la femme. *Annales d'Endocrinologie.* 2015;76(4):408. DOI: 10.1016/j.ando.2015.07.349
145. **Reference GH.** Kallmann syndrome. *Genetics Home Reference* [En ligne]. [cité le 28 juin 2020]. Disponible: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/kallmann-syndrome>
146. **Marhari H, Chahdi Ouazzani FZ, Ouahabi HE, Bouguenouch L.** Le syndrome de Kallmann-de Morsier: à propos de trois cas. *Pan Afr Med J.* 2019;33. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.221.11678
147. **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604-6.
148. **Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, et al.** Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;161(1-2):53-7. DOI: 10.1016/s0303-7207(99)00224-5

149. **Marozzi A, Porta C, Vegetti W, Crosignani PG, Tibiletti MG, Dalprà L, et al.** Mutation analysis of the inhibin alpha gene in a cohort of Italian women affected by ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1741-5. DOI: 10.1093/humrep/17.7.1741
150. **Fauser BC, Hsueh AJ.** Genetic basis of human reproductive endocrine disorders. *Hum Reprod.* 1995;10(4):826-46. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136047
151. **Fabre S, Pierre A, Mulsant P, Bodin L, Di Pasquale E, Persani L, et al.** Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4:20. DOI: 10.1186/1477-7827-4-20
152. **Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, et al.** Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1976-9. DOI: 10.1210/jc.2005-2650
153. **Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, Kuttenn F, Ritvos O, Aittomaki K, et al.** Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):739-44. DOI: 10.1530/eje.1.02135
154. **Kovanci E, Rohozinski J, Simpson JL, Heard MJ, Bishop CE, Carson SA.** Growth differentiating factor-9 mutations may be associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2007;87(1):143-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.079
155. **Bodega B, Bione S, Dalprà L, Toniolo D, Ornaghi F, Vegetti W, et al.** Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod.* 2006;21(4):952-7. DOI: 10.1093/humrep/dei432
156. **Toniolo D.** X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16(3):293-300. DOI: 10.1016/j.gde.2006.04.005
157. **Sirmans SM, Pate KA.** Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13. DOI: 10.2147/CLEP.S37559
158. **Teede H, Deeks A, Moran L.** Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41. DOI: 10.1186/1741-7015-8-41
159. **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800. DOI: 10.1210/edrv.18.6.0318
160. **Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI.** Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2100-4. DOI: 10.1210/jc.2005-1494
161. **Crand A.** Génétique et syndrome des ovaires polykystiques – Genetic and polycystic ovary syndrome. 2008;5.

162. **Monnier-Barbarino P, Forges T.** Les bases génétiques de la défaillance ovarienne prématurée. /data/revues/03682315/00310004/333/ [En ligne]. Elsevier Masson; 2008 [cité le 28 juin 2020]; Disponible: <https://www.elsevier-masson.com/en/article/114492>
163. **Murray A.** Premature ovarian failure and the FMR1 gene. *Semin Reprod Med.* 2000;18(1):59-66. DOI: 10.1055/s-2000-13476
164. **Kenneson A, Warren ST.** The female and the fragile X reviewed. *Semin Reprod Med.* 2001;19(2):159-65. DOI: 10.1055/s-2001-15401
165. **Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K.** Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene--and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995;57(5):1006-18.
166. **Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, Tibiletti MG, Testa G, Crosignani PG, et al.** Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod.* 2000;15(1):197-202. DOI: 10.1093/humrep/15.1.197
167. **Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y.** 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2005;66(3):225-32. DOI: 10.1016/s0003-4266(05)81754-8
168. **Witchel SF.** Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):520-34. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.04.001
169. **Forest MG.** Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update.* 2004;10(6):469-85. DOI: 10.1093/humupd/dmh047
170. **Tardy V, Morel Y.** Conseil génétique et conduite à tenir avant, pendant et après la grossesse en cas de bloc surrénalien en 21-hydroxylase. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie.* 2004;6(5):281-6.
171. **Morel Y, Tardy V.** Déficit en 21-hydroxylase: nouvelles démarches déduites des études moléculaires. 2020;64:15.
172. **White PC, Speiser PW.** Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-91. DOI: 10.1210/edrv.21.3.0398
173. **New MI.** Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* Oxford Academic; 2006;91(11):4205-14. DOI: 10.1210/jc.2006-1645
174. **Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NMML, Sweep CGJ, Hermus ARMM, Otten BJ.** Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(5):677-85. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.5.677

175. **Robin G, Decanter C, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D.** Déficits en 21-hydroxylase et infertilité féminine : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2014;42(6):422-8. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.04.005
176. **Dakouane-Giudicelli M, Bergère M, Albert M, Sérazin V, Rouillac-Le Sciellour C, Vialard F, et al.** Paternité tardive : aspects spermatiques et génétiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006;34(9):855-9. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2006.07.005
177. **Pasquali R.** Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas*. 2006;54(4):363-71. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.04.018
178. **Wong WY, Zielhuis GA, Thomas CMG, Merkus HMWM, Steegers-Theunissen RPM.** New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(1):49-54. DOI: 10.1016/s0301-2115(03)00162-3
179. **Wong WY, Thomas CM, Merkus HM, Zielhuis GA, Doesburg WH, Steegers-Theunissen RP.** Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril*. 2000;74(5):930-5. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01567-3
180. **Denson V.** Diagnosis and Management of Infertility. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2006;2(6):380-6. DOI: 10.1016/j.nurpra.2006.03.019
181. **Petrelli G, Mantovani A.** Environmental risk factors and male fertility and reproduction. *Contraception*. 2002;65(4):297-300. DOI: 10.1016/s0010-7824(02)00298-6
182. **Claman P.** Men at risk: occupation and male infertility. *Sexuality, Reproduction and Menopause*. 2004;2(1):19-26. DOI: 10.1016/j.sram.2004.02.005
183. WHO [En ligne]. WHO | WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male [cité le 11 mars 2020]. Disponible: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
184. **Barthélémy C.** Indications de la recherche des anticorps anti-spermatozoïdes. *Androl*. 2003;13(1):70-80. DOI: 10.1007/BF03034413
185. **Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI.** Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am*. 2002;29(4):873-94. DOI: 10.1016/s0094-0143(02)00091-5
186. **Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F.** Infertilité masculine: définition et physiopathologie. *Annales d'Urologie*. 2007;41(3):127-33. DOI: 10.1016/j.anuro.2007.02.004
187. **Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S.** Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Clin*. 2004;59(6):375-82. DOI: 10.1590/S0041-87812004000600011

188. **Agarwal A, Saleh RA.** Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am.* 2002;29(4):817-27. DOI: 10.1016/s0094-0143(02)00081-2
189. **Turek PJ, Pera RAR.** Current and future genetic screening for male infertility. *Urol Clin North Am.* 2002;29(4):767-92. DOI: 10.1016/s0094-0143(02)00090-3
190. **Foresta C, Moro E, Ferlin A.** Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001;22(2):226-39. DOI: 10.1210/edrv.22.2.0425
191. **Meschede D, Dworniczak B, Behre HM, Kliesch S, Claustres M, Nieschlag E, et al.** CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles. *Am J Hum Genet.* 1997;61(5):1200-2.
192. **May-Panloup P, Malinge MC, Larget-Piet L, Chrétien MF.** Infertilité masculine d'origine génétique et assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2001;29(9):583-93. DOI: 10.1016/S1297-9589(01)00196-5
193. **Vialard F, Mandon-Pépin B, Pellestor F, Ziyat A, Albert M, Molina-Gomes D, et al.** Anomalies génétiques et infertilité masculine. *Basic Clin Androl.* 2009;19(1):2-16. DOI: 10.1007/s12610-008-0002-y
194. **Solari AJ.** Synaptonemal complex analysis in human male infertility. *Eur J Histochem.* 1999;43(4):265-76.
195. **Vogt PH, Falcao CL, Hanstein R, Zimmer J.** The AZF proteins. *Int J Androl.* 2008;31(4):383-94. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00890.x
196. **Laron Z, Dickerman Z, Zamir R, Galatzer A.** Paternity in Klinefelter's Syndrome—A Case Report. *Archives of Andrology.* 1982;8(2):149-51. DOI: 10.3109/01485018208987032
197. **Cussenot O, Fournier G.** Progrès en Urologie. Vol. D 2000.
198. **De Braekeleer M, Dao TN.** Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod.* 1991;6(2):245-50.
199. **Pérez-Palacios G, Medina M, Ullao-Aguirre A, Chávez BA, Villareal G, Dutrem MT, et al.** Gonadotropin dynamics in XX males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(2):254-7. DOI: 10.1210/jcem-53-2-254
200. **Ravel C, Siffroi J-P.** Chromosome Y et spermatogénèse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2009;37(11-12):901-7. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2009.09.009
201. **Küpker W, Schwinger E, Hiort O, Ludwig M, Nikolettos N, Schlegel PN, et al.** Genetics of male subfertility: consequences for the clinical work-up. *Hum Reprod.* 1999;14 Suppl 1:24-37. DOI: 10.1093/humrep/14.suppl\_1.24
202. **Jones JR, Kemmann E.** Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obstet Gynecol Annu.* 1976;5:443-66.

203. **Hardelin J-P, Petit C.** A molecular approach to the pathophysiology of the X chromosome-linked Kallmann's syndrome. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1995;9(3):489-507. DOI: 10.1016/S0950-351X(95)80553-2
204. **Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al.** A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature.* 1991;353(6344):529-36. DOI: 10.1038/353529a0
205. **Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, et al.** The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell.* 1991;67(2):423-35. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90193-3
206. **Pitteloud N, Acierno JS, Meysing A, Eliseenkova AV, Ma J, Ibrahimi OA, et al.** Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(16):6281-6. DOI: 10.1073/pnas.0600962103
207. **Matsumoto S-I, Yamazaki C, Masumoto K-H, Nagano M, Naito M, Soga T, et al.** Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(11):4140-5. DOI: 10.1073/pnas.0508881103
208. **Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, Kottler M-L, et al.** Kallmann Syndrome: Mutations in the Genes Encoding Prokineticin-2 and Prokineticin Receptor-2. *PLoS Genet.* 2006;2(10). DOI: 10.1371/journal.pgen.0020175
209. **Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, et al.** Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest.* 2007;117(2):457-63. DOI: 10.1172/JCI29884
210. **Karges B, Karges W, Mine M, Ludwig L, Kühne R, Milgrom E, et al.** Mutation Ala(171)Thr stabilizes the gonadotropin-releasing hormone receptor in its inactive conformation, causing familial hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1873-9. DOI: 10.1210/jc.2002-020005
211. **Imken L, El Houate B, Chafik A, Nahili H, Boulouiz R, Abidi O, et al.** AZF microdeletions and partial deletions of AZFc region on the Y chromosome in Moroccan men. *Asian J Androl.* 2007;9(5):674-8. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00290.x
212. **Bashamboo A, McElreavey KD.** Male Infertility. 20 avril 2012. DOI: 10.5772/1478
213. **Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, et al.** Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(8):739-48. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.8.739
214. **Zenteno JC, López M, Vera C, Méndez JP, Kofman-Alfaro S.** Two SRY -negative XX male brothers without genital ambiguity. *Human Genetics.* 1997;100(5-6):606-10. DOI: 10.1007/s004390050561

215. **Baïzri H.** Diagnostic et prise en charge du syndrome 46, XX male : À propos d'un cas. *Research fr* [En ligne]. 2015 [cité le 13 mars 2020]; Disponible: /fr/Diagnosis-and-management-of-a-case-of-XX-male-syndrome.html
216. **Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z.** CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2012;27(1):25-35. DOI: 10.1093/humrep/der377
217. **O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A.** The genetic causes of male factor infertility: A review. *Fertility and Sterility*. 2010;93(1):1-12. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.045
218. **Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY.** Genetic Investigations of CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens, Uterus, and Vagina as a Cause of Infertility. *Journal of Andrology*. 2008;29(5):506-13. DOI: 10.2164/jandrol.108.005074
219. **Hamada A, Esteves S, Agarwal A.** A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):39-60. DOI: 10.6061/clinics/2013(Sup01)06
220. **Lopes-Pacheco M.** CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275
221. **Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al.** Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):51-65. DOI: 10.1038/ejhg.2008.136
222. **Patat O, Pagin A, Siegfried A, Mitchell V, Chassaing N, Faguer S, et al.** Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 Gene ADGRG2 Cause an X-Linked Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;99(2):437-42. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.012
223. **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(5):661-5. DOI: 10.1038/ng2027
224. **El Kerch F, Lamzouri A, Laarabi FZ, Zahi M, Ben Amar B, Sefiani A.** Confirmation de la forte prévalence au Maroc de la mutation homozygote c.144delC du gène aurora kinase C (AURKC) dans les tératozoospermies avec spermatozoïdes macrocéphales. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2011;40(4):329-33. DOI: 10.1016/j.jgyn.2010.09.003
225. **Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, et al.** Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1829-33. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8376

226. **Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL.** A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet.* 1999;22(2):125-6. DOI: 10.1038/9629
227. **Allali S, Muller J-B, Brauner R, Lourenço D, Boudjenah R, Karageorgou V, et al.** Mutation analysis of NR5A1 encoding steroidogenic factor 1 in 77 patients with 46, XY disorders of sex development (DSD) including hypospadias. *PLoS ONE.* 2011;6(10):e24117. DOI: 10.1371/journal.pone.0024117
228. **Köhler B, Lin L, Mazen I, Cetindag C, Biebermann H, Akkurt I, et al.** The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):237-42. DOI: 10.1530/EJE-09-0067
229. **Philibert P, Zenaty D, Lin L, Soskin S, Audran F, Léger J, et al.** Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3255-61. DOI: 10.1093/humrep/dem278
230. **Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, et al.** Mutations in *NR5A1* Associated with Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(12):1200-10. DOI: 10.1056/NEJMoa0806228
231. **Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenço D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D, et al.** Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. *Am J Hum Genet.* 2010;87(4):505-12. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.09.009
232. **Mello MP de, França ES de S, Fabbri HC, Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G.** Multifunctional role of steroidogenic factor 1 and disorders of sex development. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8):607-12. DOI: 10.1590/S0004-27302011000800015
233. **Morris JM.** The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol.* 1953;65(6):1192-211. DOI: 10.1016/0002-9378(53)90359-7
234. **Brown TR.** Human androgen insensitivity syndrome. *J Androl.* 1995;16(4):299-303.
235. **Gottlieb B, Trifiro MA.** Androgen Insensitivity Syndrome. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., directeurs. *GeneReviews®.* [En ligne]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité le 29 juin 2020]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/>
236. **Patterson MN, McPhaul MJ, Hughes IA.** Androgen insensitivity syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994;8(2):379-404. DOI: 10.1016/s0950-351x(05)80258-7
237. **Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS.** Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16(3):271-321. DOI: 10.1210/edrv-16-3-271

238. **Sultan C, Lumbroso S, Poujol N, Belon C, Boudon C, Lobaccaro JM.** Mutations of androgen receptor gene in androgen insensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;46(5):519-30. DOI: 10.1016/0960-0760(93)90178-y
239. **Aiman J, Griffin JE, Gazak JM, Wilson JD, MacDonald PC.** Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. *N Engl J Med.* 1979;300(5):223-7. DOI: 10.1056/NEJM197902013000503
240. Infertilité masculine idiopathique et récepteur aux androgènes. 2018 [cité le 29 juin 2020]; Disponible: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/infertilite-masculine-idiopathique-et-recepteur-aux-androgenes>
241. **Akin JW, Behzadian A, Tho SP, McDonough PG.** Evidence for a partial deletion in the androgen receptor gene in a phenotypic male with azoospermia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6 Pt 1):1891-4. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90052-s
242. **Yong EL, Ng SC, Roy AC, Yun G, Ratnam SS.** Pregnancy after hormonal correction of severe spermatogenic defect due to mutation in androgen receptor gene. *Lancet.* 1994;344(8925):826-7.
243. **Tsukada T, Inoue M, Tachibana S, Nakai Y, Takebe H.** An androgen receptor mutation causing androgen resistance in undervirilized male syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):1202-7. DOI: 10.1210/jcem.79.4.7962294
244. **Wang Q, Ghadessy FJ, Trounson A, de Kretser D, McLachlan R, Ng S C, et al.** Azoospermia Associated with a Mutation in the Ligand-Binding Domain of an Androgen Receptor Displaying Normal Ligand Binding, but Defective Trans-Activation. *J Clin Endocrinol Metab.* Oxford Academic; 1998;83(12):4303-9. DOI: 10.1210/jcem.83.12.5358
245. **Knoke I, Jakubiczka S, Lehnert H, Wieacker P.** A new point mutation of the androgen receptor gene in a patient with partial androgen resistance and severe oligozoospermia. *Andrologia.* 1999;31(4):199-201. DOI: 10.1046/j.1439-0272.1999.00278.x
246. ResearchGate [En ligne]. (PDF) Mild androgen insensitivity and male infertility: substitution in the ligand-binding domain of the androgen receptor that impairs transactivation but not androgen binding [cité le 29 juin 2020]. Disponible: [https://www.researchgate.net/publication/337215673\\_Mild\\_androgen\\_insensitivity\\_and\\_male\\_infertility\\_substitution\\_in\\_the\\_ligand-binding\\_domain\\_of\\_the\\_androgen\\_receptor\\_that\\_impairs\\_transactivation\\_but\\_not\\_androgen\\_binding](https://www.researchgate.net/publication/337215673_Mild_androgen_insensitivity_and_male_infertility_substitution_in_the_ligand-binding_domain_of_the_androgen_receptor_that_impairs_transactivation_but_not_androgen_binding)
247. **Aiman J, Griffin JE.** The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(4):725-32. DOI: 10.1210/jcem-54-4-725
248. **La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH.** Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991;352(6330):77-9. DOI: 10.1038/352077a0

249. **Arbizu T, Santamaría J, Gomez JM, Quílez A, Serra JP.** A family with adult spinal and bulbar muscular atrophy, X-linked inheritance and associated testicular failure. *J Neurol Sci.* 1983;59(3):371-82. DOI: 10.1016/0022-510x(83)90022-9
250. **MacLean HE, Choi WT, Rekaris G, Warne GL, Zajac JD.** Abnormal androgen receptor binding affinity in subjects with Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy). *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):508-16. DOI: 10.1210/jcem.80.2.7852512
251. **Sobue G, Doyu M, Morishima T, Mukai E, Yasuda T, Kachi T, et al.** Aberrant androgen action and increased size of tandem CAG repeat in androgen receptor gene in X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. *J Neurol Sci.* 1994;121(2):167-71. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90347-6
252. **Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL.** Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3777-82. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4385
253. **Lim HN, Chen H, McBride S, Dunning AM, Nixon RM, Hughes IA, et al.** Longer polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with moderate to severe undermasculinized genitalia in XY males. *Hum Mol Genet.* 2000;9(5):829-34. DOI: 10.1093/hmg/9.5.829
254. **Vayena E, Rowe PJ, Peterson HB.** Assisted reproductive technology in developing countries: why should we care? *Fertility and Sterility.* 2002;78(1):13-5. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)03177-1
255. **Leridon H.** Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1548-53. DOI: 10.1093/humrep/deh304
256. **Belaisch-Allart J, Buxeraud J.** Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. *Actualités Pharmaceutiques.* 2017;56(570):29-36. DOI: 10.1016/j.actpha.2017.09.007
257. **Barberet J, Boucret L, Fauque P, May-Panloup P.** Assistance médicale à la procréation : techniques actuelles et nouveaux horizons. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2018;2018(504):43-51. DOI: 10.1016/S1773-035X(18)30212-0
258. **Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J.** Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2000;355(9197):13-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04002-7
259. **Tanahatloe SJ, McDonnell J, Goverde AJ, Hompes PG, Lambalk CB.** Total fertilization failure and idiopathic subfertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:3. DOI: 10.1186/1477-7827-7-3
260. **Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C.** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility

- should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril.* 2001;75(1):88-91. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01641-1
261. **Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG.** Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;267(4):177-88. DOI: 10.1007/s00404-002-0300-0
262. **Amar-Hoffet A, Hédon B, Belaisch-Allart J.** Place des techniques d'assistance médicale à la procréation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2010;39(8):S88-99. DOI: 10.1016/S0368-2315(10)70034-X
263. **Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z.** Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod.* 2002;17(3):570-5. DOI: 10.1093/humrep/17.3.570
264. **Sadeghi-Nejad H, Farrokhi F.** Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications, and future directions. Part II: Y chromosome microdeletions. *Urol J.* 2007;4(4):192-206.
265. **Maduro MR, Lamb DJ.** Understanding new genetics of male infertility. *J Urol.* 2002;168(5):2197-205. DOI: 10.1097/07.ju.0000023290.61978.b2
266. **McLachlan RI, Mallidis C, Ma K, Bhasin S, de Kretser DM.** Genetic disorders and spermatogenesis. *Reprod Fertil Dev.* 1998;10(1):97-104. DOI: 10.1071/r98029
267. **Handyside AH, Delhanty JD.** Preimplantation genetic diagnosis: strategies and surprises. *Trends Genet.* 1997;13(7):270-5. DOI: 10.1016/s0168-9525(97)01166-9
268. **Stuhrmann M, Dörk T.** CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia.* 2000;32(2):71-83. DOI: 10.1046/j.1439-0272.2000.00327.x
269. **Delbaere A, Englert Y.** Syndrome de Turner et don d'ovocytes☆ Turner's syndrome and oocyte donation. 2002;9.
270. **Hovatta O.** Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med.* 1999;31(2):106-10.
271. **Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al.** Pregnancy in patients with Turner's syndrome: Six new cases and review of literature. *Gynecological Endocrinology.* 1998;12(2):83-7. DOI: 10.3109/09513599809024955
272. **Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O.** Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Human Reproduction.* 1999;14(2):532-5. DOI: 10.1093/humrep/14.2.532
273. **Heraud M-H, Grenier N, Cabry R, Lourdel E, Sanguinet P, Brasseur F, et al.** Prise en charge en induction de l'ovulation d'un cas de syndrome de Kallmann-De Morsier. Réflexions sur le rôle de la LH. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2007;35(6):548-55. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2007.03.011

274. **Young J.** Hypogonadisme hypogonadotrophique congénital: procréation, grossesses et descendance. Dans: Caron P, directeur. Pathologie hypophysaire et grossesse. Paris: Springer; 2007. DOI: 10.1007/978-2-287-35572-1\_11
275. **Lejeune H, Brosse A, Plotton I.** Fertilité dans le syndrome de Klinefelter. La Presse Médicale. 2014;43(2):162-70. DOI: 10.1016/j.lpm.2013.12.002
276. **Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E.** Klinefelter's syndrome. The Lancet. Elsevier; 2004;364(9430):273-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6
277. **Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al.** Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 1995;10(6):1457-60. DOI: 10.1093/humrep/10.6.1457
278. **Ryan NAJ, Akbar S.** A case report of an incidental finding of a 46,XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility workup with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance. Fertil Steril. 2013;99(5):1273-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.040
279. **Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, Dadoune JP, Fellous M.** Infertilité masculine: des anomalies moléculaires aux possibilités thérapeutiques. Male infertility: molecular pathologies and new therapeutic approaches. Masson, Paris; 2000; DOI: 10.4267/10608/1648
280. **Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven K, Montag M, Schartmann B, Schubert R, et al.** Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1999;14(9):2257-63. DOI: 10.1093/humrep/14.9.2257
281. **Giltay JC, Kastrop PM, Tuerlings JH, Kremer JA, Tiemessen CH, Gerssen-Schoorl KB, et al.** Subfertile men with constitutive chromosome abnormalities do not necessarily refrain from intracytoplasmic sperm injection treatment: a follow-up study on 75 Dutch patients. Hum Reprod. 1999;14(2):318-20. DOI: 10.1093/humrep/14.2.318
282. **Harbuz R, Zouari R, Dieterich K, Nikas Y, Lunardi J, Hennebicq S, et al.** Rôle d'aurora kinase C (AURKC) dans la reproduction humaine. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2009;37(6):546-51. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2009.04.002
283. **Ray P-F.** Causes masculines des échecs prévisibles en fécondation in vitro (FIV) avec injection spermatique intracytoplasmique (ICSI). Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2010;38(2):114-8. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2009.12.007
284. **Guichaoua M-R, Mercier G, Geoffroy-Siraudin C, Paulmyer-Lacroix O, Lanteaume A, Metzler-Guillemain C, et al.** Les spermatozoïdes macrocéphales. Quels risques pour la fonction de reproduction? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2009;37(9):703-11. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2009.05.011
285. **Achard V, Guichaoua M-R.** Syndrome des spermatozoïdes macrocéphales polyflagelles et Assistance Médicale à la Procréation. Androl. 2005;15(2):185-8. DOI: 10.1007/BF03035152

286. **Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG.** International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12. DOI: 10.1093/humrep/dem046
287. **Belmokhtar R.** LES ANOMALIES GONOSOMIQUES : CAS DE STÉRILITÉ. Algérie: Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers Département d'Écologie et Environnement; 2004.
288. **Thonneau A, Patureau J, Moyse C, Tallec A, Ferial M-L, Spira A.** Enquête multicentrique sur l'infécondité en France. Institut national d'études démographiques, Paris; 1991.
289. **Sybert VP.** Turner's Syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 2004;12.
290. **Goswami D, Conway GS.** Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update.* 2005;11(4):391-410. DOI: 10.1093/humupd/dmi012
291. **Siffroi JP, Chantot-Bastarud S, Ravel C.** Origines géniques et chromosomiques des anomalies de la spermatogenèse : aspects cliniques et rapports avec les modèles animaux. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2003;31(6):504-15. DOI: 10.1016/S1297-9589(03)00133-4
292. **Bah OR, Diallo AB, Diallo A, Guirassy S, Bah I, Barry M, et al.** Infertilité masculine: Fréquence et aspects étiologiques au service d'Urologie-Andrologie du CHU de Conakry. *Androl.* 2007;17(3):241-5. DOI: 10.1007/BF03040734
293. **Sakande J, Kabre E, Ekue-Ligan A, Ouedraogo H, Sawadogo M.** Relation entre les anomalies du spermogramme et les constituants biochimiques du liquide séminal de sujets consultant pour hypofertilité masculine à Ouagadougou. *Int J Bio Chem Sci.* 2012;6(3):1167-78. DOI: 10.4314/ijbcs.v6i3.22
294. **Jaballah N.** Infertilité masculine en Tunisie: A propos de 373 cas. *Andrologia.* 2009;19(S1):242-6. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1987.tb02340.x
295. **Addourouj MI.** Profil cytogénétique de l'infertilité masculine: A propos de 85 cas. Rabat: UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-; 2010.
296. **Rezgoune-Chellat D.** Etude cytogénétique et moléculaire des infertilités masculines. Algérie: Université Constantine 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biologie Animale; 2013.
297. **Pina-Neto JM, Carrara RCV, Bisinella R, Mazzucatto LF, Martins MD, Sartoratto E, et al.** Somatic cytogenetic and azoospermia factor gene microdeletion studies in infertile men. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):555-61. DOI: 10.1590/S0100-879X2006000400017
298. **Benjaafar A.** Infertilité féminine et profil cytogénétique. Rabat: UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-; 2017.
299. **Aboussair N, Cherkaoui S, Natiq A, Hajji S, Sefiani AA.** ASPECTS CYTOGENETIQUES DU SYNDROME DE TURNER A propos de 66 cas. *Médecine du Maghreb.* 2007;(150).

300. **Ramakrishnan V, Kumar SG, Pandiyan R.** Klinefelter syndrome and its association with male infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2014;3(1):77-9. DOI: 10.1016/S2305-0500(14)60006-3
301. **Seshagiri PB.** Molecular insights into the causes of male infertility. *J Biosci*. 2001;26(4):429-35. DOI: 10.1007/BF02704745
302. **Akgul M, Ozkinay F, Ercal D, Cogulu O, Dogan O, Altay B, et al.** Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: Report and review. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(2-3):119-22. DOI: 10.1007/s10815-009-9296-8
303. **Meza-Espinoza JP, Davalos-Rodríguez IP, Rivera-Ramírez H, Perez-Muñoz S, Rivas-Solís F.** CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH AZOOSPERMIA IN WESTERN MEXICO. *Archives of Andrology*. 2006;52(2):87-90. DOI: 10.1080/01485010500315545
304. **Krausz C.** Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(2):271-85. DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.006
305. **Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J.** XX Sex Chromosomes in a Human Male: First Case. *Acta Medica Scandinavica*. 2009;175:25-38. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1964.tb04630.x
306. **Vincent M-C, Daudin M, De MP, Massat G, Mieusset R, Pontonnier F, et al.** Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*. 2002;23(1):18-22; discussion 44-45. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02597.x
307. **Turleau C.** Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):4. DOI: 10.1186/1750-1172-3-4
308. **Galifer RB, Kalfa N, Guibal MP.** Que peut cacher un testicule caché? *Archives de Pédiatrie*. 2004;11(4):350-9. DOI: 10.1016/j.arcped.2003.11.015
309. **Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al.** Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet*. 1995;10(4):383-93. DOI: 10.1038/ng0895-383
310. **Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Reyftmann L, Hedon B, Dechaud H.** Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2009;38:F9-18. DOI: 10.1016/S0368-2315(09)70227-3
311. **Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Oliéric M-F, Claeys C, Devaux A, et al.** Épidémiologie du couple infertile. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2009;38:F3-7. DOI: 10.1016/S0368-2315(09)70226-1
312. **Freour T, Delvigne A, Barrière P.** L'exploration de l'homme du couple infécond. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010;39(8):S45-52. DOI: 10.1016/S0368-2315(10)70030-2





# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك ومرض

و الألم و القلق

و أن أحفظ للناس كرامتهم، و أستتر عورتهم، و أكتم سرهم

و أن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب و

البعيد، للصالح والطالح، والصديق و العدو

و أن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه

أن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر و التقوى

و أن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي و علانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله و رسوله و المؤمنين

والله على ما أقول شهيد



## العقم الوراثي : تجربة قسم الوراثة التابع للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/07/10

من طرف

الانسة **لبنى سفيان**

المزودة في 18 ابريل 1992 بالفقيه بن صالح

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: عقم ذكوري- عقم انثوي - علم الوراثة - الخريطة الصبغية - الخلل الصبغي -  
الطفرات الوراثية

الرئيس

**ح .اسموكي**

السيد

استاذ في طب النساء و التوليد

المشرف

**ن. ابوساير**

السيدة

أستاذة في الطب الوراثي

**ز .الدحامي**

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

**ه .بايزري**

السيد

استاذ في طب امراض الغدد و السكري

الحكام