

ANNEE: 2010

THESE N°: 166

**PROFIL CYTOGENETIQUE DE L'INFERTILITE MASCULINE
A PROPOS DE 85 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Mohamed Ilyass ADDOUROUJ

*Né le 15 Septembre 1984 à Chefchaouen
Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: L'infertilité chez l'homme – Spermogramme – Les causes chromosomiques –
Les causes géniques – Le caryotype.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie Clinique

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

Mr. A. CHRAIBI

Professeur d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition

Mr. Kh. EL KHADER

Professeur d'Urologie

Mr. R. BERRADA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

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

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

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

Février Mars et Novembre 1978

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

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

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

Mai et Novembre 1982

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

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

Novembre 1983

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

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

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

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

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

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

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

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

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

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

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

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

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

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

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

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

Pneumo-phtisiologie

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

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

Novembre 2000

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

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

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

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

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

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

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

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

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

Janvier 2004

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

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

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

393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

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

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

Avril 2006

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

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

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

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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

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

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

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

M ma très chère mère

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

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

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

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

Je t'aime



A

mon très cher père

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

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

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



A ma chère sœur Asmae et son marie
Je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur et de prospérité.



A ma belle sœur ihssane et son marie
Que dieu vous offrirais la joie la santé et le bonheur



A ma très chère sœur hasnae
**Je vous souhaite le succès aussi bien dans ta vie professionnelle que
familiale.**

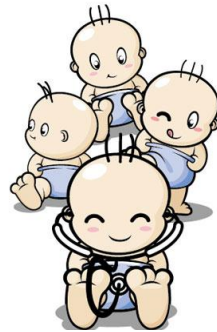


A la mémoire de mes grands parents
maternels et paternels
ET
A toute la famille ADDOUROU

A ma chère copine

**Je te remercie de tout mon cœur de tout ce que tu as fait pour moi.
Je t'aime et je t'aimerai pour toujours**

A tout petit portant le prénom Med
Ilyass



A mes amis d'enfance



A mes chères amis et collègues

Les internes de CHU de -RABAT-

A tout mes amis et collègues de la
faculté de médecine
de -RABAT-



DU FOND DU CŒURMERCI

Remerciements

*To notre maitre et président de jury
Do professeur CHABRAOUI LAYACHI
Chef de service de laboratoire de biochimie
Hôpital IBN SINA -RABAT-
Professeur de biochimie clinique*

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

Votre compétence et vos qualités humaines suscitent ma grande admiration.

Puisse ce travail être l'expression de ma gratitude et de mon respect

*A notre maître et rapporteur de thèse
Mr le professeur CHOUMAI OUMAR
Chef de département de la cytogénétique
Faculté de médecine et de pharmacie de -RABAT-
Professeur d'histologie embryologie*

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

Vous avez eu l'amabilité et l'obligeance de consacrer a notre travail un peu de votre temps précieux.

Je vous dois une reconnaissance particulière.

*À notre maître et juge de thèse
Mr CHRAÏBI ABDELMAJID
Chef de service d'endocrinologie diabétologie et nutrition
Hôpital IBN SINA -RABAT-
Professeur d'endocrinologie*

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

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

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

*TS notre maitre et juge de thèse
Mr ELKHADER KHALID
Professeur d'urologie
Hôpital IBN SINA -RABAT-*

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faite en acceptant de juger ce travail.

Votre compétence fait de vous une référence reconnue dans votre domaine.

Veillez trouver dans ce travail ; aussi modeste qu'il soit ; l'expression de mes sincères respects.

À *notre maître et juge de thèse*
Mr BERRADA RACHID
Chef de service par intérim des urgences gynéco-
obstétricales
Professeur de gynécologie obstétrique
Maternité Suissi –RABAT-

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons eu l'honneur et le plaisir d'effectuer notre stage en gynécologie obstétrique au sein de votre service .nous avons alors touché de près vos qualités professionnelles mais surtout humaines.

Vous avez été pour nous l'exemple à suivre tant dans votre rigueur et votre compétence que dans votre bienveillance envers vos patients et vos étudiants.

Nous vous prions Monsieur d'accepter nos remerciements.

SOMMAIRE

Première partie : Généralités

Introduction	2
Définitions et rappels	4
I. Définitions	4
1. Infertilité :	4
2. Stérilité :	5
3. Fécondité :	5
4. Fécondabilité :	5
II. Rappels	7
1. Rappel anatomo-physiologique	7
a. L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire	7
b. La spermatogénèse :	8
c. Les voies génitales :	8
I. Les anomalies chromosomiques de nombre	9
1. Anomalies chromosomiques de nombre homogènes	9
a. Aberrations de nombre homogènes par non-disjonction méiotique :	9
b. Aberrations de nombre homogènes par anomalies de la fécondation	12
2. Anomalies chromosomiques de nombre en mosaïques	13
II. Les anomalies chromosomiques de structure	14
1. Aberrations chromosomiques structurales équilibrées	14
a. Les inversions (inv)	15
b. Les translocations	16
2. Aberrations chromosomiques structurales déséquilibrées :	20
a. Les délétions (del)	20
b. Les chromosomes en anneau (r)	22
c. Les isochromosomes (i)	22
d. Les duplications (dup)	23

e.	Les chromosomes dicentriques (dic).....	24
f.	Les petits chromosomes surnuméraires ou marqueurs (Mar).....	24
g.	Les sites fragiles (fra).....	24
h.	Les remaniements complexes.....	24
Infertilité masculine	25
I.	Facteurs de risque de l'infertilité masculine	25
1.	L 'âge	25
2.	L'obésité :	25
3.	La malnutrition.....	26
4.	Les habitudes toxiques	26
5.	Médicaments	27
6.	Les antécédents d'infertilité dans la famille :	27
7.	L'exposition aux pesticides.....	27
8.	Métiers à risque	28
II.	Conduite à tenir pratique devant une infertilité masculine	28
1.	Objectifs de l'évaluation de l'homme infertile	28
2.	Évaluation initiale nécessaire chez tous les patients	29
a.	L'interrogatoire doit être systématique et doit rechercher :	29
b.	Examen physique	30
c.	Spermogramme	31
3.	Autres tests de l'évaluation de l'homme infertile	33
a.	Évaluation endocrinienne.....	34
b.	L'analyse postéjaculatoire des urines.....	35
c.	Échographie des voies génitales.....	36
d.	Examens spécialisés du sperme et des spermatozoïdes	37
e.	Études génétiques.....	38
f.	Explorations invasives : biopsie testiculaire diagnostique et déférentographie..	41
III.	Principales étiologies.....	42
1.	Introduction :	42
2.	Classification :	42

a.	Les infertilités obstructives :	42
b.	Les troubles de la spermatogenèse :	43
c.	Les troubles de l'éjaculation	47
d.	Les causes génétiques :	48

Deuxième partie: Etude rétrospective

Matériels et méthodes	51
I. Échantillon d'hommes infertiles :	51
II. Méthodes :	52
Résultats	54
I. Récapitulatif des observations cliniques et résultats du caryotype	54
II. Le pourcentage des caryotypes anormaux :	57
III. Les principales anomalies chromosomiques recensées :	58
IV. Anomalies gonosomiques et autosomiques :	60
1. Les anomalies gonosomiques :	60
2. Les anomalies autosomiques	60
V. Anomalies de nombre et de structure :	61
1. Les anomalies de nombre	61
2. Les anomalies de structures	61
VI. Anomalies chromosomiques et tableaux cliniques :	62
VII. Le syndrome de Klinefelter : homogène et mosaïque	64

Troisième partie: Discussion et commentaire

Infertilité masculine d'origine chromosomique	68
I. Introduction :	68
II. Anomalies gonosomiques	71
1. Les anomalies de nombre :	71
a. Le syndrome de Klinefelter (47,XXY)	71
b. Le Syndrome 47, XYY	81
c. Autres anomalies de nombre des gonosomes :	82
d. Cas particuliers	83
2. Les anomalies de structure :	89
a. Les anomalies structurales du chromosome Y :	89
III. Anomalies intéressant les gonosomes et les autosomes	96
1. Les translocations X- autosomes	96
2. Les translocations Y- autosomes	96
IV. Les anomalies des autosomes	97
1. Les translocations :	97
a. Translocation robertsonienne	97
b. Les translocations réciproques :	98
2. Les inversions autosomiques	102
3. Les marqueurs chromosomiques surnuméraires et les chromosomes en anneau... ..	103
L'infertilité masculine d'origine génique	104
I. Introduction	104
II. Hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire	105
1. Anomalies hypothalamiques	105
a. Syndrome de kallman :	105
b. Hypoplasie congénitale surrénalienne ou HCS :	106
c. Syndrome de Prader willi:	107
d. Mutation du gène de la leptine et de son récepteur :	108

2.	Anomalies hypophysaires :	108
a.	Pan-hypopituitarisme congénital	108
b.	Déficit isolé en FSH	109
c.	Mutations du gène du récepteur à la GnRH :	110
3.	Troubles des hormones stéroïdiennes :	112
III.	Les azoospermies obstructives (excrétoires) :	113
1.	Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents	113
a.	L'intérêt de l'étude moléculaire complète du gène CFTR :	113
b.	Génotypes CFTR :	114
2.	Syndrome de Young :	117
IV.	Les autres causes géniques :	117
1.	Syndrome de Noonan :	117
2.	La drépanocytose :	119
3.	Bêta thalassémie	119
4.	Hémochromatose héréditaire :	121
5.	Infertilité liée à un dysfonctionnement mitochondrial :	121
	Intérêt et limites de caryotype	123
	Possibilités thérapeutiques	126
I.	Les techniques d'aide médicale à la procréation (AMP) :	127
1.	Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI)	128
a.	Technique :	128
b.	Indications de l'ICSI :	129
2.	Les techniques de prélèvement (les spermatozoïdes)	129
3.	L'insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD) :	130
II.	Risques associés à AMP:	131
1.	Les malformations :	131
2.	Transmission de l'infertilité	131
3.	Autres risques	131
III.	Ethique et procréation médicalement assistée(PMA)	133

Conseil génétique	134
I. Les anomalies chromosomiques :	134
1. Le syndrome de Klinefelter :.....	134
2. Les translocations équilibrées :	135
a. Les translocations Robertsoniennes :	135
b. Les translocations réciproques :	135
c. Inversion péricentrique.....	136
3. Les anomalies du chromosome Y :	136
II. Maladie mendélienne et infécondité masculine :	136
Conclusion	138
Résumés	141
Bibliographie	145

Généralités

Introduction

Dans toutes les sociétés, la stérilité a toujours été mal vécue. Par ignorance, la femme était pratiquement seule incriminée, particulièrement dans le contexte marocain. Cela engendrait des conflits dramatiques d'autant plus que l'adoption avec transmission du nom patrimonial n'est pas admise. Ce type de situation se soldait parfois par un divorce!...

Mais grâce aux progrès de la médecine permettant de lever certains obstacles organiques ou de corriger des désordres hormonaux, il est désormais parfaitement possible de résoudre de nombreux cas par la technique moderne de procréation médicalement assistée.

Cependant, parmi les stérilités et infertilités demeurées encore difficiles à surmonter, il y a les causes génétiques. Celles-ci font actuellement l'objet de recherches intenses à travers le monde. Naturellement, parmi les stérilités et infertilités de cause génétique, on distingue l'infertilité d'origine chromosomique. Cette dernière peut s'exprimer de plusieurs manières. Elle est source de l'échec de la reproduction dans un nombre de cas non négligeable.

Le but de notre travail est de cerner les catégories d'individus qui constituent la population des infertilités d'origine chromosomique. Nous retiendrons deux catégories seulement parmi les trois définies par Guichaoua1.

- Les individus chez lesquels l'anomalie chromosomique a une action spécifique sur la gonade ou sur le développement de la gamétogenèse. Dans ce cas, seule la capacité de produire des gamètes en quantité nécessaire à une fécondation est affectée.

- Les individus aptes à une fécondation mais dont la qualité du conceptus peut être altérée entraînant leur impossibilité à se reproduire.

Autrement dit, nous étudierons uniquement les anomalies chromosomiques en rapport avec l'arrêt du développement des gamètes ou la formation des gamètes déséquilibrés.

Malgré la modeste expérience du laboratoire de Cytogénétique de la Faculté de médecine de Rabat, nous avons colligé des observations personnelles intéressantes, parfois inédites que nous n'avons pas manqué de rapporter dans le cadre de ce travail afin de souligner l'importance des sciences fondamentales en général et des sciences morphologiques en particulier.

Définitions et rappels

I. Définitions

Dans le domaine de la reproduction. La terminologie reste une source constante de difficulté et d'incompréhension. Chaque praticien utilise et justifie par sa pratique ses propres définitions, la traduction du terme «infertility» (en anglais) par «infécondité» (en français) ne fait que majorer la confusion. Parmi toutes les définitions de "l'infertilité masculine" retrouvées, nous avons retenu celle de l'Encyclopédie Médicale et Chirurgicale (EMC) qui se base sur les critères de l'OMS, et intègre deux paramètres importants: la durée de l'infécondité et les anomalies de la formule spermatique.

1. Infertilité :

"Il est traditionnel de considérer qu'une infertilité est déclarée après 24 mois de rapports sexuels normaux, en fréquence et en qualité, à l'intérieur d'un couple vivant régulièrement ensemble.

Il est établi de façon significative que la différence biologique entre population fertile et infertile est liée à certains paramètres spermatiques avec en premier, la morphologie, en deuxième. La mobilité et en dernier la numération des spermatozoïdes par millilitre.

Les limites inférieures reconnues par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont:

- pour la concentration par millilitre: 20 millions/ml de spermatozoïdes; pour la mobilité: 40% de formes mobiles à 1 heure.
- pour les formes normales: 50%.

Ce n'est qu'à partir de 5 millions/ml que la fécondité est significativement réduite.

Le volume de l'éjaculat se situe entre 2 et 6 ml, après 3 jours d'abstinence.

Il existe pour chaque paramètre des coefficients de variabilité chez le même sujet. Par exemple, la concentration varie de - 50 en deçà à + de 200% au-delà d'un chiffre donné. Ces variations sont liées au délai d'abstinence, aux saisons et à l'âge du sujet.

Ces critères sont valables pour évaluer une fertilité du couple in vivo, et ne sont pas à retenir pour les AMP in vitro. Il est possible, dans ce cas-là, d'obtenir une fécondation de l'ovocyte avec un seul spermatozoïde grâce au procédé de micro-injection intracytoplasmique ovocytaire (ICS1 : intra cytoplasmic sperm injection).

La notion de stérilité a changé depuis la possibilité des recueils des spermatozoïdes intratesticulaires et intraépididymaires. En effet, les azoospermies excrétoires sont à ranger dans le cadre des infertilités masculines (43).

2. Stérilité :

On dira qu'un couple est stérile s'il ne peut plus concevoir. Ce terme signifie, stricto sensu, l'incapacité totale et définitive pour un couple de concevoir, son utilisation ne peut donc se justifier qu'à la fin de toute vie reproductive (44).

3. Fécondité :

Sur un plan nosologique, un couple fécond est un couple qui a conçu et un couple infécond est donc un couple qui n'a pas encore conçu. L'infécondité peut être soit primaire, le couple n'ayant jamais eu de grossesse, soit secondaire, c'est à dire après une ou plusieurs grossesses (que celles-ci aient ou non abouti à un enfant) (45).

4. Fécondabilité :

Elle représente la probabilité pour un couple de concevoir au cours d'un cycle menstruel. La fécondabilité est généralement considérée comme constante pour un même couple (du moins dans une période donnée) mais différente entre deux couples.

Cette inégalité des couples quant à leur fécondabilité porte en elle-même un corollaire : les couples qui ont le plus de chances de concevoir conçoivent, en moyenne, plus rapidement que les autres et laissent peu à peu la place aux couples infertiles, dont la proportion augmente ainsi au cours du temps. Ainsi, dans une population où la fécondabilité serait par exemple de 25%, il ne resterait, au bout de deux ans, que 2,9% de couples sans enfant. La fertilité peut être mesurée par l'index de fécondabilité et le délai nécessaire pour concevoir. À partir d'une cohorte fictive de 1000 couples arrêtant la contraception dans le but d'avoir un enfant, on peut modéliser l'évolution de la survenue des grossesses (44 ;46).

Tableau 1: Évolution des conceptions d'un échantillon de fécondabilité moyenne initiale ($p=0,25$) [47].

Cycle	Nombre de couples n'ayant pas conçu	Index de fécondabilité	DNC1 (mois)
0	1 000	0,250	5,7
6	248	0,162	9,1
12	99	0,120	12,6 6
18	50	0,095	16,0
24	29	0,079	19,4
30	18	0,067	22,9
36	12	0,059	26,3
42	9	0,052	29,7
48	6	0,047	33,6
54	5	0,042	36,6
60	4	0,039	40,0
1. Délai nécessaire pour concevoir			

La fécondabilité peut être appréciée avec l'index de fécondabilité (probabilité de conception par cycle) et le délai nécessaire pour concevoir (délai moyen en mois pour commencer une grossesse).

II. Rappels

1. Rappel anatomo-physiologique

a. L'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire

L'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire joue un rôle fondamental dans le processus de la reproduction notamment en assurant la maturation sexuelle lors de la puberté et le contrôle des fonctions endocrine et exocrine des testicules.

L'hypothalamus secrète de façon pulsatile la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone) qui rejoint l'hypophyse antérieure par le système porte. Elle y déclenche la libération de deux gonadotropines : la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone). La LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig testiculaires et régule ainsi la fonction endocrine du testicule. La FSH est responsable de l'initiation et du maintien de la spermatogenèse en agissant sur les cellules de Sertoli testiculaires. Elle régule donc la fonction exocrine testiculaire. Des systèmes de rétrocontrôle négatif agissent sur le système hypothalamo-hypophysaire par le biais de la production de testostérone et d'inhibine par les testicules (Figure 1).

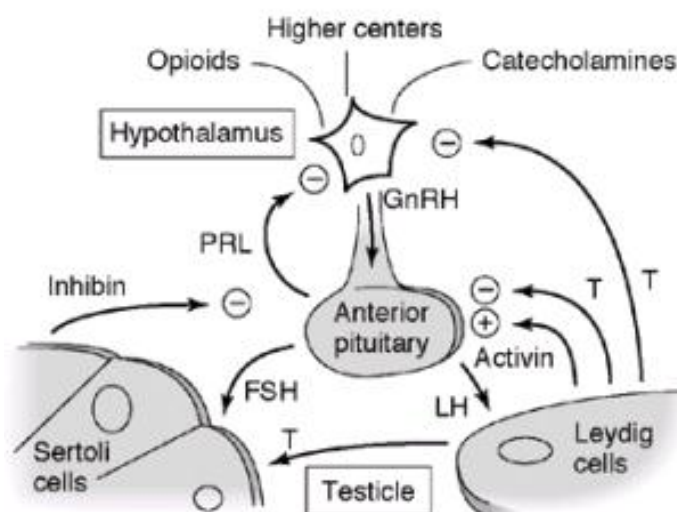


Figure 1. L'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire et les rétrocontrôles. PRL, prolactine; T, testostérone; rétrocontrôle positif; -, rétrocontrôle négatif

b. La spermatogénèse :

La spermatogénèse a lieu dans les tubes séminifères des testicules pubères. La spermatogénèse se divise en deux grandes étapes : la méiose, qui est le passage des spermatogonies diploïdes ($2n$) en spermatocytes II haploïdes (n), et la spermiogénèse, qui est la différenciation de la spermatide en spermatozoïde mûr. Cette maturation est contrôlée par les cellules de Sertoli. Les spermatogonies se divisent pendant toute la vie sexuelle.

Chez l'homme, la méiose dure environ deux semaines et la spermiogénèse trois semaines. Le mauvais fonctionnement d'une de ces étapes peut causer une infertilité.

c. Les voies génitales :

Elles assurent l'acheminement des spermatozoïdes et participant à la composition du sperme, leur rôle est fondamental dans l'acquisition du pouvoir fécondant du sperme.

L'épididyme intervient dans la maturation des gamètes qui se fait graduellement lors du transit épидидymaire. Ce transit dure 15 jours. Les marqueurs biochimiques de l'épididyme sont l'alpha-glucosidase, la carnitine et la glycérophosphorylcholine. Le sperme chemine ensuite dans les canaux déférents puis les canaux éjaculateurs. Les vésicules séminales secrètent le liquide séminal qui forme 50 à 80% du volume du sperme. Ce liquide est riche en prostaglandines et en fructose source d'énergie pour les spermatozoïdes.

La sécrétion prostatique assure quand à elle 15 à 30% du volume du sperme et est riche en zinc, magnésium, acide citrique et phosphatases acides.

Les types d'anomalies chromosomiques

L'infertilité d'origine chromosomique peut avoir comme cause une anomalie du sexe génétique qui se traduira différemment en fonction du moment de sa production par rapport à la fécondation.

Ainsi, des anomalies chromosomiques peuvent survenir lors de la formation des gamètes (durant la méiose), lors de la fécondation, ou lors des premières divisions de l'œuf. On distingue classiquement d'une part les anomalies de nombre résultant d'une anomalie de la fécondation ou d'une mauvaise répartition des chromosomes lors de la division cellulaire ; d'autre part les anomalies de structure, impliquant une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal. Ces anomalies peuvent être homogènes ou en mosaïques et peuvent intéresser les autosomes, les gonosomes ou les deux à la fois (Thompson)².

I. Les anomalies chromosomiques de nombre

Il s'agit d'anomalies de nombre affectant le nombre des chromosomes sans altération associée de leur structure. Elles peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme ou en mosaïque.

1. Anomalies chromosomiques de nombre homogènes

Une anomalie chromosomique est dite homogène si toutes les cellules du tissu examiné portent la même anomalie.

a. Aberrations de nombre homogènes par non-disjonction méiotique :

La longue durée de division méiotique peut expliquer la fréquence élevée de certaines erreurs méiotiques, telle la non-disjonction des chromosomes. Celle-ci est définie comme l'incapacité pour une paire de chromosomes de se séparer de façon normale durant l'une des deux divisions méiotiques, habituellement la première division. On parle d'aneuploïdie. Une non-disjonction est définie par le fait que deux

chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacune dans une cellule fille. Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle.

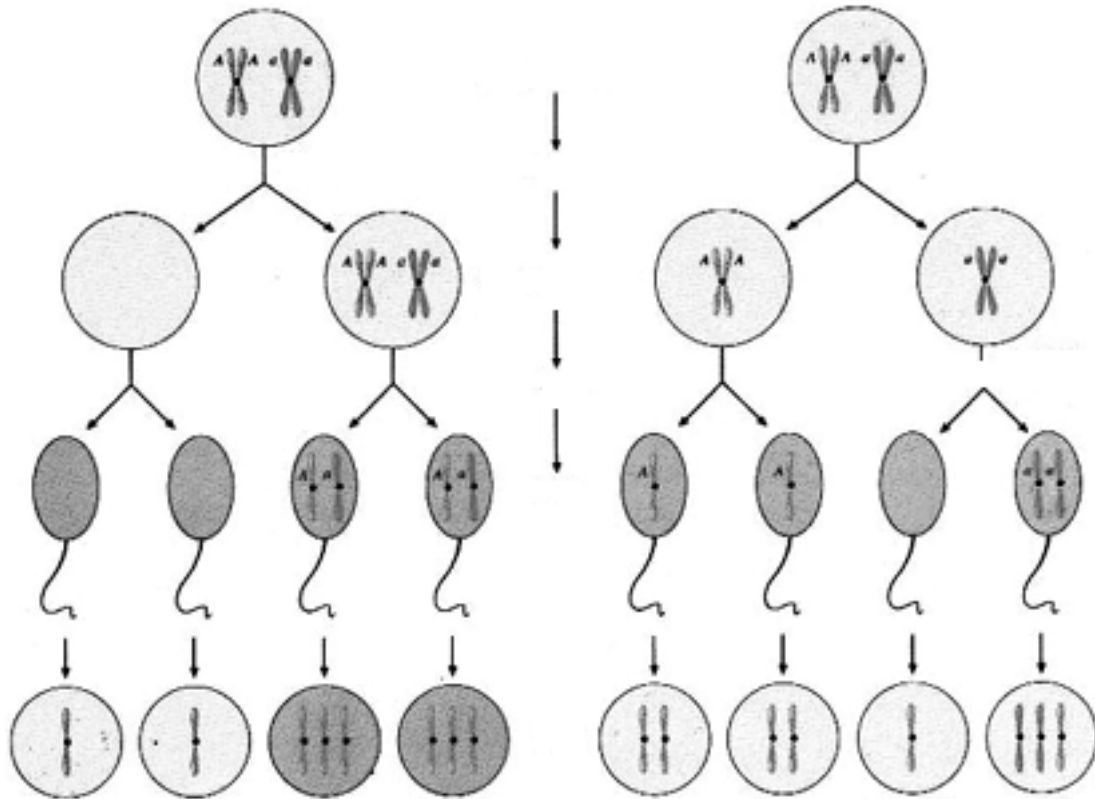


Fig. 2: La non-disjonction méiotique des chromosomes au cours de la première et deuxième division méiotique.

Les conséquences de la non-disjonction au cours de la méiose I et de la méiose II sont différentes. Si l'erreur survient au cours de la méiose I, le gamète avec 24 chromosomes contient les membres paternels et maternels de la paire. Si elle survient durant la méiose II, le gamète avec le chromosome supplémentaire contient deux copies, soit du chromosome paternel, soit du chromosome maternel. Ainsi, les accidents de non-disjonction sont responsables d'aneuploïdie qui est représentée par un ou plusieurs chromosomes en plus ou en moins du jeu chromosomique diploïde normal ($2n$). La non-disjonction peut atteindre aussi bien les autosomes que les

gonosomes. Il s'agit d'un phénomène très fréquent, compensé le plus souvent par l'élimination précoce du conceptus déséquilibré.

- **Anomalies de nombre homogènes des autosomes**

- Anomalies homogènes par excès d'un autosome :

Les gamètes possédant un autosome en excès produisent un zygote trisomique. Celui-ci a 3 exemplaires de l'un des 22 autosomes au lieu de 2, les autres autosomes sont normaux en nombre et en structure. La fréquence des trisomies rencontrées est très variable selon le groupe d'autosomes. De nombreuses trisomies ne sont pas viables et involuent très précocement, ou entraînent des fausses couches spontanées (trisomies 16 par ex). D'autres sont plus ou moins viables : trisomie 21, 13, 18, 8. La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique viable la plus fréquente.

- Anomalies homogènes par défaut d'un autosome :

La monosomie est une seule copie du chromosome au lieu de la paire attendue, les autres paires sont normales en nombre et en structure. Les gamètes nullosomiques produisent des monosomies. Celles-ci pratiquement limitées à la monosomie 21, très rare, bien que produites en nombre théoriquement égal aux trisomies, subissent une élimination précoce plus stricte. Les monosomies autosomiques complètes ne sont pas viables à l'état homogène (observées dans des produits d'avortement spontané).

La nomenclature des anomalies de nombre homogène des autosomes est ainsi représentée : N total, sexe, + ou - placé avant le chromosome surnuméraire ou manquant (ex. 47, XY, +21).

• Anomalies de nombres homogènes des gonosomes

Les aneuploïdies des chromosomes X et Y sont relativement fréquentes.

- Anomalies homogènes par excès d'un gonosome

Les anomalies gonosomiques les plus fréquentes chez les nouveaux-nés sont les polysomies (XXX, XXY et XYY) mais sont relativement rares dans les produits de fausses couches. Ces anomalies sont plus fréquentes que les trisomies autosomiques.

- Anomalies homogènes par défaut d'un gonosome

La monosomie X ou syndrome de Turner (45,X) est la seule forme viable de monosomie gonosomique complète. Elle est relativement rare chez les enfants nouveau-nés, mais elle est l'anomalie la plus fréquente dans les produits de fausses couches.

La survenue de l'XO ne dépend pas de l'âge maternel (mat), le gonosome perdu est fréquemment d'origine paternelle (pat). La formule (45, Y) n'étant jamais observée.

La nomenclature des anomalies de nombre homogène des gonosomes est ainsi représentée : N total, chromosomes sexuels (ex. 47, XXX ; 45, X ; 47, XXY)

b. Aberrations de nombre homogènes par anomalies de la fécondation

C'est une anomalie où il existe plus de deux jeux chromosomiques. Le plus souvent, il s'agit de triploïdie où chaque chromosome est présent en triple exemplaire (3n) ex : 69, XXX 69, XXY ou 69, XYY. Elles constituent, le plus souvent, un facteur de létalité et provoquent en principe un avortement spontané. Le mécanisme des triploïdies est double :

- la diandrie : fécondation d'un ovocyte1 par deux spermatozoïdes.
- la digynie : double fécondation d'un globule polaire et d'un ovocyte (la diandrie est 4 fois plus fréquente que la digynie)

2. Anomalies chromosomiques de nombre en mosaïques

Les mosaïques sont caractérisées par la présence d'au moins deux clones cellulaires à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote du fait d'une erreur lors des premières divisions de l'œuf par anomalie de ségrégation d'un chromosome (non-disjonction mitotique). Ces malségrégations sont particulièrement fréquentes dans les chromosomes sexuels. Les mosaïques ont une composition variable en fonction :

- de la précocité de la (ou des) non-disjonction (s) mitotiques.

45,X/ 47, XXX sans aucune cellule à 46 = événement zygotique.

45,X/ 46, XX/ 47, XXX : événement post-zygotique, d'autant plus tardif que les cellules 46, XX sont plus nombreuses.

- de la pression de sélection à laquelle ces populations cellulaires peuvent réagir de façon différente, *in vivo*, avec avantage d'un clone sur un autre, ou combinaisons chromosomiques létales.

- de la répartition des populations cellulaires au cours de l'embryogenèse. La proportion des différents clones peut varier d'un organe à l'autre. Une mosaïque peut même exister isolément dans un organe (dont la gonade). En effet, le mosaïcisme gonadique provient d'une mutation qui survient à l'étape post zygotique durant le développement embryonnaire. Si la mutation atteint simplement les cellules qui doivent former les gonades, les gamètes portent la mutation et les cellules somatiques des patients sont complètement normales (Bernards)³.

Par ailleurs, un problème additionnel existe puisque les proportions des différents compléments chromosomiques observés dans le tissu analysé (par exemple les lymphocytes en culture) ne reflètent pas nécessairement les proportions présentes dans d'autres tissus.

L'intensité du phénotype dépend du dosage respectif de ces deux populations cellulaires. On observe généralement que les individus porteurs d'une anomalie en mosaïque ont un phénotype moins sévère que quand l'anomalie est pure.

La nomenclature des anomalies chromosomiques de nombre en mosaïque est ainsi représentée : la formule de toute la population avec une / séparant les différents clones cellulaires d'un même sujet (ex. 47, X / 46, XX /47, XXX).

II. Les anomalies chromosomiques de structure

Les anomalies de structure se traduisent par des variations de la longueur des chromosomes, de la position de leur centromère et/ou de la disposition des bandes. Elles résultent de cassures portant sur un ou plusieurs chromosomes non homologues et suivie par un ou plusieurs recollements anormaux intra- ou inter- chromosomiques. Ces anomalies peuvent être classés en fonction de leurs types cytologiques (telles les translocations et les délétions qui sont les plus fréquentes) et de leurs conséquences phénotypiques (anomalie équilibrée ou déséquilibrée). Certains réarrangements sont stables, capables de passer sans changements à travers la division cellulaire, tandis que d'autres sont instables. Pour être stable, un réarrangement chromosomique doit posséder un seul centromère fonctionnel et deux télomères (Therman)⁴.

1. Aberrations chromosomiques structurales équilibrées

Quant l'anomalie de structure est équilibrée, le complément chromosomique possède un contenu normal d'information génétique (sans perte ni gain), ainsi s'explique la normalité du phénotype des sujets porteurs. Ces anomalies peuvent néanmoins entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés et par là une descendance anormale.

a. Les inversions (inv)

Résultent de deux cassures survenues dans des régions différentes d'un même chromosome, suivies d'une rotation de 180° puis d'un recollement du segment intermédiaire.

Elles sont dites péricentriques si l'inversion intéresse la partie centrale de part et d'autre du centromère, la cassure survient alors sur les deux bras du chromosome ou paracentrique si elle intéresse l'un des bras du chromosome. Dans tous les cas, il en résulte une inversion de la séquence des gènes.

Les conséquences des deux types d'inversion sont différentes. En présence d'une inversion, une boucle est formée lors de l'appariement des chromosomes en méiose I (Gardner)⁵. Lorsque l'inversion est paracentrique, les chromosomes recombinants sont acentriques ou dicentriques. Ceci est incompatible avec la naissance d'un enfant vivant, bien qu'il y ait eu de rares exceptions. Donc, le risque pour un porteur d'une inversion paracentrique d'avoir un enfant vivant avec un caryotype anormal est en effet minime.

Une inversion péricentrique au contraire peut conduire à la formation de gamètes déséquilibrés porteurs de duplication et de déficience de segments chromosomiques. Celle-ci est responsable de fausses couches, parfois d'une stérilité chez l'homme.

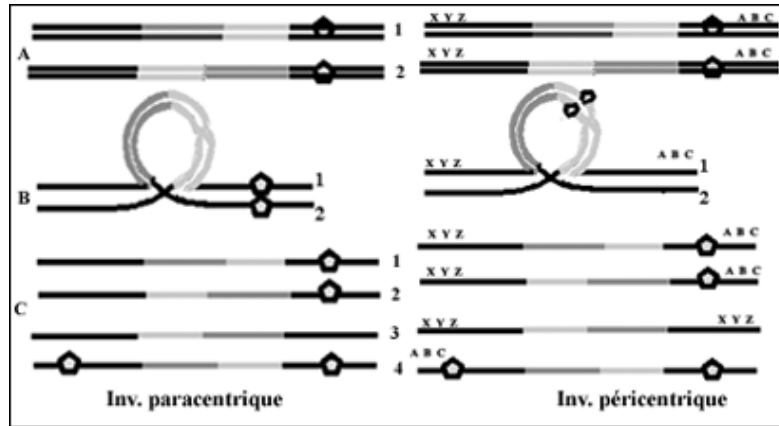


Fig.3 : Inversions chromosomiques

Noté inv, suivi du numéro du chromosome, suivi des points de cassures, ex :inv (9)(p11q13) ; inv (Y).

b. Les translocations

Elles concernent un échange de matériel chromosomique entre deux chromosomes. Ces translocations sont particulièrement fréquentes chez les couples qui ont eu deux ou plusieurs avortements spontanés et chez les hommes stériles que dans la population générale.

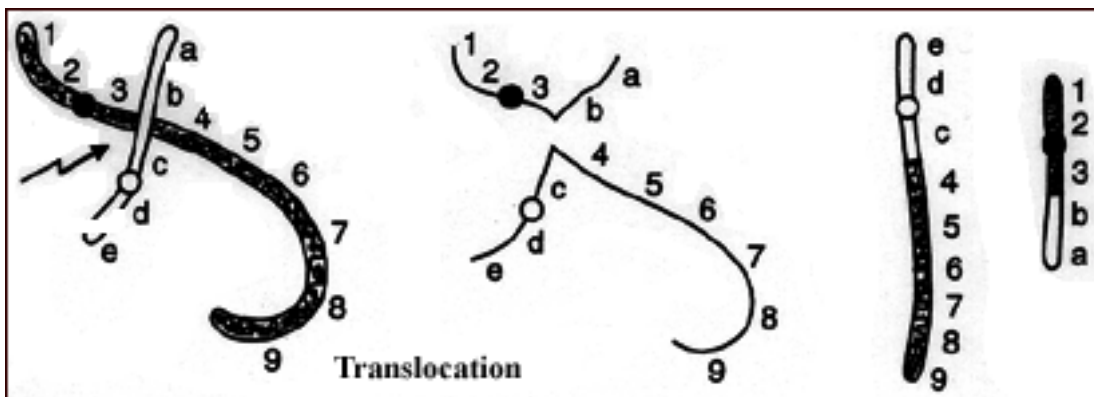


Fig. 4 : Translocation chromosomique.

On décrit deux types de translocations :

- Les translocations robertsoniennes (rob)

Elles impliquent 2 chromosomes acrocentriques qui fusionnent près de la région centromérique avec perte de leurs bras courts. La formule chromosomique qui en résulte comprend 45 chromosomes, deux acrocentriques étant remplacés par un chromosome métacentrique. La perte des bras courts des deux chromosomes acrocentriques est sans retentissement phénotypique pour le sujet porteur. Elles entraînent lors de la méiose, le risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome.

Notés t suivie d'une parenthèse indiquant le numéro de chaque chromosome suivi de la notation q, ex : t (14 ; 21).

- Les translocations réciproques (rcp)

Elles résultent de deux cassures chromosomiques survenues sur deux chromosomes différents puis recollement anormal après un échange réciproque de leurs fragments distaux. Il n'y a pas eu de perte de matériel génique au niveau des cassures, le capital génétique est donc complet mais réparti de façon différente.

Lorsque les chromosomes d'un individu porteur d'une translocation réciproque s'apparient en méiose, une figure en forme de croix est formée.

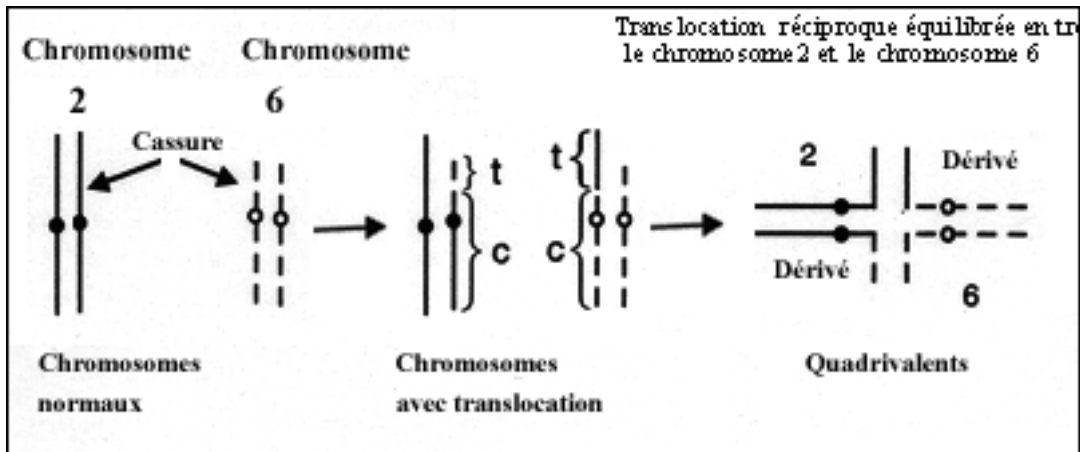


Fig.5 : Translocation réciproque entre le chromosome 2 et le chromosome 6.

On reconnaît trois types de ségrégations méiotiques :

- **La ségrégation alternée, le type habituel de ségrégation 2**

Produit des gamètes équilibrés qui ont soit un complément chromosomique normal, soit les deux chromosomes transloqués.

- **La ségrégation adjacente-1**

Les centromères homologues ségrégent, l'un des deux chromosomes remaniés est transmis avec l'homologue normal de l'autre paire.

- **La ségrégation adjacente-2**

Elle est exceptionnelle.

Les ségrégations adjacentes-1 et adjacentes-2 produisent des gamètes déséquilibrés. Il existe également des complications méiotiques possibles, en particulier le risque de non-disjonction résultant en une ségrégation 3 :1. Ce dernier type est un processus rare qui aboutit à un œuf comptant 45 ou 47 chromosomes. Les deux chromosomes remaniés sont transmis ensembles avec l'un des homologues normaux, ou bien les deux homologues normaux sont transmis avec l'un des

chromosomes remaniés. Tous les chromosomes peuvent être concernés par un tel réarrangement.

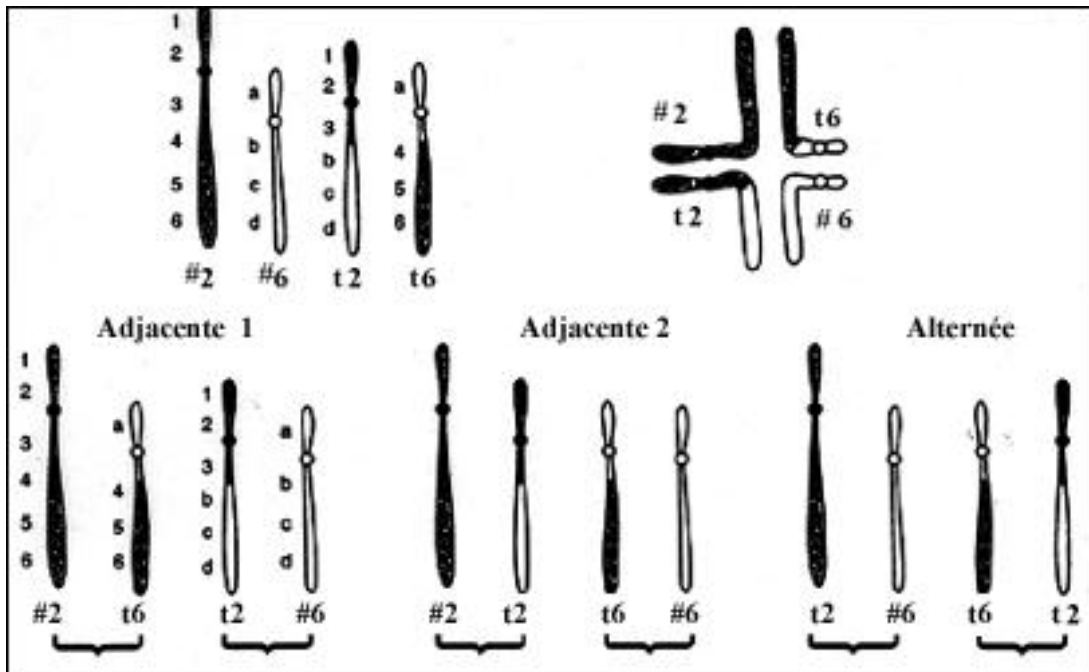


Fig.6 : Translocation réciproque : gamètes attendues lors de la ségrégation méiotique.

L'infertilité pourrait s'expliquer par l'un des deux mécanismes suivants :

- **Production de gamètes génétiquement déséquilibrés**

Ce serait surtout le fait des translocations réciproques, par la suite d'une ségrégation chromosomique en anaphase I, sur le type adjacent ou 3 :1 (Jalbert)6.

- **Altération de la spermatogenèse avec oligospermie ou azoospermie.**

Elle résulterait plutôt d'une translocation robertsonienne. Lorsque les réarrangements se font entre les chromosomes hétérologues lors de la première méiose, il se crée des associations chromosomiques trivalentes avec gamètes déséquilibrés responsables d'anomalies congénitales et d'avortements spontanés (Lamont)7.

- Les translocations par échange de bras entiers

Ces translocations donnent, à la méiose, des gamètes disomiques pour un bras et nullosomique pour l'autre. Les zygotes sont rarement viables. Ce type de translocation s'observe plutôt dans les stérilités ou avortements à répétition.

La translocation est notée t, suivi d'une parenthèse indiquant les numéros des 2 chromosomes impliqués, séparé d'un point-virgule ; une deuxième parenthèse indique les points de cassure sur chacun des 2 chromosomes. Ex : 46,XY, t(3;5) (p14;q34).

- Les insertions (ins)

L'insertion est une translocation non réciproque qui survient lorsqu'un segment perdu par un chromosome est réinséré dans un autre chromosome, soit dans son orientation habituelle soit dans une orientation inversée. Ainsi peuvent se produire des enfants porteurs de duplication ou de délétion pour le segment inséré, de même que des enfants normaux ou porteurs de l'inversion

2. Aberrations chromosomiques structurales déséquilibrées :

Quant une anomalie est déséquilibrée, il y a addition ou perte de l'information génétique. Il en résulte une traduction phénotypique anormale. Ces anomalies déséquilibrées peuvent survenir de novo ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré. Elles comprennent des remaniements intra chromosomiques.

a. Les délétions (del)

Elles sont représentées par la cassure d'un chromosome avec formation d'un segment acentrique plus ou moins grand, qui sera perdu lors des divisions ultérieures. La cassure peut être terminale, résultant d'une seule cassure ou interstitielle, due à deux cassures. Elles sont détectées par les techniques classiques de marquage sinon par cytogénétique moléculaire en cas de microdélétions (Ledbetter)⁸. Les délétions sont produites le plus souvent de novo, mais peuvent survenir également, par un

crossing-over inégal entre des chromosomes homologues mal alignés ou des chromatides sœurs, ou par une ségrégation anormale d'une translocation équilibrée ou d'une inversion. Quant la délétion se produit pendant la gamétogenèse, elle se traduit éventuellement, après fécondation du gamète par une monosomie partielle chez l'embryon. Les conséquences cliniques dépendent de la taille du segment perdu, du nombre et de la fonction des gènes qu'il contient.

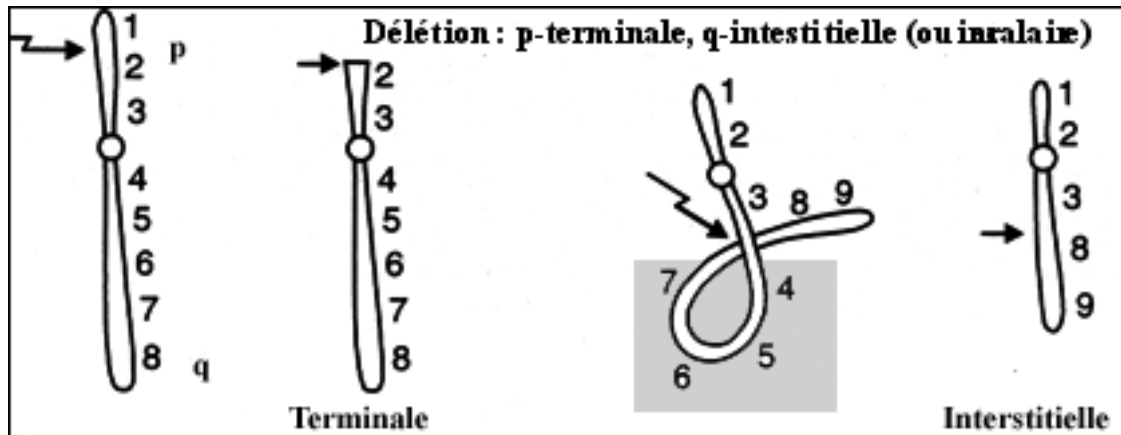


Fig. 7. Délétions chromosomiques

Noté del, suivi du numéro du chromosome dans une première parenthèse, suivi dans une deuxième parenthèse des 2 points de cassure indiquant la région délétée (délétion interstitielle). Dans le cas où la délétion serait terminale, un seul point de cassure est noté (cependant un chromosome ne peut être stable que s'il porte à chaque extrémité un télomère).

Sur un gonosome, une délétion provoque des troubles de la différenciation sexuelle et de la gamétogenèse (sauf pour la partie distale de l'Yq), ex : 46, XX, del (X)(q21-q27).

b. Les chromosomes en anneau (r)

Rares, ils sont dus à une cassure au niveau des deux extrémités d'un chromosome suivie d'une réunion circulaire des segments intermédiaires en anneau avec perte des segments distaux. Phénotypiquement, le retentissement peut être celui d'une délétion, mais aussi d'une duplication.

Noté: r (ring), suivi du numéro du chromosome dans une parenthèse, suivi éventuellement d'une deuxième parenthèse indiquant les points de cassures, ex : chromosome Y en anneau noté 46, X, r(Y).

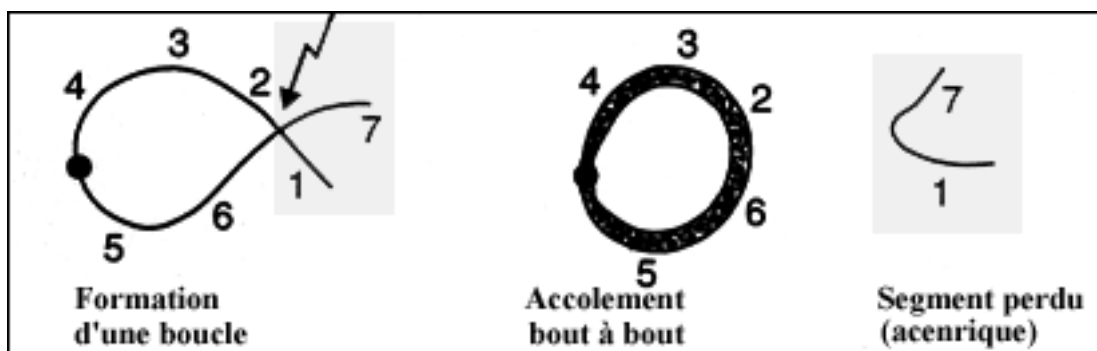


Fig. 8 : Chromosome en anneau

c. Les isochromosomes (i)

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras long ou deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre. Ainsi, dans un isochromosome, un bras chromosomique manque, l'autre est dupliqué. Le sujet est donc partiellement monosomique et partiellement trisomique. Deux mécanismes de formation de l'isochromosome ont été documentés : il peut s'agir soit d'une mauvaise division du centromère en méiose II, soit d'une translocation d'un bras chromosomique sur son chromosome homologue au niveau de sa partie proximale. L'isochromosome le plus fréquent est celui du bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner, noté 46, X, i (Xq).

D'autres isochromosomes peuvent être rencontrés tel l'isochromosome du bras court de l'X noté 46, X, i (Xp), ou l'isochromosome de l'Y noté 46, X, i (Y).

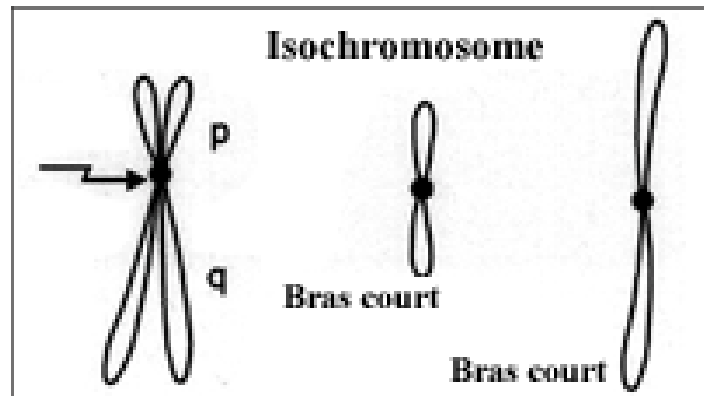


Fig.9 : Isochromosome du bras court (p) et isochromosome du bras long (q).

d. Les duplications (dup)

Il s'agit de dédoublement d'un segment chromosomique ou de quelques paires nucléotidiques. Elles peuvent se produire soit en tandem, dédoublement des bras long ou court d'un chromosome, soit en miroir si le chromosome est entièrement dédoublé. Les duplications d'un fragment de chromosome donnent alors des trisomies partielles. Ce sont des remaniements rares qui peuvent avoir pour origine un crossing-over inégal ou une ségrégation anormale lors de la méiose chez un individu porteur d'une translocation ou d'une inversion. ex. 46, X, dup(Xq22-q23).

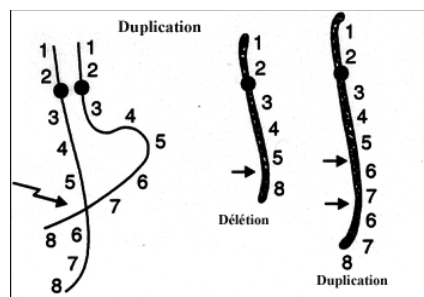


Fig. 10 : Duplication chromosomique

e. Les chromosomes dicentriques (dic)

Ces chromosomes résultent de la fusion de deux segments chromosomiques, chacun possédant un centromère et perte du fragment acentrique. Il en résulte un chromosome avec 2 centromères qui est hautement instable, une cassure peut se produire alors pendant la méiose. C'est un remaniement déséquilibré, particulièrement fréquent en cas de translocation robertsonienne. Si les deux centromères sont proches l'un de l'autre ou si l'un des centromères est inactivé, un dicentrique peut être stable. De tels chromosomes sont parfois appelés "pseudo-dicentriques". Les pseudo-dicentriques les plus fréquents impliquent les chromosomes sexuels ex : chromosome Y dicentrique noté : 46,X,dic (Y), chromosome X dicentrique noté : 46,X,dic (X).

f. Les petits chromosomes surnuméraires ou marqueurs (Mar)

Ce sont des éléments chromosomiques non reconnaissables, fréquemment observés en mosaïque. Il peut s'agir soit d'un élément de taille importante, soit d'un petit élément surnuméraire au caryotype constitutionnel, avec ou sans retentissement phénotypique.ex: 46,XY/45,X0/46,X,+mar.

g. Les sites fragiles (fra)

On observe chez certains individus une zone de fragilité constitutionnelle localisée sur un autosome donné. Un éventuel rôle défavorable lors de la méiose demeure très discuté. C'est, en effet, souvent chez des couples ayant eu des troubles de la reproduction que l'on observe les zones de fragilité (Sutherland)⁹.

h. Les remaniements complexes

On peut rencontrer des remaniements impliquant plus de 2 chromosomes et/ou plus de 3 points de cassures et réalisant des figures diverses. Ces remaniements sont mis en évidence grâce aux techniques de marquage.

Infertilité masculine

I. 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. 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 [4]. 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 [72].

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'index de masse corporelle dépasse 30 [73].

3. La malnutrition

L'hypofertilité, l'hypogonadisme, la régression des caractères sexuelles 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 coeliaque. 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 [74].

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 forme et réduire la mobilité des spermatozoïdes. Une étude réalisée par Wai Yee Wong et coll.(Nijmegen, the Netherlands) 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 séminale et le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement anormaux chez ces individus [75,76].

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 [76].

Les drogues dures (cocaïne, héroïne): affectent gravement la fertilité en détruisant les cellules testiculaires, et en diminuant le nombre et la mobilité des spermatozoïdes [76].

Les anabolisants stéroïdiens : diminuent considérablement la synthèse de testostérone endogène, entraînant une azoospermie irréversible [76].

5. Médicaments

Beaucoup peuvent avoir des effets gonadotoxiques et compromettre la spermatogenèse.

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

- Les Inhibiteurs calciques (l'hypertension artérielle)
- Sulfasalazine, mercaptopurine (la maladie de Crohn)
- Colchicine/allopurinol (goutte)
- Cimétidine (ulcères gastrique)
- Cyclosporine (greffes d'organe)
- Chimiothérapie pour des cancers
- Antibiotiques : nitrofurans, macrolides, aminoglycosides, ides, tétracyclines [74,76].

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 [74].

7. L'exposition aux pesticides

Les études expérimentales indiquent que ces substances peuvent agir lors du développement intra-utérin, entraînant de graves malformations et immaturité des organes génitaux. L'exposition pendant l'enfance et l'âge adulte augmente le risque d'altération de la fécondité. Leurs mécanismes d'actions sont nombreux et différent d'un produit à l'autre. L'endosulfan, methoxychlor, bloquent les récepteurs hormonaux au niveau du tractus génital, et inhibent la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. La triazine agit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Linuron et Vinclozolin. ont un effet anti-androgénique. Plus récemment, le Lindane a été incriminé dans la production de

spermatozoïdes anormaux en affectant l'intégrité de leur membrane cytoplasmique [77].

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.... Rapportent plus de problèmes de fécondité par rapport au reste de la population active masculine non exposée.[78].

II. Conduite à tenir pratique devant une infertilité masculine

1. Objectifs de l'évaluation de l'homme infertile

Les principaux objectifs de l'évaluation de l'homme infertile sont d'identifier les éléments suivants :

- les conditions qu'il est possible de corriger afin d'amener le couple à concevoir sans recours à une technique d'aide médicale à la procréation (AMP) ;
- les conditions irréversibles qui amènent à l'utilisation de techniques d'AMP avec utilisation du sperme du conjoint ;
- les conditions irréversibles pour lesquelles les seules options possibles sont l'insémination avec sperme de donneur ou l'adoption ;
- les conditions faisant courir un risque grave dont la première manifestation est l'infertilité ;
- les anomalies génétiques qui peuvent affecter la santé du conceptus lorsque des techniques d'AMP doivent être employées.

2. Évaluation initiale nécessaire chez tous les patients

Chacun des partenaires d'un couple essayant sans succès d'avoir un enfant depuis plus d'un an de rapports réguliers non protégés doit être exploré et avoir un bilan comportant un interrogatoire complet, un examen clinique et des examens complémentaires détaillés plus loin.

Une évaluation devrait également être réalisée avant ce terme s'il existe les éléments suivants :

- des facteurs de risque d'infertilité masculine tels que :
 - un antécédent de cryptorchidie, d'épididymite, de torsion aiguë du cordon spermatique, de traumatisme testiculaire, de cure de hernie inguinale dans l'enfance [48–49],
 - une *varicocèle* [47,50,51],
 - une malformation congénitale de type hypo- ou épispadias [52,53],
- des facteurs de risque d'infertilité féminine, parmi lesquels figure l'âge de la femme (plus de 35 ans) [54,55] ;
- une interrogation du couple concernant la fertilité de l'homme ;
- une interrogation de l'homme sur sa propre fertilité en l'absence de partenaire actuelle.

a. L'interrogatoire doit être systématique et doit rechercher :

- l'histoire reproductive avec :
 - la fréquence des coïts et leur calendrier,
 - la durée d'infertilité et la fertilité antérieure du couple et des deux partenaires,

- la fécondabilité et l'âge de la partenaire : la fertilité d'une femme de 35 ans est réduite de moitié par rapport à celle d'une femme de 25 ans et est inférieure à 5% au-delà de 40 ans [54,55],
 - les pathologies de l'enfance et l'histoire du développement,
 - les pathologies de système (notamment diabète sucré et affections respiratoires) et les chirurgies antérieures
 - l'histoire sexuelle incluant les infections sexuellement transmises,
 - l'exposition à des facteurs délétères pour la spermatogenèse, parmi lesquels la chaleur.
- les antécédents reproductifs familiaux ;
 - les traitements (actuels et antérieurs).

b. Examen physique

Tout homme infertile ou ayant un facteur de risque d'infertilité masculine doit faire l'objet d'une expertise urologique ou andrologique à la recherche d'anomalies urogénitales. Il en est de même en cas de réduction de la qualité du sperme. Un examen clinique est nécessaire avant toute décision thérapeutique (médicament, chirurgie, AMP).

L'examen physique général fait partie intégrante de l'évaluation d'un homme infertile. En outre, une attention particulière doit être donnée à l'examen des organes génitaux avec :

- un examen du pénis, incluant la localisation du méat urétral (hypospadias) ;
- la palpation des testicules et la mesure de leur taille (cancer du testicule, hypotrophie, cryptorchidie, atrophie postorchiépididymite ou postorchite ourlienne) ;

- la présence et la consistance des déférents et épидидymes (recherche des signes obstructifs de la voie génitale). Le diagnostic d'agénésie congénitale bilatérale des déférents (ABCD) est établi par l'examen physique et ne nécessite pas d'exploration chirurgicale [56] ;
- la recherche de varicocèle ;
- l'évaluation des caractères sexuels secondaires avec distribution de la pilosité, distribution des graisses, recherche de gynécomastie ;
- le toucher rectal est fortement recommandé.

c. Spermogramme

La réalisation d'un spermogramme est systématique. Si les valeurs sont normales, un seul spermogramme est suffisant. En cas d'anomalie au premier spermogramme, il est nécessaire de contrôler les conditions d'examen (délai d'abstinence, conditions de recueil) et un deuxième spermogramme, à au moins un mois d'intervalle, doit être réalisé.

Les méthodes d'analyse du sperme sont discutées dans de nombreux traités et des protocoles de laboratoire détaillés ont été publiés par l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) [57–59]. Le Tableau 1 résume les valeurs de références (OMS 1999).

Tableau 2 : Paramètres spermatiques normaux

Paramètres spermatiques	Valeurs seuils
Délai d'abstinence	3–5 jours
Volume éjaculé	2–6 ml
Numération par ml	> 20 millions
Numération par éjaculat	> 40 millions
Mobilité	> 50%
Vitalité	> 50%
Pourcentage de formes normales	> 30% (selon OMS)
	> 15% (selon Kruger)
Leucocytes	< 1 million

L'azoospermie est définie par une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme. Le diagnostic repose sur deux examens différents recherchant les spermatozoïdes dans le culot de centrifugation à 3000g pendant 15minutes.

Tableau 13 : Anomalies de spermogramme

Hypospermie	volume éjaculatoire complet inférieur à 2 ml
Aspermie	volume éjaculatoire nul
Hyperspermie	volume éjaculatoire supérieur à 6 ml
Oligozoospermie	concentration en spermatozoïdes < 20 millions/ml
modérée	de 5 à 20 millions/ml
sévère	de 2 à 5 millions/ml
extrême	inférieure à 2 millions/ml
Polyzoospermie	concentration de spermatozoïdes supérieure à 250 millions/ml
Azoospermie	absence de spermatozoïdes sur l'éjaculat « frais » centrifugé à 3 000 g pendant 15 minutes, examiné à fort grossissement (× 400)
Cryptozoospermie	quelques spermatozoïdes sur le culot de centrifugation examiné à fort grossissement (× 400), mais pas sur l'examen de l'éjaculat « frais »
Asthénozoospermie	diminution de mobilité de spermatozoïdes
Akinétospermie	mobilité nulle de tous les spermatozoïdes du recueil
Térazoospermie	nombre de spermatozoïdes anormaux supérieur à 70 %
Nécrozoospermie	baisse de vitalité des spermatozoïdes

Concernant la morphologie des spermatozoïdes (spermatocytogramme), la classification de David est la plus utilisée en France [60]. Parfois la classification de Kruger peut lui être préférée, mais elle donne très peu d'information sur le flagelle [61,62]. Dans tous les cas, il est nécessaire de connaître la classification adoptée.

Recommandation 1

L'évaluation initiale de l'homme dans un couple infertile doit être réalisée en l'absence de grossesse après un an de rapports non protégés. Le délai peut être raccourci en cas de facteur de risque d'infertilité ou de questionnement d'un des partenaires du couple.

Recommandation 2

L'évaluation minimale complète de chaque homme infertile doit inclure l'histoire médicale et reproductive complète, un examen physique réalisé par un urologue ou un autre spécialiste de la reproduction masculine et au moins deux spermogrammes. En fonction des résultats de ce premier bilan, des examens complémentaires peuvent s'avérer nécessaires.

3. Autres tests de l'évaluation de l'homme infertile

L'évaluation complète de l'homme infertile doit débiter par l'histoire reproductive et un interrogatoire complets, un examen physique réalisé par un urologue ou un andrologue et au moins deux analyses de sperme. Le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité masculine ne modifie pas les modalités d'évaluation. Si cette évaluation initiale montre une anomalie de l'histoire et/ou de l'examen clinique et/ou un spermogramme anormal, elle peut être complétée par :

- des spermogrammes supplémentaires ;
- une évaluation endocrinienne (FSH, LH, testostérone, inhibine) ;

- une analyse d'urine après éjaculation ;
- une échographie +/- doppler qui doit étudier les testicules, les épидидymes, les déférents, les vésicules séminales et la prostate ;
- des tests spécialisés du sperme ou du liquide séminal ;
- une évaluation génétique : caryotype complété à l'appréciation du praticien de recherches de microdéletion du chromosome Y.

a. Évaluation endocrinienne

Une évaluation endocrinienne devrait être réalisée en cas de :

- spermogramme anormal avec une concentration inférieure à 10millions/ml ;
- troubles sexuels ;
- autres symptômes cliniques suggérant une endocrinopathie.

L'évaluation minimale comporte un dosage sérique de la FSH et de la testostérone [63]. En cas de résultat anormal du dosage de testostérone totale, il est conseillé d'effectuer sur un nouveau prélèvement un dosage de la testostérone totale et de la sex hormone binding globulin (SHBG), en complétant éventuellement par le calcul de la forme libre ou biodisponible, et de doser la LH et la prolactine. L'inhibine est un marqueur plus sensible que la FSH qui peut être prescrit en complément [64]. Si une spermatogenèse anormale peut s'accompagner d'un taux normal de FSH, une élévation de la FSH est clairement significative d'une altération de la spermatogenèse.

Recommandation 3

Une évaluation endocrinienne initiale doit comprendre au moins un dosage de la testostérone totale et de la FSH. Elle s'impose s'il y a :

- une concentration de spermatozoïdes anormalement basse, notamment au dessous de 10millions/ml ;
- une dysfonction sexuelle ;
- des signes et/ou symptômes suggérant une endocrinopathie.

Recommandation 4

Une analyse postéjaculatoire des urines doit être réalisée chez les patients présentant un volume éjaculé inférieur à 1ml, exception faite des patients ayant une agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD) ou des signes cliniques d'hypogonadisme. Si une éjaculation rétrograde est diagnostiquée, son traitement doit être considéré avant d'entreprendre une technique de recueil du sperme en vue d'une technique d'aide médicale à la procréation.

b. L'analyse postéjaculatoire des urines

Un faible volume ou une absence d'éjaculat doit suggérer une éjaculation rétrograde, une mauvaise émission du sperme, une obstruction des canaux éjaculateurs, un hypogonadisme, ou une agénésie déférentielle bilatérale.

En l'absence d'anomalie du recueil du sperme qui reste la cause la plus fréquente des hypovolémies spermatiques, le diagnostic d'éjaculation rétrograde doit être évoqué devant tout volume inférieur à 1ml chez des hommes n'ayant ni hypogonadisme, ni agénésie déférentielle bilatérale. L'examen postéjaculatoire des urines doit être réalisé après centrifugation d'échantillons pendant 10minutes à au moins 300g avec un

examen du culot au microscope ($\times 400$). Il n'y a pas de consensus sur la définition du nombre significatif de spermatozoïdes devant être présents dans les urines pour le diagnostic d'éjaculation rétrograde. Si une éjaculation rétrograde est diagnostiquée, son traitement doit être considéré avant d'entreprendre une technique de recueil du sperme en vue d'une technique d'assistance médicale à la procréation.

c. Échographie des voies génitales

• L'échographie transrectale

L'échographie transrectale est indiquée chez les patients azoospermes chez lesquels on suspecte une cause excrétoire. Certains experts recommandent une échographie transrectale chez les patients oligospermiques avec faible volume éjaculé, déférents palpables, volume testiculaire normal, pour déterminer s'il existe une obstruction des canaux éjaculateurs [65].

• L'échographie scrotale

La plupart des pathologies scrotales sont palpables. L'échographie scrotale est indiquée chez les patients chez qui l'examen scrotal est difficile ou chez qui une masse testiculaire est suspectée. Certains experts recommandent la réalisation d'une échographie scrotale chez les patients infertiles s'il existe des facteurs de risque de cancer testiculaire (cryptorchidie, antécédents de cancer du testicule, testicule atrophique), voire de façon systématique en raison du lien étroit entre infertilité masculine et cancer du testicule [66]. En revanche, il n'y a pas d'indication à réaliser un dépistage de la *varicocèle* infraclinique par échographie scrotale [65].

Recommandation 5

L'échographie scrotale est indiquée chez les patients à examen scrotal difficile ou pour dépister les pathologies associées, notamment les tumeurs testiculaires. L'échographie prostatique par voie transrectale est indiquée chez les patients ayant une azoospermie excrétoire et/ou un faible volume éjaculé.

d. Examens spécialisés du sperme et des spermatozoïdes

Dans certains cas, les analyses standard du sperme ne peuvent prédire exactement la fertilité masculine. Certains tests spécialisés ont été développés pour améliorer l'évaluation de l'homme infertile.

•La quantification des leucocytes dans le sperme

Un nombre élevé de polynucléaires dans le sperme est souvent associé à une altération de la fonction et de la mobilité des spermatozoïdes. Lors de l'examen microscopique, les leucocytes et les cellules germinales immatures peuvent être confondus sous le terme de cellules rondes. Il est nécessaire que l'examen spermatique différencie ces cellules immatures des leucocytes. Seuls les patients ayant une leucospermie vraie (supérieure à 1 million de leucocytes par ml) doivent être évalués à la recherche d'une infection ou d'une inflammation des voies génitales [67].

•La recherche des anticorps antispermatozoïdes

Les taux de grossesse spontanée sont diminués en présence d'anticorps antispermatozoïdes dans le sperme. La recherche d'anticorps antispermatozoïdes peut être envisagée lorsqu'il y a :

- un antécédent traumatique, de torsion spermatique ou de chirurgie scrotale ;
- une asthénospermie isolée avec une concentration spermatique normale associée à une agglutination des spermatozoïdes ou un test postcoïtal anormal.

Cette recherche n'est pas nécessaire si une ICSI est envisagée [68].

•Le test postcoïtal

Le test postcoïtal est un examen microscopique du mucus cervical réalisé juste avant la date prévue d'ovulation, quelques heures après un rapport sexuel pour identifier la présence de spermatozoïdes mobiles dans la glaire. Ce test peut aider à

identifier un rapport sexuel inefficace ou un facteur cervical qui ne serait pas suspecté sur l'historique, ou l'examen clinique. Cependant, il n'y a pas de consensus quant à la technique, la chronologie et l'interprétation du test et il existe de très grandes variations intra- et interobservateurs. Ce test doit être réservé en priorité aux couples chez qui les résultats influenceraient la stratégie thérapeutique [69].

D'autres tests peuvent compléter l'évaluation d'un homme infertile, mais ne sont pratiqués que par des centres spécialisés.

Recommandation 6

Les tests spécialisés du sperme ne sont pas recommandés dans le diagnostic de routine de l'infertilité masculine. Ils peuvent être utiles dans un petit nombre de cas pour identifier un facteur masculin pouvant expliquer l'infertilité ou pour choisir une thérapeutique spécifique comme l'AMP.

e. Études génétiques

Les anomalies génétiques peuvent être cause d'infertilité masculine en affectant la spermatogenèse ou le transport du sperme. Les trois grandes causes génétiques associées à l'infertilité masculine sont :

- les anomalies chromosomiques entraînant un dysfonctionnement testiculaire ;
- les mutations du gène CFTR associées à une anomalie congénitale des déférents ;
- les microdélétions du chromosome Y associées à un défaut isolé de la spermatogenèse.

•Les anomalies du caryotype

Les anomalies chromosomiques sont présentes chez 7% des hommes infertiles. La fréquence des anomalies du caryotype est inversement proportionnelle au nombre de spermatozoïdes : 10 à 15% en cas d'azoospermie, 5% en cas d'oligospermie et moins de 1% en cas de normospermie. Les anomalies des chromosomes sexuels (syndrome de Klinefelter XXY) représentent environ deux tiers des anomalies chromosomiques observées chez l'homme infertile. L'étude du caryotype doit être proposée aux hommes qui présentent les cas suivants :

- une azoospermie non obstructive ;
- ou une oligospermie sévère inférieure à un million de spermatozoïdes/ml sur plusieurs prélèvements successifs ;
- ou chez des sujets ayant une numération supérieure à un million/ml associée à des antécédents familiaux de troubles de la reproduction.

Pour certains experts, le caryotype doit être proposé à tous les hommes ayant un spermogramme anormal avant de réaliser une technique de FIV ou d'ICSI.

•Les mutations du gène ABCC7 (ex-CFTR)

Tout homme ayant une agénésie unilatérale ou bilatérale des déférents (ou épидидymes) ou des symptômes de mucoviscidose doit être informé de la forte association entre agénésie vésiculodéférentielle et mutation du gène de la mucoviscidose (gène ABCC7, ex-CFTR) qui doit être recherchée chez lui. La découverte d'une mutation chez un homme infertile implique la recherche de mutation d'ABCC7 chez sa compagne. À noter que l'absence de détection d'une anomalie du gène ABCC7 n'élimine pas complètement la présence d'une mutation rare car seules les mutations les plus fréquentes sont recherchées [70].

• Les microdélétions du chromosome Y

Les microdélétions du chromosome Y sont retrouvées chez 10 à 15% des hommes avec une azoospermie ou une oligospermie sévère. On distingue trois régions situées sur le bras long du chromosome Y, la région AZFa (proximale), AZFb (centrale) et AZFc (distale). La présence d'une délétion de la région AZFa ou AZFb est de très mauvais pronostic. En revanche une délétion de la région AZFc est compatible avec la découverte de spermatozoïdes dans l'éjaculat ou dans la biopsie testiculaire.

À ce jour on considère que les enfants nés par ICSI d'un homme ayant une microdélétion du chromosome Y sont à haut risque d'infertilité. Il ne semble pas y avoir d'association entre microdélétion et d'autres problèmes de santé. La recherche d'une microdélétion du chromosome Y peut être proposée aux hommes qui ont une azoospermie non obstructive ou une oligospermie sévère avant réalisation d'ICSI [71].

Recommandation 7

Le caryotype et l'analyse du chromosome Y doivent être proposés aux hommes ayant une azoospermie non obstructive ou une oligospermie sévère avant la réalisation d'une ICSI.

Les tests génétiques à la recherche d'une mutation du gène ABCC7 (ex-CFTR) doivent être proposés aux hommes et à leur partenaire avant tout traitement utilisant le sperme d'homme ayant une ABCD ou une anomalie congénitale unilatérale de la voie séminale.

Un conseil génétique doit être proposé chaque fois qu'une anomalie génétique est détectée ou suspectée chez l'homme ou sa partenaire. Un examen génétique chez la partenaire, sujet asymptomatique, ne peut être prescrit que par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire, rassemblant des compétences cliniques et génétiques, déclarée au ministère chargé de la santé (Art. R. 145-15-5 du CSP)

f. Explorations invasives : biopsie testiculaire diagnostique et déférentographie

La biopsie testiculaire diagnostique n'est indiquée que chez l'homme azoospermique après concertation de l'équipe pluridisciplinaire. Elle peut s'accompagner d'un prélèvement de spermatozoïdes épидидymaires, déférentiels et/ou testiculaires et doit donc être réalisée par un urologue-andrologue habilité à effectuer ces prélèvements.

La déférentographie n'est licite que si une chirurgie de reperméabilisation est envisagée dans le même temps. Toute reperméabilisation doit s'accompagner d'un recueil et d'une cryoconservation de spermatozoïdes épидидymaires, déférentiels et/ou testiculaires. La déférentographie doit donc être réalisée par un urologue-andrologue habilité à effectuer ce prélèvement.

Recommandation 8

La biopsie testiculaire diagnostique et la déférentographie, lorsqu'elles sont jugées nécessaires, doivent être réalisées par un urologue-andrologue habilité à effectuer les prélèvements chirurgicaux de spermatozoïdes.

III. Principales étiologies

1. Introduction :

Le mécanisme de production et d'acheminement du sperme étant un processus complexe, toute altération de ce processus peut entraîner une infertilité.

Alors que certains processus pathologiques sont bien connus et leur rôle prouvé dans la genèse d'une infertilité masculine, d'autres ne sont que suspectés de diminuer la fertilité masculine et leur responsabilité peut être difficile à établir.

2. Classification :

Différentes classifications existent en fonction de la nature du trouble. De façon Schématique, on distingue :

a. Les infertilités obstructives :

Elles correspondent à une obstruction siégeant sur les voies excrétrices des spermatozoïdes entre les testicules et le carrefour uro-génital. Différentes pathologies peuvent être en cause.

Nous allons en citer quelques unes :

• Les anomalies congénitales :

Correspondent à l'absence de développement d'une partie plus ou moins étendue des voies excrétrices. Parmi ces anomalies il y'a l'agénésie épидидymo-déférentielle (agénésie d'une partie de l'épididyme et du déférent) qui sont dues dans 50% des cas à une mutation du gène CFTR (de la mucoviscidose). Des centaines de mutations sont décrites. Dans la forme complète c'est le tableau de mucoviscidose avec maladie pulmonaire obstructive et insuffisance pancréatique exocrine.

Citons également les agénésies congénitales des canaux déférents. Elles peuvent être uni ou bilatérales. C'est une anomalie fréquente (5 à 18% des azoospermiques) et peuvent être associés à des anomalies des vésicules ou des canaux éjaculateurs.

Les anomalies des canaux éjaculateurs sont plus rares comme les kystes mulleriens (reliquat embryonnaire).

Citons enfin le syndrome de Young qui associe infertilité obstructive à des troubles cliniques des voies aériennes (bronchiectasie, sinusite chronique).

• Les obstructions post infectieuses :

Surviennent à la suite d'infections génitales : uréthrite à gonocoque, uréthrite à chlamydiae, prostatites, prostatite-vésiculites. La cicatrisation évolue vers l'obstruction sur le trajet du sperme. L'obstruction est souvent asymétrique.

Les infections urinaires récidivantes, surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'orchépididymites sont également une cause d'obstruction post- infectieuse.

Enfin les infections spécifiques, surtout la tuberculose uro-génitale et parfois la bilharziose peuvent également être en cause.

• Les obstructions iatrogènes :

Il s'agit surtout de lésions accidentelles du canal déférent lors de la chirurgie herniaire, plus rarement de vasectomies réalisées dans un but contraceptif. Il peut également s'agir de lésions secondaires à une chirurgie pelvienne extensive, pour cancer par exemple.

b. Les troubles de la spermatogenèse :

Deux mécanismes peuvent être à l'origine d'un déficit de la spermatogenèse :

- un défaut de stimulation du testicule par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire
- un état pathologique touchant primitivement le testicule.

• Les causes endocriniennes :

Elles sont secondaires à un état pathologique touchant l'hypothalamus, l'hypophyse ou l'action périphérique des androgènes.

En l'absence de gonadotrophine, le défaut de la spermatogenèse est associé à une insuffisance testiculaire endocrine (hypogonadisme) qui donne une symptomatologie propre : absence de développement pubertaire chez l'enfant et hypogonadisme à l'âge adulte (régression des caractères sexuels secondaires et troubles sexuels).

- L'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital:

Pathologie congénitale, caractérisée par l'absence de sécrétion de LHRH hypothalamique et par conséquent absence de sécrétion de gonadotrophine et absence de puberté. Différentes mutations sont décrites. La forme la plus fréquente est celle retrouvée dans le syndrome de Kallmann. Celui-ci a une incidence de 1 pour 10 000 naissances et associe un développement sexuel pubertaire minime ou absent, un micro pénis, une cryptorchidie, une anosmie et parfois des anomalies rénales et des déformations osseuses.

- Les insuffisances hypothalamiques ou hypophysaires organiques :

Par atteinte directe de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Parmi les causes citons: les tumeurs hypothalamiques, les adénomes hypophysaires, l'hémochromatose et la radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire. Ces causes provoquent en général une insuffisance de sécrétion de l'ensemble des hormones hypophysaires.

- Les insuffisances gonadotropes fonctionnelles :

Où il y'a une inhibition de la sécrétion de gonadotrophine. Exemple : hyperprolactinémie (inhibition sécrétion GnRH par la prolactine), hyperplasie congénitale des surrénales, apport exogènes d'androgènes (dopage).

- Déficits fonctionnels en androgènes :

Où l'effet des androgènes sur les testicules est altéré. Citons le déficit en 5 α -réductase de type 2 qui transforme la testostérone en sa forme active. Chez ces patients le phénotype est variable allant d'un simple hypospadias à l'ambiguïté sexuelle. L'infertilité est quasi constante. Citons également le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) lié à une mutation des récepteurs aux androgènes. Si dans sa forme complète l'individu a un phénotype féminin, dans sa forme partielle le phénotype est variable allant d'un phénotype féminin à un phénotype male complet mais infertile.

• Les causes testiculaires :

Le processus pathologique se situe, dans ces cas, au niveau du testicule lui-même, avec diminution de la production de spermatozoïdes. Les altérations "quantitatives" de la spermatogenèse représentent la majorité des infertilités avec selon l'intensité du trouble, azoospermie ou oligospermie dites sécrétoires. Parallèlement à l'oligospermie, il existe, souvent associées, des anomalies de la mobilité, de la morphologie et du pouvoir fécondant du sperme.

- La cryptorchidie :

Correspondant à l'absence de descente d'un ou des deux testicules dans le scrotum, c'est une cause majeure d'altération de la spermatogenèse. La situation intra-abdominale du testicule entraîne une altération de la spermatogenèse (La physiopathologie exacte n'est pas connue mais implique probablement une modification de l'environnement thermique).

- La varicocèle :

Correspond à la dilatation des veines spermaticques avec un reflux. Elle s'accompagne souvent, mais pas toujours, d'une altération de la spermatogenèse dont la physiopathologie reste controversé. C'est une anomalie fréquente retrouvée chez 15% de la population générale et 40% des hommes infertiles. Elle est le plus souvent

gauche ou bilatérale. Les indications thérapeutiques sont la douleur (plutôt une pesanteur), l'hypotrophie testiculaire et des anomalies de la spermatogenèse. Dans ce cadre le traitement de la varicocèle entraîne souvent une amélioration de la qualité du sperme.

- Lésions testiculaires :

Par infection virale (oreillons : orchite ourlienne), plus rarement infections à d'autres germes, traumatismes etc...

- Exposition aux gonadotoxines :

De nombreuses substances et expositions ont été impliquées dans l'induction des troubles de la spermatogenèse. Les effets de ces gonadotoxines peuvent être réversibles ou irréversibles. Il peut s'agir de :

- médicaments: cimétidine, sulfasalazine, stéroïdes anabolisants, nitrofurantoïne, phénytoïne, clonidine, colchicine, lithium etc...
- chimiothérapie anticancéreuse
- radiations : radiothérapie anticancéreuse, exposition a polluants radioactifs...
- produits chimiques : solvants organiques, pesticide, rejets de l'industrie du plastique...
- métaux lourds : fabrication des batteries, imprimerie...
- exposition à la chaleur : soudeur, boulanger, masseur hammam...
- alcool, cannabis ...

En ce qui concerne les traitements anticancéreux, l'intensité des lésions est proportionnelle aux doses utilisées et à la durée du traitement. La conservation de sperme avant chimiothérapie et radiothérapie devrait permettre de préserver la fécondité ultérieure. Dans la majorité des cas, la cause exacte des altérations de la

spermatogénèse reste inconnue, on qualifie alors ces azoospermies ou oligoasthénospermies d'idiopathiques.

• **Les altérations extrinsèques des spermatozoïdes :**

Dans ce cas des facteurs extrinsèques interviennent à la fin de la spermatogénèse et après formation de spermatozoïdes normaux et leur font subir des altérations morphologiques ou fonctionnelles. Exemple :

- Les infections du tractus génital masculin :

En dehors de l'obstruction séquellaire l'inflammation du tractus génital entraîne aussi une diminution de la mobilité des spermatozoïdes (asthénospermie) et une diminution de leur pouvoir fécondant. L'inflammation peut aussi entraîner la mort des spermatozoïdes (nécrospermie).

- L'auto-immunisation anti-spermatozoïde :

Il s'agit d'une anomalie de physiopathologie mal connue ou il y'a production d'autoanticorps anti-spermatozoïdes par l'homme. Ces anticorps provoquent l'agglutination des spermatozoïdes entre eux ce qui diminue leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Les épididymites et la vasectomie en seraient des facteurs favorisants.

c. Les troubles de l'éjaculation

Peuvent également être à l'origine d'une infertilité masculine. Ils s'accompagnent d'hypospermie (diminution volume du sperme) ou d'aspermie (absence de sperme).

Il peut s'agir d'une :

• **Anéjaculation :**

Absence d'éjaculation. Les causes en sont multiples : lésions neurologiques (lésion moelle épinière, neuropathies, chirurgie aortique, curage para-aortique..), causes psychogènes, médicaments (neuroleptiques)

• **Ejaculation rétrograde :**

L'éjaculat passe dans la vessie et se mélange aux urines. Elle se voit surtout après chirurgie de l'adénome de prostate (endoscopique ou ouverte) mais peut être due à une neuropathie diabétique ou certains médicaments

d. Les causes génétiques :

Parmi les causes génétiques il y'a les anomalies chromosomiques surtout celles touchant Les chromosomes sexuels. Le syndrome de Klinefelter (47 XXY), est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente dans ce cadre. Il concerne 1 naissance sur 600. Sur le plan clinique le phénotype est variable avec une atteinte plus ou moins sévère de la spermatogénèse les autres causes sont les dysgénésies gonadiques mixtes (mosaïque 45X/46XY) et le syndrome du male XYY. La présence d'un chromosome Y surnuméraire (47 XYY) ne s'accompagne d'une infertilité que dans la moitié des cas.

Des altérations autosomiques peuvent aussi être responsables d'infertilité.

Les anomalies du chromosome Y sont également une cause fréquente d'infertilité puisque elles seraient responsables de 7% des infertilités masculines. Il s'agit surtout de micro délétions du chromosome Y.

Une autre anomalie génétique est la dyskinésie ciliaire primitive ou syndrome des cils immobiles qui a une incidence de 1 pour 20 000 naissances. C'est une anomalie autosomique récessive avec un dysfonctionnement de tous les cils de l'organisme. A l'infertilité s'associent des infections chroniques des voies aériennes

(avec bronchiectasie et sinusite chronique). Quand un situs inversus est associé, c'est le syndrome de Kartagener (50% des cas).

Pour mieux éclaircir l'impact des anomalies cytogénétiques sur l'infertilité masculine et ainsi l'intérêt de la pratique du caryotype, nous avons optés pour la réalisation d'une étude rétrospective.

Etude
rétrospective

Matériels et méthodes

I. Échantillon d'hommes infertiles :

Notre étude consiste à une analyse des résultats du caryotype d'hommes infertiles, vus au laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, sur une période allant de 1985 à 2006. Nous avons retenu dans cette étude, trois types de patients infertiles âgés de 19 à 55 ans :

- Les hommes consultant dans le cadre d'une infertilité du couple.
- Les hommes adressés pour le bilan d'une azoospermie.
- Les hommes consultant pour un autre motif mais dont le spermogramme révèle une azoospermie totale.

Nous avons donc exclu :

- Tous les hommes de plus de 55 ans, chez qui on retrouve très souvent un contexte pathologique lourd, donc nous ne pouvions pas affirmer que l'infertilité n'était pas secondaire à un autre trouble.
- Les patients de moins de 19 ans adressés dans le cadre d'un trouble pubertaire.

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

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

Tableau 3 : Répartition des patients par motifs de consultation

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

II. Méthodes :

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

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

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

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

Résultats

I. Récapitulatif des observations cliniques et résultats du caryotype

Les motifs de consultation, les renseignements cliniques et les résultats du caryotype sont présentés dans le tableau 4.

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

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

Tableau 4 : Récapitulatif des renseignements cliniques et biologiques et résultats du caryotype chez tous nos patients

Numéro du dossier	âge	Motif de consultation	Autres renseignements cliniques	Biologie			Résultat Du caryotype
				Spermogramme	testostérone	FSH1,11	
A 723		Stérilité du couple					46, XY
A 546	40	Stérilité du couple					46, XY
G 900	37	Stérilité du couple	Stérilité primaire				46, XY
G 881	40	Stérilité du couple	Stérilité primaire				46, XY
G 1083	33	Stérilité du couple	Atrophie testiculaire	AT			47, XXY
G 808	44	Stérilité du couple	Stérilité primaire	OAS			46, XY
A 522	29	Stérilité du couple					46, XY
A 189	37	Stérilité du couple					46, XY
A 85	48	Stérilité du couple					46, XY
G 877		Stérilité du couple					46, XY
G 444	28	Stérilité du couple					46, XY
G 1006	48	Stérilité du couple					46, XY
A 626	38	Azoospermie		AT			46, XY
A 416	41	Azoospermie		AT			46, XY
A 360	50	Azoospermie		AT			46, XY
A 238	30	Azoospermie		AT			46, XY
A81	24	Azoospermie		AT			47, XXY
G 1103	42	Azoospermie		AT			46, XY
G 1097	48	Azoospermie	Hypoplasie testiculaire	AT			46, XY
G 786	30	Azoospermie		AT			46, XY
G 769	32	Azoospermie		AT			46, XY
G 766	40	Azoospermie		AT			46, XY
G 320	32	Azoospermie		AT			46, XY
G 1037	34	Azoospermie	Dysgénésie gonadique	AT			46, XY
G 1027	32	Azoospermie		AT			46, Y
G 1021	35	Azoospermie		AT			46, XY
G 1016	44	Azoospermie		AT			46, XY
G 966	32	Azoospermie		AT			47, XXY
G 961	19	Azoospermie		AT			47, XXY

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

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

II. Le pourcentage des caryotypes anormaux :

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

Tableau 5: fréquence des caryotypes normaux et anormaux dans la série

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

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

Tableau 6 : formules chromosomiques normale et anormales en fonction du motif de consultation

Échantillon	Effectif	Caryotypes normaux		Caryotypes anormaux	
		nombre	0/0	nombre	
Consultants pour stérilité du couple	12	11	91.67%	1	8.33%
Consultants pour azoospermie	17	14	82.35%	3	17.65%,
Consultants pour hypogonadisme	16	10	62.50%	6	37.50%
Consultants pour Sd de Klinefelter clinique	27	19	70.73%	8	29.63%
Consultants' pour anomalies urogénitales °	1.	7	53.85%	6	46.15%

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

III. Les principales anomalies chromosomiques recensées :

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

Tableau 7 : les différentes anomalies chromosomiques, nombre et fréquence au sein de l'échantillon total

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

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

- La formule 47, XXY et 46, XY/47, XXY qui correspond au syndrome de Klinefelter dans sa forme pure et mosaïque.
- La formule 46, XX, il s'agit de sujet de sexe phénotypique masculin mais dont le caryotype révèle deux chromosomes X au niveau de la paire sexuelle.
- La formule 46, XY/45, X, ce sont des sujets qui présentent une mosaïque de lymphocytes à caryotype masculin normal (46, XY) et aneuploïdies 45 X : Dysgénésie gonadique mixte.
- La formule 46, XY (Yq-), c'est une délétion affectent le bras long du chromosome Y .

- La formule 45, XY t(Dq, Dq), qui correspond à une translocation robertsonienne entre deux chromosomes du groupe D .

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

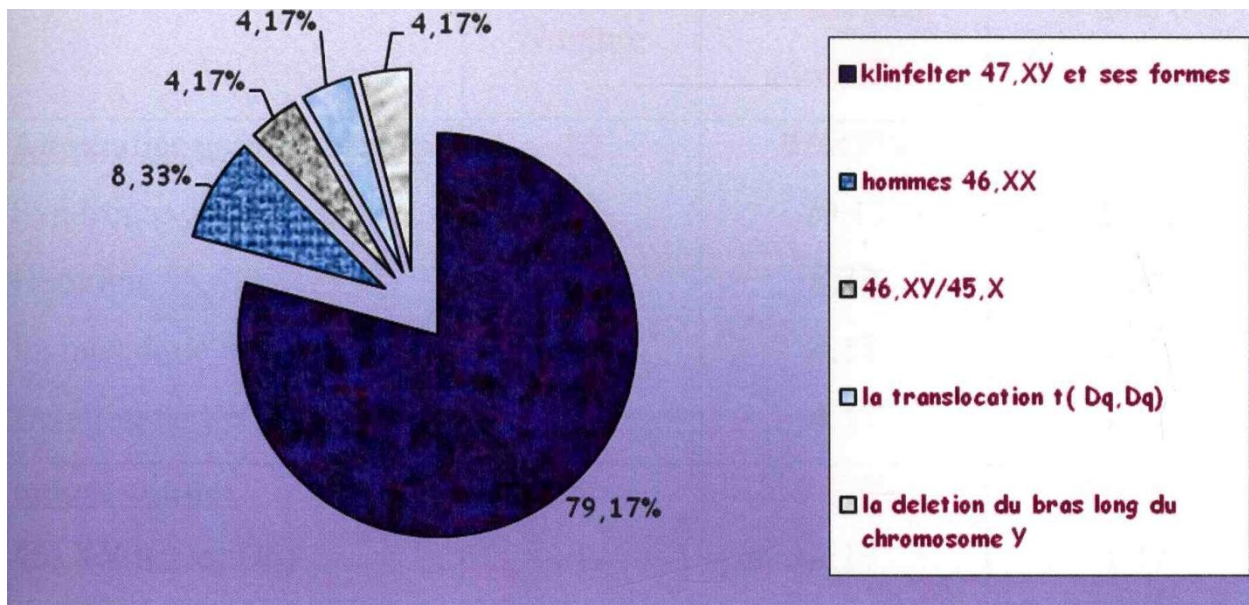


Figure 11: Répartition des caryotypes

IV. Anomalies gonosomiques et autosomiques :

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

1. Les anomalies gonosomiques :

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

2. Les anomalies autosomiques

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

Tableau 8 : Anomalies autosomiques et gonosomiques (nombre et fréquence)

	Nombre	% total des anomalies	% total des patients
Anomalies gonosomiques	23	95.831%	27.06%
		79.17	22.35
Syndrome de klinefelter	19		
Hommes 46, XX	2	8.33	2.35
La mosaïque 46, XY/45, X	1	4.17	1.17
Délétion de l'Y	1	4.17	1.17
Autosomiques	1	4.170/o	1.17%
45, XY t(Dq, Dq)	1	4.17	1.17

V. Anomalies de nombre et de structure :

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

1. Les anomalies de nombre

- Le syndrome de klinefelter.
- L'homme 46, XX.
- La mosaïque 46, XY/45X.

2. Les anomalies de structures

- La délétion du chromosome Y.
- La translocation robertsonienne 45, XYt(dq, Dq).

Tableau 9 : Anomalies de nombre et de structure (nombre et fréquence)

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

VI. Anomalies chromosomiques et tableaux cliniques :

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

Cinq échantillons ont ainsi été individualisés :

- Les patients asymptomatiques : ce sont tous les hommes infertiles mais dont l'examen clinique est strictement normal.
- Les -patients présentant un tableau clinique de Klinefelter (grande taille, trouble psychiques, chute de la libido, ...etc.).
- Les patients présentant un tableau clinique d'hypogonadisme (antécédents de retard pubertaire, caractères sexuels primaires et secondaires peu développés).
- Les patients présentant une anomalie urogénitale (gynécomastie, hypospadias, micropénis, ectopie testiculaire, atrophie testiculaire, ambiguïté sexuelle).
- Les patients dont le spermogramme révèle une azoospermie totale.NB : Un même patient peut être retenu dans deux échantillons différents. Par exemple, le patient X (dossier G 1083) présente une atrophie testiculaire et une azoospermie totale, alors il s'intègre dans le groupe patient
 - Présentant une anomalie urogénitale.
 - Présentant une azoospermie totale.

Tableau 10 : Fréquence des anomalies chromosomiques en fonction des données cliniques et biologiques.

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

VII. Le syndrome de Klinefelter : homogène et mosaïque

Sur l'ensemble des hommes infertiles (85), le syndrome de Klinefelter (homogène et mosaïque) a été retrouvé chez 19 d'entre eux. Certains présentent un tableau clinique évocateur du syndrome, ayant motivé la consultation (l'incapacité à procréer a été révélé par le spermogramme qui a objectivé une azoospermie totale) , chez d'autres l'examen clinique peut trouver quelques signes isolés (tableau incomplet ou peu évocateur), comme il peut être tout à fait normal (tableau 20).

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

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des observations cliniques des sujets présentant un syndrome de klinefelter.

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

Tableau 12: Fréquences relatives de la forme homogène et mosaïque chez l'ensemble des patients Klinefelter, et en fonction du tableau clinique.

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

Discussion
et commentaires

Infertilité masculine d'origine chromosomique

I. Introduction :

Quatre-vingt-dix pour cent des causes d'infertilité chez l'homme ne sont toujours pas élucidées. Certaines seraient dues à des causes génétiques ou environnementales ou les deux, impliquant alors des gènes de susceptibilité à caractériser.

Trois arguments en faveur d'une origine génétique de l'infertilité doivent être cités :

- les réarrangements chromosomiques sont retrouvés avec une fréquence supérieure à la normale chez des hommes infertiles. Ces réarrangements pourraient être responsables d'une anomalie mécanique de la méiose mais aussi de l'inactivation d'un gène crucial pour la spermatogenèse ;
- des cas familiaux de stérilité ont été décrits dans la littérature, avec plusieurs membres d'une fratrie atteints ou plusieurs individus infertiles de la même famille sur plusieurs générations (oncle-neveu par exemple). La présence de consanguinité chez les parents de certains patients stériles laisse à supposer une transmission récessive de gènes mutés impliqués dans la spermatogenèse
- les modèles animaux montrent que des mutations géniques spontanées ou induites sont responsables d'infertilité. On estime, sur la base de l'extrapolation à l'homme des données obtenues à partir de l'étude du génome de la drosophile ou de la souris, que les gènes impliqués dans le bon déroulement de la spermatogenèse sont plusieurs centaines, voire des milliers.

Les anomalies génétiques ont été recherchées chez l'homme à partir de trois approches :

- la cytogénétique ;
- l'étude de gènes candidats découverts dans les modèles murins ;
- les études de familles.

Le rôle des anomalies chromosomiques dans la stérilité masculine a été suspecté par Ferguson-Smith et coll. Dès 1957 en étudiant la chromatine sexuelle de 91 hommes présentant une azoospermie ou une oligospermie sévère. Deux ans plus tard, [Jacobs et Strong](#)¹⁰ ont confirmé la relation anomalie chromosomique - stérilité en démontrant la constitution chromosomique 47, XXY chez ces sujets atteints du syndrome de Klinefelter.

Depuis ces constatations initiales, de nombreuses investigations cytogénétiques effectuées dans les populations d'hommes consultant pour infertilité clinique ont montré que l'incidence des anomalies chromosomiques parmi ces sujets était très significativement supérieure à celle de la population générale et que les anomalies des autosomes comme celles des chromosomes sexuels pouvaient perturber le déroulement de la spermatogenèse.

D'après dix enquêtes cytogénétiques, échelonnés de 1974 à 1987 et totalisant 14796 sujets, l'incidence des anomalies chromosomiques sur l'infertilité masculine peut être estimée à 5,32% dont 3,93% pour les anomalies des chromosomes sexuels et 1,39% pour les anomalies des autosomes. Compte tenu de l'amélioration des techniques cytogénétiques, ces chiffres sont significativement supérieurs à ceux observés dans une population témoin sélectionnée par Hamerton et al 11.

Tabl. 13: Nombres, pourcentages et types des diverses anomalies chromosomiques observées dans les populations d'hommes infertiles à partir de 10 études (Guichaoua)¹ [* Mosaïques complexes, Y en anneau, Y satellite ; ** Métacentriques surnuméraires, chromosomes marqueurs, allongement des constrictions secondaires].

Nombre de sujets examinés	Nombre d'anomalies chromosomiques	Anomalies des chromosomes sexuels (nombres et types)	Anomalies autosomiques (nombres et types)
14796	787 (5,32%)	581 (3,93%) XXY 461 (3,1%) XYY 22 (0,15%) XX 19 (0,13%) XY/XO 21 (0,14%) Inv. Y 20 (0,13%) Del Y 23 (0,15%) t(X/A) 2 (0,013%) t(Y/A) 4 (0,027%) autres* 9 (0,061%)	206(1,39%) translocations - Robertsoniennes 103(0,70%) - réciproques 55 (0,37%) inversions 14 (0,09%) autres** 34(0,23%)

Par la suite, des études réalisées en 1996 (Van Assche et coll.)¹², en 1998 (Johnson et coll.)¹³ et en 1999 (Patricio)¹⁴ ont retrouvés des résultats similaires.

D'après notre étude le taux d'anomalies chromosomiques dans le cadre de l'infertilité masculine est significativement supérieur à celui décrit dans la littérature ; sur un échantillon de 85 patients consultants pour des motifs différents 28,24% de caryotypes anormaux ont été retrouvés contre 71,76% de caryotypes normaux dont 27,06% d'anomalies gonosomiques et 1,17% d'anomalies autosomiques.

Cet écart entre les deux résultats peut être expliqué par la différence de nombre des cas étudiés entre les deux études.

II. Anomalies gonosomiques

Les anomalies des chromosomes sexuels dominent le tableau des infertilités d'origine chromosomique, par leur fréquence et par la gravité de l'atteinte testiculaire.

1. Les anomalies de nombre :

Ce sont les anomalies les plus fréquemment observées et parmi elles la constitution chromosomique 47, XXY représente 67,48% des anomalies des chromosomes sexuels.

a. Le syndrome de Klinefelter (47,XXY)

C'est en 1942 que Klinefelter¹⁵ a décrit le syndrome qui allait porter son nom. En 1956, Bradbury* met en évidence la présence de corpuscule de Barr. En 1959, Jacobs et Strong¹⁰ établissent le caryotype : 47, XXY. Il est le plus fréquent des anomalies gonosomiques, avec une prévalence de 1/600 - 1/700 naissance masculine. Il est responsable de 1% des retards mentaux et de 3% des stérilités masculines.

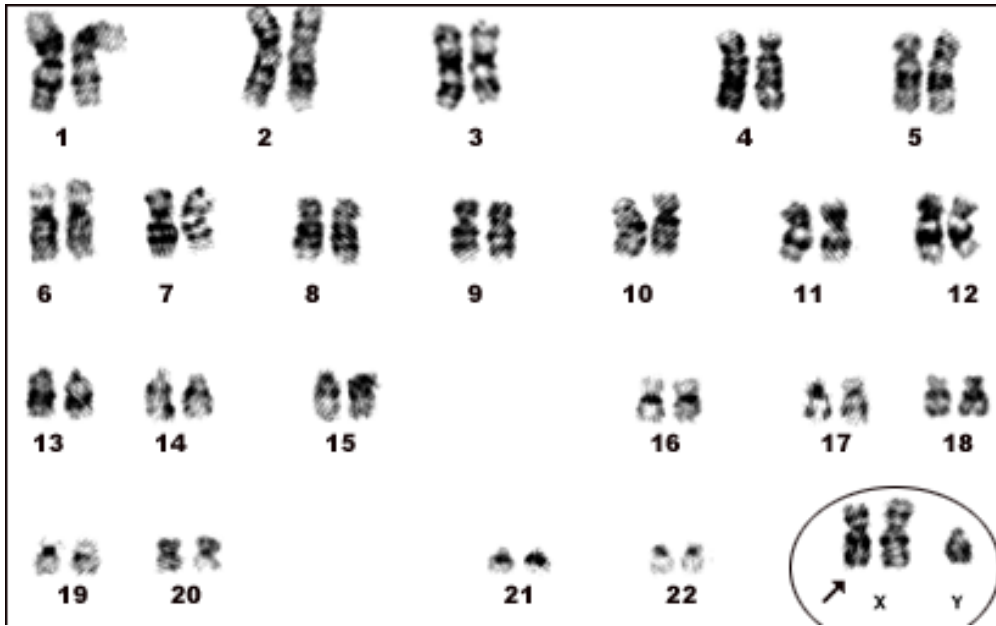


Figure 12 : caryotype 47 XXy

Fig.12 : Caryotype d'un sujet âgé de 39 ans, atteint du syndrome de Klinefelter. En cartouche, les chromosomes sexuels, la flèche indique l'un des chromosomes X surnuméraires.

Source laboratoire de cytogénétique

Le syndrome de Klinefelter est lié à une non-disjonction des chromosomes sexuels durant la méiose maternelle (53% des cas) ou paternelle (47% des cas). Il en résulte un chromosome X supplémentaire. L'âge maternel élevé est un facteur de risque.

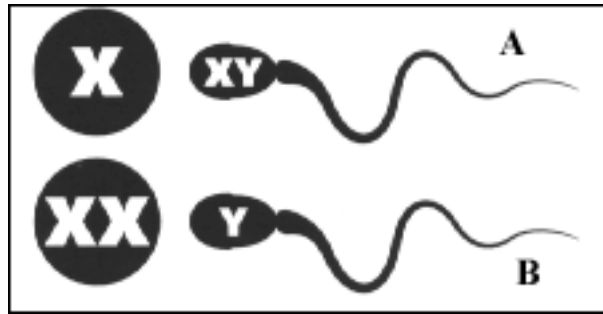


Fig. 13 : Mécanisme de survenue du syndrome de Klinefelter lors de la fécondation par un gamète diploïde paternel (A) ou maternel(B), issus d'un accident de nondisjonction méiotique.

• Tableau clinique

- Le trouble primaire correspond à l'incapacité des cellules de Leydig à produire des taux suffisants de stéroïdes mâles responsables d'une symptomatologie clinique assez particulière. En général, on ne trouve pas de dysmorphie importante mais le tableau est très variable. Le phénotype est habituellement normal à la naissance et le reste jusqu'à la puberté qui se fait à un âge habituel et le sujet peut passer inaperçu au sein de la population générale.
- La taille est en général supérieure à la normale : sujet longiligne avec membres longs (proportion eunuchoïde ou macroskelie) due à un retard de soudure des cartilages de conjugaison, une musculature peu développée. Inconstamment, il peut présenter un aspect gynoïde, une morphologie masculine normale voire une petite taille.
- Le développement pubertaire est lent et incomplet.
- La pilosité faciale, thoracique et pubienne est rare. Les cheveux sont souples et fins.
- On retrouve une gynécomastie uni ou bilatérale souvent modérée dans 1/4 des cas.
- Obésité gynoïde dans 25% des cas.

- L'atrophie testiculaire constante avec testicules mous et indolores à la pression contrastant avec un développement normal de la verge et du scrotum en taille et en pigmentation. Parfois, existe une cryptorchidie. Cette atrophie entraîne généralement une azoospermie.
- Les troubles du comportement sont fréquents avec absence de libido, absence d'érection spontanée et l'activité sexuelle est diminuée.
- Le comportement sexuel est habituellement hétérosexuel.
- Le développement intellectuel est le plus souvent normal mais peuvent parfois présenter un retard mental à l'origine de difficultés scolaires et d'inadaptation socioprofessionnelle. Les performances motrices peuvent être diminuées.

En fait, nombre de ces signes sont estompés, et ce n'est qu'à l'occasion d'un retard pubertaire ou lors d'un bilan de stérilité que cette étiologie est envisagée devant une hypotrophie testiculaire.

• Dosages hormonaux

- La testostérone totale plasmatique se situe dans les limites inférieures de la normale. L'œstradiol légèrement augmentée.
- L'excrétion des 17 cétostéroïdes est variable : normale ou abaissée
- L'inhibine B : abaissée
- La FSH et la LH sont augmentées, on parle d'hypogonadisme hypergonadotrophique ou primaire.

• Caryotype

La présence d'un chromosome X surnuméraire dans le caryotype est responsable des altérations les plus sévères de la spermatogenèse. Cinq études ont évalué le pourcentage d'anomalies chromosomiques en fonction des données du spermogramme. Kjessler¹⁶ ; Croquette¹⁷ ; Retief¹⁸; Dutrillaux¹⁹ et Bourouillou²⁰ ;

parmi les sujets azoospermiques 16% étaient porteurs d'une anomalie chromosomique et 12,6% avaient un caryotype 47,XXY.

•Spermogramme

La spermatogenèse dans le syndrome de Klinefelter est très variable.

L'azoospermie est constante dans les formes pures 47, XXY, il existerait parfois une oligospermie dans les formes en mosaïques, qui peut être extrême ou avec des concentrations subnormales. Dans ce dernier cas, des foyers résiduels de spermatogenèse sont parfois retrouvés et des spermatozoïdes matures peuvent être utilisés pour une injection intracytoplasmique.

- Biopsie testiculaire

Le contenu des tubes séminifères est réduit au seul syntitium aux cellules de Sertoli (Cozzi)²¹, il n'y a pas de spermatogenèse car elle s'arrête généralement au stade de spermatocytes. Inconstamment, on retrouve quelques îlots de spermatogenèse. Les tubes séminifères ont une paroi épaissie, il s'agit d'une sclérohyalinose tubulo-interstitielle constante dans les formes non mosaïques et qui augmente progressivement. Le tissu interstitiel peut être hyperplasique : hyperplasie œdémateuse leydigienne relative.

- Cytogénétique :

Dans 80% des cas le caryotype est homogène 47, XXY avec une chromatine sexuelle positive. Dans 20% il s'agit de formules complexes mosaïques dont la plus fréquente est 47,XXY/46,XY (Kruse)²² compatible avec un certain degré de développement de la lignée germinale mâle. La fertilité de ces sujets dépendra de l'importance respective des clones cellulaires et de leurs répartitions.

Dans notre étude, nous retrouvons 19 car^yotypes avec un X surnuméraire, soit 22.35% de nos patients sont porteurs d'un syndrome de Klinefelter. Ce taux est supérieur à ceux retrouvés dans différentes études (tableau 14).

Tableau 14: Syndrome de Klinefelter dans divers études

Auteurs	Nombre de patients	% de syndrome de klinefelter	Critères de recrutement
Relief 1984	496	7.9%	azoospermie, oligospermie
Akeel A 2001	64	7.81%	azoospermie, oligospermie
Nakamura 2001	1790	3.57%	Infertilité
VINCENT MC 2001	2651	3.58%	Oligospermie < 20 million/ml
Meza-Espinoza 2006	227	15.40%	azoospermie
Notre étude	85	22,35%	Infertilité du couple, azoospermie

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

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

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

Nous considérons que le mode de recrutement dans cette étude est proche du notre. Nous avons inclus dans notre série tous les hommes consultants pour infertilité du couple sans prise en compte des valeurs de leur spermogramme (ils sont

minoritaires 12/85), ainsi que tous les patients ayant une azoospermie totale. Ces derniers sont souvent adressés pour "suspicion d'un syndrome de Klinefelter"(27/85), ce qui pourrait expliquer le taux plus élevé de caryotypes Klinefelter dans notre étude comparativement aux autres.

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

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

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

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

• Intérêt du caryotype dans le syndrome de Klinefelter

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

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

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

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

Divers auteurs ont analysé les spermatozoïdes de patients ayant un syndrome de Klinefelter en mosaïque, (l'analyse des spermatozoïdes des patients avec caryotype 47, XXV homogène est quasiment impossible à cause de leur nombre limité) par des techniques de FISH et test de fécondation croisé in vitro homme hamster. (Voir tableau 15)

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

		Equipes			
		Cozzi et coll.	Chevret et coll.	Martini et coll.	Ki-use et coll.
Caryotype somatique	46, XY	60%	90%	97.5%	6.1%
	47, XXY	40%	10%	2.5%	91.8%
	48, XXXY				21%
Spermatozoïdes testiculaires	%de forme normale: 23, X et 23, Y	90.25%	96.66%	90.20%	92.60%
	%de Tonne anormale: 24, XY ou 24, XX 24, YY ou 25XXY	9.75%	3.34%	9.80%	7.40%

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

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

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

Ces travaux montrent que chez un homme en mosaïque les cellules aneuploïdes participent à la spermatogenèse et qu'il existe pour sa descendance un risque accru d'anomalies des chromosomes sexuels avec caryotype 47, XXY ou 47, XXX. De plus

le pourcentage de la mosaïque, retrouvée au niveau du caryotype sanguin ne préjuge pas du pourcentage de spermatozoïdes normaux au niveau testiculaire (79, 80, 81, 82, 83) .

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

• **Prise en charge :**

Le traitement peut être préventif ou symptomatique. Une supplémentation en testostérone est maintenant recommandée dès le début de la puberté. Elle améliore le développement pubertaire et augmente la masse musculaire. Ce traitement peut être poursuivi à l'âge adulte.

Les nouvelles techniques d'assistance médicale à la procréation en particulier l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ou ICSI) rendent possibles des grossesses pour des couples dont le conjoint est porteur d'un caryotype de formule 47, XXY.

En conclusion, le seul signe constant dans cette pathologie chromosomique est la stérilité qui est la cause principale de demande de caryotype et de découverte de cette anomalie qui se manifeste par la présence d'un corpuscule de Barr et un caryotype le plus souvent homogène de type : 47, XXY.

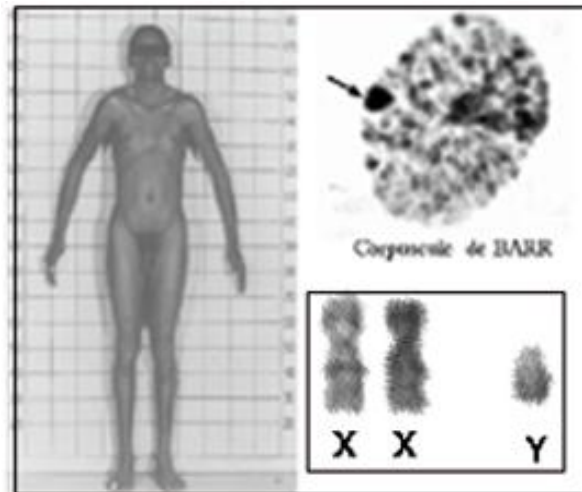


Fig. 14 : Montage résumant les caractéristiques principales du syndrome de Klinefelter. La photo "morphotype" est empruntée à Sack (1999) in Médical Genetics - Mc Graw Hill.- New York... les chromosomes (en cartouche) proviennent d'une observation personnelle.

b. Le Syndrome 47, XYY

La constitution 47, XYY a été observée pour la première fois par Sandberg¹⁴ en 1961. Bien que les hommes XYY aient été dépistés pour des raisons autres que l'infertilité, leur spermatogenèse est parfois altérée et tous les aspects peuvent se voir depuis l'atteinte sévère jusqu'à l'apparente normalité (Martini)²³.

Retrouvé chez 1/600 naissance et décrit dans les institutions psychiatriques et chez les prisonniers, ce syndrome est surtout connu pour son influence possible sur le comportement social et sur la criminalité. L'examen psychologique met en évidence une mauvaise insertion dans le milieu social, une instabilité affective, une intolérance à la frustration, une agressivité, une impulsivité ou mauvais contrôle de soi. Il s'agit d'hommes le plus souvent phénotypiquement normaux sans anomalie somatique particulière. Les dosages hormonaux sont normaux.

Les porteurs d'une telle anomalie chromosomique ne sont pas obligatoirement infertiles. Ils sont généralement féconds. On retrouve néanmoins, parfois une anomalie de la spermatogenèse.

L'étude de la méiose montre la formation d'un bivalent sexuel normal ne contenant qu'un seul Y. L'Y surnuméraire serait éliminé par non disjonction sélective avant la spermatogénèse. La fréquence de l'azoospermie n'est pas plus élevée que dans la population générale masculine (1%).

La biopsie testiculaire montre des altérations importantes de l'épithélium des tubes séminifères (Guichaoua)¹.

c. Autres anomalies de nombre des gonosomes :

Beaucoup moins fréquentes, ces anomalies sont le plus souvent responsables d'une azoospermie. Aussi, la présence de plus de deux chromosomes X, entraîne une débilité mentale profonde.

•Le syndrome 48, XXXY

Il s'accompagne d'un hypogonadisme et d'une arriération mentale. Le diagnostic est souvent posé chez l'enfant en raison d'une hypoplasie de la verge et des bourses. Le sujet adulte présentera un syndrome Klinefelter avec débilité mentale sévère.

•Le syndrome 49, XXXXY

Il s'agit d'un tableau associant :

- Une arriération mentale profonde (parfois plus encore que dans la Trisomie 21)
- Une dysmorphie : hypertélorisme, épicanthus avec des fentes palpébrales un peu obliques en haut et en dehors, leur donne un air vague de trisomique 21, mais on ne retrouve pas les anomalies dermatoglyphiques de celle-ci.
- Des signes osseux : le plus fréquent est la synostose radiocubitale supérieure
- Le frottis buccal montre la présence de 3 corpuscules du Barr.

- **Le syndrome 48, XXYY :**

L'arriération mentale est très marquée, ce syndrome associe les signes du Klinefelter 47, XXY (aspect parfois gynoïde, hypogonadisme avec grande taille de gynécomastie) et du syndrome 47, XYY.

- **Le syndrome 48, XYYY :**

Pour expliquer l'origine de ce caryotype, Mazauroic-Stüker et coll.24 avancent l'hypothèse d'une double non-disjonction méiotique chez un père 46, XY comme mécanisme le plus plausible. Cependant, cette explication n'est pas claire puisqu'au début de la méiose mâle normale, il existe seulement deux chromatides Y ; aussi, il est impossible d'obtenir des spermatozoïdes avec 3 chromosomes Y ou plus (Juan et coll.)25.

d. Cas particuliers

- **Les hommes 46, XX :**

La première observation d'un caryotype féminin apparemment normal 46, XX chez un sujet de phénotype masculin a été rapporté par la Chapelle et coll.26. La fréquence des hommes 46, XX est de 1/10000 dans la population générale (de la Chapelle et Coll)27. Ce sont des hommes phénotypiquement normaux d'aspect semblable à celui du syndrome de Klinefelter, de formule chromosomique (46,XX) non différentiable sur un caryotype standard de ceux d'une femme normale. Ces hommes XX ont des organes génitaux ambigus ou avec des caractéristiques du sexe masculin (testicules dysgénétiques).

L'histologie est proche de celle observée chez les hommes atteints d'un syndrome de Klinefelter. Ils présentent un hypogonadisme et une azoospermie. Il n'existe pas de retard mental ni de diminution des performances intellectuelles. La formule 46, XX peut être expliquée par un faible mosaïcisme des cellules comportant

un Y, par une élimination de l'Y ou par l'existence d'une mutation génique sur l'un des X.

Dans le cadre d'une exploration génomique pour une pathologie de la reproduction, les auteurs rapportent deux hommes ayant un caryotype 46,XX. La cytogénétique classique n'a pas révélée la présence de l'ADN du chromosome Y dans la région pseudoautosomique de l'X ou sur un autosome. L'hybridation in situ multifluorescente avec des sondes spécifiques des chromosomes X et Y a démontré la translocation d'une séquence Yp11 sur Xp22, ce qui explique le phénotype. L'azoospermie peut être expliquée par l'absence du bras long du chromosome Y contenant la famille de gènes candidats pour la spermatogenèse (Tair)²⁸. Rappelons que les séquences génomiques de détermination du sexe masculin (SRY) situées sur le chromosome Y ne sont pas transférées sur le chromosome X lors de l'appariement méiotique homologue et crossing-over.

L'hypothèse la plus probable expliquant le mécanisme de la différenciation testiculaire, est l'échange de matériel entre les chromosomes X et Y durant la méiose paternelle. Cet échange intéresserait plus particulièrement l'extrémité distale du bras court du chromosome Y, portant le gène TDF. Ceci est expliqué par la position du gène TDF, situé à proximité immédiate du segment nommé «pseudo-autosomal», segment commun à Xp et Yp, permettant l'appariement des deux chromosomes X et Y.

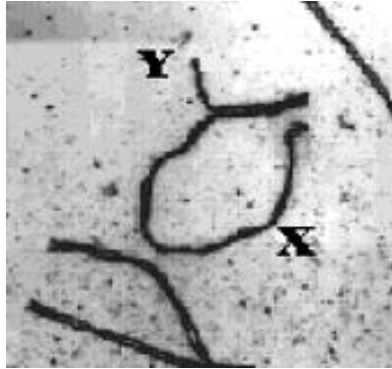


Figure 15

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

- Dans la littérature:

De la chapelle décrit pour la première fois ce syndrome en 1967,

- Retief et coll. retrouvent 2 cas sur " 496 hommes infertiles", soit 0, 84% des anomalies retrouvées,
- Thomas et Abyholm, en 1981, trouvent 4 cas sur 356 sujets, soit un pourcentage de 0.4% de l'ensemble des anomalies [84],
- Vincent et coll, (France) en 2001 ont recensé dans une lar^ee série de 2651 hommes infertiles, 5 cas de mâle 46, XX, soit un taux de 0, 18% de l'ensemble de l'échantillon, 2, 45% des anomalies chromosomiques et 3, 81% des anomalies gonosomiques [85],
- L'équipe de Meza-Espinoza (Mexique), trouve un cas sur 227 hommes azoospermiques, soit 0, 44% des patients et 2, 32% des caryotypes anormaux [86].

Il s'agit d'un syndrome rare, son incidence dans la population générale est estimée à 1 naissance sur 20000. Dans les cas décrits dans la littérature, la présentation clinique varie depuis une complète masculinisation, à des hommes avec ambiguïté génitale. Tous sont azoospermiques, [87, 88, 89, 90]. Cette variabilité du phénotype sexuel est retrouvée chez nos patients, l'azoospermie a été objectivée chez un seul patient, pour le second nous n'avons pas de résultats du spermogramme.

En effet, pour nos cas :

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

Les hommes 46, XX> l'hypothèse la plus probable, expliquant le mécanisme de la différenciation testiculaire, est l'échange de matériel entre X et Y durant la méiose paternelle. Il concernerait, plus particulièrement l'extrémité distale du bras court du chromosome Y, portant le gène SRY qui contrôle la différenciation des gonades indifférenciées en testicules. Ces échanges seraient favorisés par la position de ce gène, situé à proximité immédiate du segment "pseudo autosomal", segment commun à Xp et Yp, permettant l'appariement de des deux chromosomes sexuels lors de la prophase 1 de la méiose. Les régions AZF (azoospermie Factor), siège des gènes de la spermatogenèse, situées sur la partie proximale du bras long Yq 11, ne seraient pas échangées ce qui expliquerait l'azoospermie. La présence du gène SRY sur l'un des chromosomes X et l'absence de matériel du facteur AZF peuvent être vérifiées par PCR. Lorsque le gène SRY est retrouvé on parle de mâle 46, XX SRY positif [88].

Des cas d'hommes 46, XX SRY négatif ont été décrits dans certains articles [89,90]. Chez ces patients la PCR ne révèle pas la présence de matériel Y sur l'un des deux chromosomes X.

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

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

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

• Les hommes 45, X /46XY :

Le développement d'un phénotype masculin chez les individus 45, X0 est rare. Moins de 50 cas d'hommes 45, X0 ont été décrits dans la population générale d'après l'étude de De la Chapelle et coll. 1990. Tous ces patients développent des testicules dysgénétiques et sont azoospermiques. L'utilisation de sondes moléculaires de l'Y a permis de montrer que la translocation du facteur de détermination testiculaire (TDF) du chromosome Y sur un autosome (Fraccaro et coll. 1987) induit la différenciation d'une gonade de type testiculaire et par là, la masculinisation des hommes 45,X0.

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

Dans la littérature, l'incidence de la formule 45X/46XY chez les hommes infertiles est variable selon les études, mais reste très faible (1, 3% dans l'étude de Meza-Espinoza; 0, 63% dans l'étude de Nakamura et coll.) [86, 91].

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

Le cancer du testicule, l'hypospadias, la cryptorchidie ainsi que les troubles de la spermatogenèse sont très souvent associés à cette anomalie. Les patients peuvent être oligospermiques ou plus fréquemment azospermiques [1295, 2961]. Yoshida et coll. dans son étude sur des patients 45X/46XY sans anomalies de la région AZF (les gènes DAZ et RBMI sont présents), suppose que l'azoospermie est expliquée chez ces individus par un défaut d'appariement des chromosomes X et Y ou par des mutations et des délétions affectant d'autres gènes contrôlant la spermatogenèse [86, 92].

Le recours à l'ICSI est possible chez ces patients lors de l'existence de cellules germinales normales. Mais l'étude réalisée par Patsalis et ses collaborateurs (2002) portant sur 12 patients présentant la formule 45X/46, XY révèle que le tiers de ces patients possèdent aussi une microdélétion de la région AZFc, et que la descendance de ces sujets a de fortes chances d'hériter du problème d'infertilité ainsi que de problèmes plus graves comme l'ambiguïté sexuelle et le syndrome de Turner (le mécanisme n'est pas encore bien élucidé) [93, 94].

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

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

2. Les anomalies de structure :

Chez les hommes infertiles, elles sont exclusivement représentées par les anomalies de structure du chromosome Y et les exceptionnelles translocations X-Y.

a. Les anomalies structurales du chromosome Y :

Les anomalies de structure du chr. Y sont remarquables par leur diversité et la variabilité des phénotypes observés (Bühler)²⁹. Seules les anomalies touchant p11 et q11 peuvent éventuellement entraîner un trouble de la fertilité.

Les autres anomalies de structure du chromosome Y s'accompagnent d'une atteinte plus ou moins sévère de la spermatogenèse, d'un testicule dysgénétique, voir d'un phénotype féminin lorsque la délétion siège sur le bras court de l'Y et implique le facteur de détermination testiculaire. En pratique, l'anomalie de structure la plus fréquemment rencontrée sur le chromosome Y est la délétion plus ou moins importante de la partie euchromatique du bras long.

•La délétion du bras long du chromosome Y :

L'établissement de corrélation caryotype-phénotype a permis de conclure (Weissenbach)³⁰ la présence de facteurs contrôlant la spermatogénèse situés dans la partie Yq délétée non fluorescente euchromatique (Yq11), facteurs qui prendront par la suite le nom de facteur d'azoospermie AZF (Azoospermia factor). Aussi, la délétion du bras long du chr. Y (Yq) est responsable de l'une azoospermie.

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

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

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

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

- Une microdélétion invisible sur le caryotype classique, affectant le bras court du chromosome Y (plus précisément le locus du gène SRY) ou des autosomes (au niveau des autres gènes de la différenciation sexuelle).
- Une mutation de l'un des gènes intervenant dans la différenciation sexuelle (SRY, SOX9, DAX1, ...etc.) (95).

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

En cas d'éventuelle tentative d'aide médicale à la procréation chez ce patient (si présence de spermatozoïdes ou spermatocyte II dans le prélèvement testiculaire), la délétion et donc l'infertilité seraient obligatoirement transmises à une descendance masculine. Il existe aussi un risque non négligeable d'avoir un enfant avec de graves problèmes à type d'ambiguïté sexuelle, de dysgénésie gonadique ou de syndrome de Turner. Ce risque est suggéré par des études réalisées sur des hommes porteurs de délétions ou microdélétions du chromosome Y, et qui sont arrivées à la conclusion que la transmission de ces anomalies de structure d'une génération à la suivante favorise l'apparition d'anomalies de nombre tel que 45X ou 45X/46XY, très probablement par extension de la perte du matériel du chromosome Y lors de la méiose (93, 94, 96,97).

•Les microdélétions du chromosome Y :

L'analyse du caryotype chez des patients présentant une azoospermie ou une oligospermie de nature sécrétoire ne révèle que rarement une anomalie visible au microscope. Du fait de sa petite taille et de sa faible colorabilité, le chromosome Y se prête mal à une étude détaillée de sa structure en cytogénétique classique. Ces techniques de biologie moléculaire ont permis de définir sept intervalles situés entre la région pseudoautosomale du bras court et la partie hétérochromatine du bras long

(Vogt)³¹. La description d'hommes porteurs de délétions cytogénétiques, a permis d'assigner à l'intervalle 6, un rôle essentiel dans le maintien de la spermatogenèse. Ces données ont été confirmées par l'utilisation de sondes moléculaires chez 19 patients stériles, dont 2 présentaient des délétions interstitielles soit de la partie proximale, soit de la partie distale de l'intervalle 6.

L'examen histologique des biopsies testiculaires faites chez ces patients a montré des images différentes, comme l'absence totale de cellules souches (syndrome de cellules de sertoli) ou la présence de spermatogonies ou de cellules préméiotiques de la spermatogenèse dans certains tubules, en l'absence de cellules post méiotiques (arrêt de maturation). On n'observait pas de relation notable entre la taille, la localisation des microdélétions et la sévérité de l'atteinte de la spermatogenèse. La présence d'une microdélétion est importante pour l'information et le conseil génétique de ces patients. En effet, quand les hommes porteurs de telles délétions produisent quand même quelques spermatozoïdes, on peut leur proposer une méthode de procréation médicalement assistée. Cependant, les chromosomes déficients sont transmis aux mâles de la génération suivante.

Dans notre étude aucun cas de micro délétion de chromosomes Y n'a été rapporté ce qui ne peut être expliqué que par la difficulté de son diagnostic microscopique a cause de sa petite taille et de sa faible colorabilité.

• Les chromosomes Y en anneau

En général, les hommes stériles porteurs de cette anomalie du caryotype ont de façon surprenante un phénotype normal, car ils ont le plus souvent une mosaïque accompagnée de cellules de caryotype 46, XY

Notre échantillon ne contient aucun patient présentant ce syndrome.

Par ailleurs la littérature a rapporté le cas d'un garçon avec un caryotype 45,X/46,X,r(Y)/47,X,r(Y),r(Y)/48,X,r(Y),r(Y),r(Y). Le phénotype était substantiellement caractérisé par une petite taille et par un hypospadias scrotal avec un pénis de taille normale. Les techniques de biologie moléculaire montraient que ces chromosomes étaient constituées par un chromosome Y qui avait perdu la portion hétérochromatique du bras long et la région la plus distale du bras court. Les auteurs discutent les corrélations entre le phénotype et la constitution chromosomique du propositus. Ainsi, le phénotype des patients présentant un Y en anneau peut être normal ou varier de l'ambiguïté des organes génitaux externes au phénotype féminin avec dysgénésie gonadique (Pezzolo)³².

• Les chromosomes Y dicentriques :

Ce sont des anomalies de structure parmi les plus fréquentes du chromosome Y (Yoshida)³³. Des cas d'individus (le plus souvent génétiquement en mosaïques, par exemple associés à 45,X) porteurs de chromosomes Yp ou Yq dicentriques, ont été décrits avec des degrés variés d'infertilité. Les manifestations sont diverses, il peut s'agir d'un phénotype féminin avec petite taille, un phénotype turnérien en passant par des réversions sexuelles ou phénotype masculin avec azoospermie et/ou ambiguïté sexuelle. Ces sujets sont porteurs de délétions variables du bras long du chromosome Y : quand la zone AZF est perdue une infertilité avec azoospermie sont observées.

Dans notre série aucun cas d'anomalies de structure de type Y dicentriques n'a été objectivé.

Par contre Dans la littérature, un chromosome Y anormal a été mis en évidence chez un patient de 55 ans présentant un syndrome paranéoplasique, pseudo-myasthéniforme de Lambert-Eaton. Le patient présentait des testicules de petite taille, et une azoospermie. Les dosages hormonaux ont donné des valeurs comparables à celles rencontrées dans le syndrome de Klinefelter, une mosaïque 45,X/ 46,XYp+ a été mise en évidence dans les lymphocytes sanguins périphériques. L'hybridation in situ a

montré deux copies des séquences Yp proximales. L'analyse par Southern-blot, a mis en évidence la présence de séquences spécifiques du chromosome Y, depuis la région juxta-pseudoautosomale jusque la partie Yq proximale. Ce chromosome der (Y) a été interprété comme un isochromosome des bras longs, dicentrique avec un centromère actif et un centromère inactivé. Le point de cassure qui a donné naissance à ce chromosome se situerait dans la région pseudoautosomale Yp11.32. La duplication du chromosome Y étant quasi complète (Savary)³⁴.

Il a également été décrit le cas d'un nouveau-né adressé pour un bilan d'ambiguïté sexuelle et de discrètes anomalies phénotypiques suggérant un syndrome de Turner. Une échographie pelvienne et rénale ont confirmé la présence d'un utérus et de reins normaux. Le scrotum était incomplètement fusionné et ne contenait pas de gonades palpables. Le sujet a été déclaré de sexe féminin en raison de la présence d'un utérus, de l'aspect phénotypique des organes génitaux. L'étude cytogénétique a révélé un caryotype anormal mos 46,X,idic(Y) (p11.2)[77]/45,X[29]/46,X,idic(Y) (p11.2)[2]/47,XY,idic(Y)(p11.2)[2]/47,X,idic(Y)(p11.2),+idic(Y)(p11.2)[1]/46,XY[1]. La corrélation génotype-phénotype n'a pas pu être établie car l'évolution phénotypique peut être imprévisible lorsqu'il existe une mosaïque de nature très variable (Kohn)³⁵.

• **Influence de la taille du chromosome Y sur l'infertilité**

À la suite de rapports indiquant qu'il y a une association étroite entre la présence d'un grand chromosome Y chez des individus et le risque d'avortement spontané chez les conjoints, la fréquence de rejet fœtal spontané a été étudiée dans quatre lignées familiales issues d'ancêtres patrilinéaires dont deux d'entre eux étaient porteurs d'un Yq+, alors que les deux autres avaient un Yq- ou un chromosome Y normal. Un faible taux d'avortements est observé dans la lignée familiale porteuse d'un Yq+. Les grands chromosomes Y sont de types variés et sont produits par plusieurs mécanismes. Un grand chromosome Y peut affecter la vitalité du zygote mais non la fertilité de son porteur. (Genest)³⁶.

•Les translocations X-Y

Deux formes caryotypiques des translocations X-Y ont été mises en évidence chez l'homme.

- La plus fréquemment observée (46,Y,t(X;Y) associe un chromosome Y normal d'origine paternelle à la translocation X-Y héritée de la mère. Les patients post-pubertaires porteurs de cette anomalie sont azoospermiques et l'atteinte gonadique représentée par ces patients malgré la présence d'un chromosome Y normal est encore difficilement explicable.
- La translocation X-Y associée à un chromosome X normal (46,X, t(X;Y)) engendre un phénotype masculin si le bras court du chromosome Y est impliqué dans la translocation.

Tous les cas décrits dans la littérature sont sporadiques, le diagnostic chez les sujets porteurs peut être fait dès l'enfance devant des testicules de petite taille. Après la puberté, ils présenteront une azoospermie. C'est la ressemblance phénotypique entre les hommes X, t(X;Y) et les hommes XX qui a conduit à suspecter le rôle d'un échange génétique entre les chromosomes X et Y chez les hommes XX.

Dans notre étude aucun cas de translocation XY n'a été mis en évidence

III. Anomalies intéressant les gonosomes et les autosomes

Ce sont les translocations X- autosome et Y- autosome.

1. Les translocations X- autosomes

Elles sont rares et leur fréquence est difficile à établir dans la population générale et chez les hommes infertiles. 13 cas ont été publiés (Mattei)³⁷ ; Quack³⁸ et chacun de ces patients est porteur d'une translocation équilibrée entre le chromosome X et un autosome. Les hommes porteurs d'une translocation X-autosome sont stériles et présentent une oligospermie sévère ou plus souvent une azoospermie.

2. Les translocations Y- autosomes

En raison de l'hétérogénéité de ce groupe de translocations, d'intéressantes tentatives de classement ont été faites, se basant soit sur l'aspect familial ou de novo du remaniement (Fryns)³⁹, soit sur l'autosome sur lequel est transloqué le chromosome Y (Zuffardi et Tiepolo)⁴⁰. Les translocations Y- autosome de novo s'accompagnent d'une stérilité primaire par atteinte de la spermatogenèse. Dans ce cas, excepté quelques rares exceptions (Fryns et Coll. 1985*), la formule chromosomique la plus fréquemment rencontrée est équilibrée : 46, X-A, + t(Y-A). Dans plus de la moitié des cas, l'autosome remanié est un chromosome non acrocentrique et lorsqu'il s'agit d'un chromosome de ce groupe, la translocation se fait aussi bien sur les bras longs que sur les bras courts de ce chromosome. Une translocation du chromosome Y avec le chromosome 6 a été décrite et s'accompagne d'une infertilité avec oligospermie sévère, sans que des gènes impliqués dans la fertilité masculine ne soient délétés. Ici le mécanisme de l'infertilité n'est pas lié à l'altération du gène clé de la spermatogenèse mais à des anomalies de la méiose secondaire à la translocation.

Ces deux types d'anomalies chromosomiques n'ont été détectés dans aucun caryotype de notre échantillon

IV. Les anomalies des autosomes

Des altérations plus ou moins sévères de la spermatogenèse ont été fréquemment observées chez des sujets porteurs d'anomalies chromosomiques impliquant uniquement les autosomes. La fréquence de ces anomalies parmi les hommes infertiles (1,39%) est faible en comparaison de celle des chromosomes sexuels. Parmi ces anomalies purement autosomiques, les anomalies de nombre et les anomalies de structure équilibrées sont responsables de l'apparition de malformations congénitales faisant passer au second plan les troubles de la fertilité. Seules, les anomalies de structure équilibrées ont un impact spécifique sur la spermatogenèse. Les anomalies autosomiques les plus fréquemment rencontrés dans les populations d'hommes infertiles sont les translocations Robertsoniennes (0,70%) puis les translocations réciproques (0,37%) et les inversions (0,09%). La fréquence des anomalies autosomiques varie en fonction des données du spermogramme.

1. Les translocations :

En ce qui concerne les translocations, les valeurs les plus bassées du spermogramme étaient observés chez les sujets porteurs de translocation robertsonienne (Bourouillou)²⁰.

a. Translocation robertsonienne

Les chromosomes acrocentriques du groupe D (13, 14, 15) et du groupe G (21,22) sont le plus souvent impliqués. L'incidence de ces translocations est de 0,08% dans la population générale. On retrouve une augmentation de leur fréquence chez les hommes azoospermiques (0,09%) ou oligospermiques (1,6%) (Veld)⁴¹.

La plus fréquente dans la population mâle infertile est la translocation t (13q14q).

Des études chez ces patients présentant une translocation 13q14q ou 14q21 ont montré un mauvais appariement des chromosomes transloqués durant la méiose.

La plupart des translocations t (13q14q) sont familiales (pères et frères porteurs de la même anomalie mais fertiles). La raison de cette différence de fertilité est inconnue.

b. Les translocations réciproques :

Une augmentation de la fréquence des translocations réciproques est retrouvée chez les patients oligospermes (0,6%) et azospermes (0,9%). Ces translocations sont retrouvées chez 0,1% de la population générale. La conséquence est un mauvais appariement des chromosomes lors de la méiose.

- Chez les patients dont le spermogramme est au dessous de 10 millions par ml, les translocations Robertsoniennes sont 2,5 fois plus fréquentes que les translocations réciproques. Les translocations réciproques impliquant un chromosome acrocentrique sont incluses dans ce groupe.
- Chez les hommes dont la numération des spermatozoïdes est au dessus de 10 millions par millilitre de sperme, le nombre de translocations Robertsoniennes diminue et le rapport des translocations n'impliquant pas de chromosomes acrocentriques s'inverse par rapport au groupe précédant. L'analyse de ces données met en évidence le rôle particulièrement délétère des anomalies impliquant les chromosomes acrocentriques sur le déroulement de la spermatogenèse.

Un seul de nos patients présente une anomalie autosomique, sous forme d'une translocation robertsonienne entre deux chromosomes du groupe D. Cela correspond à une fréquence de 1, 17% de l'ensemble des hommes stériles inclus dans l'étude, 4, 17% des anomalies recensées et 1, 35% des azospermiques.

Si l'on estime avec Nielsen J. et Smmensen 1. à 0, 18% le pourcentage des translocations dans la population générale, il existe 6, 5 fois plus de porteurs de cette anomalie chromosomique parmi les 85 hommes infertiles que compte notre échantillon [84, 98].

Il ressort de la comparaison avec les autres études :

- Zuffari O. et Tiepolo : dans leur synthèse des études de Kjessler (1974), Koulisher et Schoysman (1975), Chandley (1979) avec leurs propres statistiques établies de 1974 à 1981 obtiennent 1, 1% d'anomalies autosomiques dans un groupe de 7 277 hommes inféconds 12901.
- G. Bourrouilliou (1992) : sur 1612 sujets recrutés pour oligospermie «20 million de spz/mL) ou azoospermie total, trouve 2, 53% d'anomalies autosomiques soit 33, 06% de l'ensemble des anomalies chromosomiques rencontrées [991].
- Vincent MC (2001) : dans son échantillon de 2651 hommes inclus selon 'les mêmes critères que l'étude précédente, a recensé 2, 75% d'anomalies autosomiques représentant 35, 09% de toutes les anomalies chromosomiques 12761.
- *Meza-Espinoza (2006) dans son étude poilant sur 227 hommes azoospermiques, trouve 2 anomalies autosomiques, soit 0, 88% de tous les caryotypes analysés, et 4, 65% de tous les caryotypes anormaux (86).

De cette comparaison nous pouvons conclure que notre résultat rejoint celui des autres auteurs, les anomalies autosomiques sont plus fréquentes eu sein du groupe des hommes infertiles par rapport à la population générale. Les taux varient dans les études citées ci-dessus entre 1, 1% et 2, 75%, notre valeur de 1, 17% est bien comprise dans cet intervalle.

La part des anomalies autosomiques parmi toutes les anomalies chromosomiques a été estimée dans notre échantillon à 4, 17%, dans les autres études ce pourcentage fluctue entre 4, 65% et 33, 09%, Cette hétérogénéité est sans doute liée aux critères de sélection considérés par chaque équipe. Les taux les plus élevés sont retrouvés dans les études ayant inclus des hommes azoospermiques et oligospermiques (G. Bourrouilliou 33, 06% et Vincent MC 35, 06%), alors que des taux plus faibles apparaissent dans l'étude de Meza-Espinoza n'incluant que les hommes azoospermiques (4, 65%), et la notre qui compte 87% de sujets azoospermiques (4, 4, 17%). Ceci nous permet de supposer-que les anomalies des autosomes sont plus fréquentes dans Poligospermie que dans l'azoospermie. Pour vérifier cette hypothèse, nous nous sommes, intéressés à des études qui ont pu évaluer l'incidence des différents types d'anomalies du caryotype (gonosomiques, autosomiques, de nombre, de structure) en fonction de la gravité de l'atteinte du spermogramme. Leurs résultats confirment que les anomalies autosomiques (et de structure) entraînent le plus souvent une oligospermie, alors que les anomalies des gonosomes (et de nombre) sont responsables plus fréquemment d'une azoospermie [84, 86, 100, 101).

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

L'anomalie autosomique retrouvée correspond à la formule chromosomique 45, XY t(Dq, Dq). Il s'agit d'une translocation robertsonienne entre deux chromosomes du groupe D.

La revue de la littérature révèle que les translocations robertsoniennes sont les plus fréquentes des anomalies autosomiques liées à l'infertilité masculine. Le groupe D réunissant les paires de chromosomes acrocentriques 13, 14, 15 est le plus concerné.

Ce phénomène s'applique également à la population générale adulte avec un sujet sur 1000, d'après Court Brown(1967), porteur d'une fusion centrique t(Dq, Dq). Et, de toutes les t D/D, la plus commune est la 13/14 1290, 3111. En effet, Vincent MC (2001) dans son échantillon de 2651 hommes infertiles, dénombre 73 anomalies autosomiques, dont 38 translocations robertsonniennes parmi elles 30 sont des t 13/14 [85, 102).

Pour expliquer le mécanisme par le quel les translocations peuvent altérer-la spermatogenèse, deux hypothèses sont avancées. La première est la cassure d'un gène majeur de la spermatogenèse, supposée par une étude qui a montré que certains gènes, dont les transcrits sont retrouvés dans le testicule et ceci de façon exclusive ou non, sont localisés dans des régions du génome décrites comme points de cassure chromosomique récurrents dans des translocations chez des sujets infertiles. La deuxième hypothèse, et la plus probable, serait l'inactivation de certains gènes situés sur les chromosomes transloqués, par leur intégration dans la vésicule sexuelle au cours du stade pachytène de la méiose (87)..

Chez notre patient, outre les effets directs sur la spermatogenèse, cette translocation est responsable d'un phénotype anormal: la gynécomastie. Nous sommes donc face à une translocation déséquilibrée. Pour ce malade, le caryotype affirme l'origine génétique du phénotype pathologique et de l'azoospermie, mais une exploration plus poussée s'avère nécessaire. Une étude par FISH et PCR permettrait de préciser les chromosomes concernés, d'évaluer l'importance des pertes de matériel chromosomique et les gènes atteints.

En cas d'un éventuel recours à l'ICSI par cet individu, il est important d'évaluer le risque pour sa descendance. Il est globalement plus lourd dans ces cas d'anomalies autosomiques que dans les anomalies impliquant les chromosomes, sexuels [87]. Pour les translocations robertsonienne le risque de translocation déséquilibrée viable est variable: faible pour la translocation (13, 14) quel que soit le sexe du parent (1 à 2%),

mais plus important quand le chromosome 21 est impliqué (14, 21) ou (21, 22) (87, 100, 103). Dans ce cas il y a un risque réel de transmission de l'infertilité et d'anomalies chromosomiques graves comme la trisomie 21, donc toute AMP doit impérativement être couplée à un bon conseil génétique.

2. Les inversions autosomiques

Seules les inversions péricentriques sont responsables d'une réduction de la fertilité masculine, et celle-ci est plus prononcée pour les grands chromosomes que pour les petits. Chandley et coll ont rapporté une observation avec asynapsis de la méiose I et arrêt de la spermatogenèse. L'inversion péricentrique du chromosome 1 est particulièrement associée à une stérilité masculine quelle que soit la position des points de cassure.

Il a été rapporté dans la littérature (Davalos)⁴² un cas d'inversion (9)(p24q13) familiale associée à la stérilité chez trois frères. Le caryotype de la mère est normal au niveau du sang périphérique. Le père est décédé, son caryotype est inconnu. Cependant, l'absence de chromosome 9 maternel (banding C) chez le fils porteur est incompatible avec la supposition d'une mosaïque chez la mère. Un tel chromosome 9 réarrangé chez les trois frères stériles peut être difficilement attribué à une association fortuite, spécialement lorsque les points de cassure sont pour la plupart identiques à celle d'une inversion unique précédemment trouvée chez un mâle azoospermique.

Les inversions des autres chromosomes et les inversions paracentriques sont généralement dépistées à la suite de la naissance d'enfants malformés ou d'avortements spontanés par déséquilibre chromosomique.

Dans l'ensemble des caryotypes étudiés aucunes anomalies cytogénétiques de type inversion autosomique n'a été rapportés.

3. Les marqueurs chromosomiques surnuméraires et les chromosomes en anneau

Dans ce cas d'aberration chromosomique des autosomes, on observe fréquemment un arrêt de la spermatogenèse au stade de spermatocyte I.

Enfin, il est important de souligner que la même anomalie autosomique, au sein d'une même famille, peut s'exprimer de façon très variable selon les individus qui en sont porteurs, de la stérilité par absence de formation de spermatozoïdes à une fertilité normale avec spermatogenèse normale.

Dans notre série aucune anomalie cytogénétiques de ce type n'a été objectivée.

L'infertilité masculine d'origine génique

I. Introduction

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

- Les infertilités d'origine sécrétoire qui sont nombreuses, se présentant souvent comme des tableaux cliniques endocriniens faisant passer l'infertilité au second plan. Ces infertilités sont en rapport soit à des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire, soit du tractus uro-génital, soit de la formation des gonades. Ceci a un effet soit direct sur la maturation des cellules germinales, soit aboutit à la production de spermatozoïdes non fonctionnels [104]. Les sociétés américaines d'urologie (AUE) et de médecine de la reproduction (ASRM) recommandent de réaliser un bilan hormonal s'il existe (105) :
 - Un spermogramme anormal, particulièrement si le nombre de spermatozoïdes est inférieur à 10 millions/ml
 - Une baisse de la fonction sexuelle ;
 - Des signes cliniques évocateurs d'une endocrinopathie.

À titre d'exemple, une étude rétrospective américaine en 1997, réalisée dans un service d'urologie parmi 1035 patients, a trouvé un nombre d'hypogonadisme de 1, 7% [106]. Cependant, une infertilité secondaire à un hypogonadisme, qu'il soit congénital ou acquis, peut être traitée et la fertilité restaurée.

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

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

La méconnaissance actuelle des mécanismes de contrôle de la spermatogenèse et du mécanisme de fonctionnement précis du testicule, explique qu'aujourd'hui dans l'espèce humaine - bien que de nombreux gènes impliqués soient décrits (notamment sur le chromosome Y)- l'origine exacte des infertilités masculines reste le plus souvent inconnue [107, 108]

II. Hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire

1. Anomalies hypothalamiques

a. Syndrome de Kallman :

Sa prévalence (probablement sous-estimée) serait d'environ 1/8 000 garçons. Une prédominance des cas sporadiques est notée. Dans les formes familiales, trois modes de transmission ont été décrits : récessif lié au chromosome X, autosomique dominant, ou autosomique récessif (109). Lorsque l'hypogonadisme est congénital, il est souhaitable de rechercher, à l'interrogatoire, une anosmie ou une hyposmie (diminution de la sensation des odeurs). Ce signe clinique est évocateur d'un syndrome de Kallman de Morsier. Il existe des formes plus ou moins complètes de ce syndrome. Le patient a des testicules de petite taille, avec la notion d'une ectopie uni- ou bilatérale dans l'enfance. Il existe un micropénis qui traduit l'absence de sécrétion de gonadotrophines pendant la vie intra-utérine. En cas d'hypogonadisme, la masse grasse est élevée, au dépend de la masse musculaire. Dans les formes congénitales complètes, il existe peu de troubles de la libido en raison d'une absence d'imprégnation androgénique préalable. Ces dix dernières années, plusieurs gènes ont été identifiés comme impliqués dans le syndrome de Kallman de Morsier [110, 111] (par exemple : KALI, FGFR1, le gène de la prokinéticine, le gène du récepteur de la prokinéticine).

b. Hypoplasie congénitale surrénalienne ou HCS :

L'hypoplasie congénitale des surrénales ou adrenal hypoplasie congenita (AHC) est une maladie rare, de révélation parfois précoce et létale en l'absence de traitement adapté. Certaines de ces hypoplasies congénitales sont liées à des mutations observées dans le gène DARI sur l'X qui code pour un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires aux hormones. C'est un répresseur transcriptionnel qui intervient dans la morphogénèse des surrénales et la différenciation gonadique. Nous rapportons ici quatre observations d'hypoplasie congénitale des surrénales liée à l'X. Les deux premières observations concernaient des formes non délétionnelles avec mutations isolées de DARI (p.L381 V et g.78 deIT), jamais rapportées jusqu'alors. Les mères conductrices ont bénéficié d'un dépistage prénatal avec dosage d'œstriol au cours de la grossesse dont les taux anormalement bas ont permis une prise en charge précoce des nouveau-nés, qui, avec un recul respectif de 21 et 20 mois, se portent bien sous traitement substitutif. Dans les deux dernières observations il s'agissait d'un syndrome des gènes contigus, dont une forme familiale, avec une hypoplasie congénitale des surrénales s'associant à un déficit en glycérol-kinase. Le diagnostic a été porté respectivement à six jours de vie et à sept ans devant un tableau d'insuffisance surrénale aiguë (112).

Tableau 16 : Hétérogénéité génétique des hypoplasies congénitales des surrénales.

	Transmission	Gène(s) et localisation	Phénotype
Hypoplasie congénitale des surrénales de forme Miniature	Récessive autosomique	<i>TBX19</i> 1q23-q24	Insuffisance isolée en ACTH par mutation de Tpit
Hypoplasie congénitale des surrénales de forme cytomégalique MIM N°300200	Récessive liée à l'X	<i>DAX1 (Xp21)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance surrénale mixte - Hypogonadisme-hypogonadotrope
Syndrome IMAGE MIM N°300290	ND	Gène(s) non identifié(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Retard de croissance Intra utérin - Dysplasie Métaphysaire - AHC - Anomalies Génitales
Insuffisance surrénale (+ sujet XY, réversion de sexe) MIM N°0184757	ND	<i>NR5A1 / SF1</i> (9q33)	Insuffisance surrénale mixte + Réversion de sexe chez les garçons

c. Syndrome de Prader willi:

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

troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs. Il est dû à une anomalie du chromosome 15 et concerne un cas sur 25000 naissances (113). Dans 75% des cas, une délétion est détectable par analyse moléculaire en 15q 11 q 13. Dans 20% des cas, il s'agit d'une disomie uni parentale [114].

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

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

Des mutations du gène du récepteur de la leptine ont aussi été décrites chez des patients ayant une insuffisance hypothalamo -hypophysaire associée à une obésité et une leptinémie élevée. Une mutation homozygote (G , A) se situant en 3' de l'exon 16 a pour conséquence la disparition des domaines transmembranaire et intracellulaire [115].

2. Anomalies hypophysaires :

a. Pan-hypopituitarisme congénital

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

•Mutation du gène PROP 1

Cause la plus fréquente des formes sporadiques ou familiales de déficits hormonaux hypophysaires combinés (GH, PRL, TSH, gonadotrophines) (figure 30). La fonction corticotrope apparaît préservée dans ce cadre, quoique des déficits en

ACTH aient pu être montrés chez des patients plus âgés atteints d'une mutation de PROP-1. Des mutations récessives ou dominantes du gène codant PIT-1 ont pour conséquence un déficit composite en GH, PRL et plus inconstamment TSH. Ce triple déficit contraste avec la conservation des sécrétions gonadotrope et corticotrope (116).

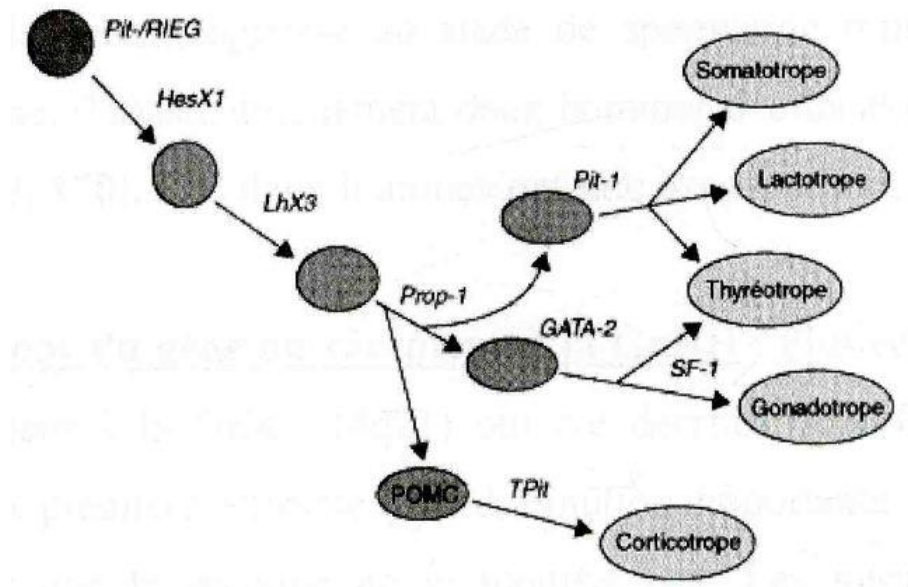


Figure 16 : Différents gènes impliqués dans les étapes de différenciation des cellules antéhypophysaires à partir de l'ébauche initiale composée des cellules de la poche de Rathke(146).

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

b. Déficit isolé en FSH

Chez les rares patients d'origine finlandaise 1 porteurs d'une mutation perte de fonction sur le récepteur de la FSH, le volume testiculaire est diminué mais une spermatogenèse quantitativement diminuée persiste du fait de la présence d'une sécrétion normale de testostérone (117).

Chez l'homme adulte atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital, l'administration prolongée de FSH seule, en l'absence d'HCG, ne corrige pas l'azoospermie des patients (118). Le dosage de la LH : N'est pas nécessaire dans le bilan d'infertilité car elle agit de façon indirecte sur la spermatogenèse. Elle stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig de façon pulsatile. À titre d'exemple, l'inactivation du gène de la LHP chez la souris est responsable d'une absence de différenciation des cellules de Leydig, d'une baisse des taux sériques et intra testiculaires de testostérone et d'un arrêt de la spermatogenèse au stade de spermatide ronde [168]. Dans l'espèce humaine, il existe uniquement deux hommes décrits avec une mutation de la LH fi [119, 120]. Ces deux hommes ont une azoospermie, en l'absence de traitement.

c. Mutations du gène du récepteur à la GnRH :

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

Cliniquement, les patients présentent un retard pubertaire avec une diminution de la libido, un micro-pénis et des testicules de petit volume. Les taux de FSH et LH sont bas (121).

Tableau 17 : Déficiences hypophysaires (+) observés au cours des anomalies génétiques responsables d'atteintes isolées ou composites des sécrétions antéhypophysaires. Sont mentionnés les gènes mutés, leur localisation chromosomique et la nature des protéines codées par ces différents gènes

Gène	ACTH	TSH	LH	FSH	GH	PRL	Chromosome	Molécule codée
Pitx2/RIEG	+	+	+	+	+	+	4q25-q27	Facteur de transcription
Hesx 1 /HESX	+	+	+	+	+	+	3p21	Facteur de transcription
LHX3		+	+	+	+	+	9q34	Facteur de transcription
LHX4	+	+	+	+	+	+	1g25	Facteur de transcription
Prop-1		+			+	+	5q35	Facteur de transcription
Pit-1		+			+	+	3p11	Facteur de transcription
TPit	+						1 q23	Facteur de transcription
PC1	+		+	+			5q15-q21	Convertase
DAX 1			+	+			Xp21	Récepteur nucléaire
Kall			+	+			Xp22	Facteur de migration
FGF-R1			+	+			8p11-p12	Récepteur membranaire
GPR54			+	+			19p13	Récepteur membranaire
GnRH-R			+	+			4q21	Récepteur membranaire
Leptine			+	+			7q31	Hormone
Leptine R			+	+			1p31	Récepteur membranaire
Prader-Willi			+	+			15q1 1	Ligase de l'ubiquitine ?
Bardet-Bield			+	+			3p12	<i>ADP-ribolysation factor</i>
LH-§			+				19q13	Hormone
TSH-§		+					1p22	Hormone
TRH-R		+					8q23	Récepteur membranaire
GHRH-R					+		7p15	Récepteur membranaire
GH1					+		17q22-q24	Hormone

3. Troubles des hormones stéroïdiennes :

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

Ce phénotype est du à l'hyperplasie congénitale des surrénales (tableau 7), aux anomalies de synthèse des androgènes ou à l'insensibilité aux androgènes (114, 122, 123).

Tableau 18 : Les principaux gènes impliqués dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (147)

Gène	localisation	Anomalie résultant de sa mutation	Mode de transmission
StaR	8p1 1.2	Hyperplasie congénitale lipoïde	Autosomique récessif
CYP17	1 Oq24.3	Déficit en 17alpha-hydroxylase	Autosomique récessif
HSD3	Ipl 1-13	Déficit en 3beta-hydroxysteroïde déshydrogénase II	Autosomique récessif
CYP21 A2	6p21.3	Déficit en 21 hydroxylase	Autosomique récessif
CYP 11	8q21-22	Déficit en 11 alpha-hydroxylase	

Tableau 19 : les principaux gènes impliqués dans les troubles de synthèse des androgènes et de leurs récepteurs (147)

Gène	localisation	Anomalie résultant de sa mutation	Mode de transmission
HSD17 B3	9q22	Déficit en 17beta-hydroxysteroïde désydrogénase	Autosomique récessif
SRD5 A2	2p23	Déficit en 5 (alpha-réductase	Autosomique récessif
AR	XqI 1-12	Syndrome d'insensibilité aux androgènes	Récessif lié à l'X

III. Les azoospermies obstructives (excrétoires) :

1. Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents

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

a. L'intérêt de l'étude moléculaire complète du gène CFTR :

Plus de 1200 mutations du gène CFTR ont déjà été identifiées. Ce gène, situé sur le chromosome 7, code pour une protéine de 1480 acides aminés, appartenant à la famille des transporteurs ABC. Cette protéine, présente au pôle apical des cellules épithéliales épидидymaires et déférentielles, régulerait la perméabilité trans-cellulaire à l'eau et la fluidité du liquide séminal, par le biais d'interactions avec les aquaporines-9 (124). Ces dernières sont des protéines-canal transmembranaires permettant des flux hydriques importants au travers des membranes cytoplasmiques.

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

Tableau 20 : Différentes classes de mutation du gène CFTR (148)

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

En fonction de la mutation, les altérations de la fonction du CFTR sont plus ou moins marquées et responsables d'une grande variabilité clinique allant de l'atteinte multi viscérale de la mucoviscidose à l'atteinte isolée des canaux déférents. Il semble donc légitime de faire une analyse complète par biologie moléculaire du gène du CFTR devant toute anomalie des canaux déférents et/ou des vésicules séminales [125].

b. Génotypes CFTR :

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

Soixante-dix mutations différentes ont été identifiées : elles sont présentées par exon, dans le Tableau 1. Parmi elles, 11 mutations n'étaient pas encore décrites (D110 K, P 111 A, G550R, 1717-3T/G, T908N, H939R, H949R, 30414A/G, T1246I, N13031, Q1352X).

Tableau 21 : Liste par exon des différentes mutations identifiées (en gras : nouvelles mutations, non décrites auparavant) (149)

Exon étudié	Mutations identifiées
1	P5 1, 185+9969T/C
2	R31C, S42F
3	R74W, G85E, L90S
4	DI 10E, DI 10K , P111A , R117H, RI 17C, 1148T, 4006-1G/C
6a	G 1 94V , V20 1 M, L206W, Q220R, Q220X
7	T338I, R347H, R352W
9	D443Y, A455E
10	AF508
11	D529H, G542X, G550R , G551D, R553X, 1717-3T/G , 1717-1G/A
12	P574H, G576 A, 1812-1G/A
13	G622D, 2118del4, 2183A/G, delA2184
14a	W846X, 2789+5G/A, 2752-6T/C
14b	2789+5G/A
15	T908N , H939R , H949R , M952I, 3041-4A/G
16	1980 K, F994C, 3120+1 G/A
17b	F1052V, H1054D, A1067T, R1070W
18	I1139V, DI 152H.
19	RI 162X, K1 177R, 3659delC
20	T1246I , D1270N, W1282X, Q1291R, 4005+1GG/A
21	N1303 K, N1303I , Q 1 313X , V1 318A
22	Q1352X

Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont : deIF508 (105 patients, soit- 36% de la population), R117H (21 patients, soit 7%), D443Y (11 patients, soit 4%), G542X (9 patients, soit 3%), L206W (7 patients, soit 2%), 2789+5G/A (6 patients, soit 2%), R347H (5 patients, soit 2%), 1980 K (4 patients, soit 1, 4%), RI 070W (4 patients, soit 1, 4%) et N 1303 K (3 patients, soit 1%).

Ces 70 mutations se décomposent en 47 mutations faux-sens, huit non-sens, deux délétions, et 13 mutations affectant l'épissage. La plupart des mutations identifiées sont localisées dans les exons correspondant à un des domaines hydrophiles de la protéine (NBF1), capable de se lier à l'ATP (exons 9 à 12) et au premier domaine transmembranaire (exons 3 à 7) (126).

- **Agénésie différentielle unilatérale**

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

- **Agénésie différentielle bilatérale :**

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

Compte tenu de la rareté des cas rapportés, il est encore difficile de corréler génotype et phénotype chez les sujets porteurs de cette mutation [127, 128].

2. Syndrome de Young :

Le syndrome de Young est caractérisé par l'association d'une azoospermie obstructive et d'infections respiratoires (sinusites et bronchites) récurrentes. La prévalence est inconnue mais le syndrome est très rare. La spermatogenèse est normale, et l'azoospermie résulte d'une obstruction de l'épididyme due à des sécrétions épaisses. La fonction respiratoire n'est généralement que peu affectée mais des cas de bronchiectasie ont été rapportés. Le syndrome se transmet vraisemblablement sur le mode autosomique récessif, mais l'étiologie est inconnue. Bien que le syndrome de Young et la mucoviscidose présentent des similitudes, plusieurs études ont montré que le syndrome de Young n'est pas associé à des mutations du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) en cause dans la mucoviscidose. Les principaux diagnostics différentiels incluent la mucoviscidose et l'agénésie bilatérale congénitale des canaux déférents (voir ces termes), mais les glandes sudoripares et le pancréas ne sont pas affectés dans le syndrome de Young. La prise en charge comprend un traitement rapide des sinusites et des infections pulmonaires. Les différentes options de traitement de la fertilité incluent une vaso-épididymostomie et des injections intra cytoplasmiques de sperme (ICSI) (129).

IV. Les autres causes géniques :

1. Syndrome de Noonan :

Le syndrome de Noonan est caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques congénitales. La prévalence à la naissance varie entre 1/1 000 et 1/2 500 naissances vivantes. Les principaux traits du visage associés au syndrome de Noonan sont un hypertélorisme avec des fentes palpébrales anti mongoloïdes, un ptôsis, des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais. Les anomalies cardiovasculaires les plus souvent associées sont une sténose pulmonaire et une cardiomyopathie hypertrophique. Les

patients présentent aussi un cou palmé court, une déformation de la cage thoracique, une déficience intellectuelle* légère, une cryptorchidie, des difficultés d'alimentation durant la petite enfance, une tendance aux saignements et des dysplasies lymphatiques. Le mode d'hérédité est autosomique dominant. Chez la moitié des malades environ, la maladie est provoquée par des mutations faux-sens du gène PTPN 11 localisé sur le chromosome 12, résultant en un gain de fonction de la phosphotyrosine phosphatase SHP-2 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11). Récemment, des mutations d'autres gènes de la voie RAS MAPK (gènes KRAS, SOS 1, et RAF 1) ont été identifiées chez une petite proportion de patients atteints du syndrome de Noonan. Une analyse mutationnelle peut être réalisée à partir d'échantillons de sang et est recommandée devant toute suspicion de syndrome de Noonan.

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

Le diagnostic prénatal peut être réalisé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse, si la mutation a été identifiée au préalable chez un membre de la famille. Cela étant, la complexité technique de cette analyse rend le diagnostic difficile sur un cas index dans le court laps de temps disponible au cours de la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire est également réalisable. Le diagnostic de syndrome de Noonan doit être envisagé chez tous les foetus présentant un polyhydramnios, des épanchements pleuraux, des œdèmes et une augmentation sr de la clarté nucale avec un caryotype normal (130).

2. La drépanocytose :

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

Si l'étude de l'hémoglobine Hb permet le diagnostic dès la vie foetale, la maladie ne se manifeste pas avant que la substitution des gènes gamma par les gènes bêta ne soit suffisamment produite (entre 3 et 9 mois de vie). Les drépanocytoses sont des maladies hémolytiques chroniques susceptibles de 3 types d'accidents aigus surajoutés, les anémies graves, les infections bactériennes graves et les accidents ischémiques dits vaso-occlusifs (AVO) secondaires aux conflits entre les petits vaisseaux et les globules rouges drépanocytaires. Cette maladie vaso-occlusive entraînerait des infarctissements de l'axe hypothalamo -hypophysaire et des testicules, à l'origine de l'infertilité (130).

3. Bêta thalassémie

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

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

Trois types de BT sont décrits:

- la BT mineure ou hétérozygote, en règle asymptomatique.
- la BT majeure (BTM) conséquence d'une forme homozygote: l'anémie microcytaire et hypochrome s'accompagne d'une splénomégalie et se révèle entre 6-24 mois. Ses mécanismes sont la dysérythropoïèse et l'hémolyse. Sa sévérité requiert des transfusions (TF) systématiques afin de maintenir, par un taux d'Hb > 90-100 g/l, une activité normale. La surcharge en fer liée aux TF de concentrés globulaires domine le pronostic vital (atteinte cardiaque) et la morbidité (atteintes endocriniennes et hépatiques).
- la BT intermédiaire qui regroupe environ 10% des formes homozygotes et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite E-BT: l'anémie, de degré très variable, est moins sévère et de diagnostic plus tardif que dans la BTM. Les besoins en TF sont occasionnels ou absents. On observe hypersplénisme, lithiase biliaire, foyers d'hématopoïèse extra-médullaire, complications thrombotiques et surcharge en fer progressives.

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

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

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

- la greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif de la BTM, avec de très bons résultats chez l'enfant disposant d'un donneur HLA-identique intrafamilial (131).

4. Hémochromatose héréditaire :

Une maladie du métabolisme du fer, autosomique récessive, dont la fréquence est estimée à une sur 300. L'hypogonadisme survient tardivement dans l'évolution de la maladie, sauf dans l'hémochromatose juvénile et touche 10 à 100% des hommes selon les études, en moyenne 46%. Un dosage de la capacité de saturation de la transferrine supérieure à 55% permet d'évoquer le diagnostic [132] les troubles de la libido et de la fonction sexuelle représentent le motif de consultation principal des patients, souvent antérieur à l'infertilité. Il existe une disparition des érections matinales. Il est nécessaire d'évoquer une pathologie génétique qui se révèle à l'âge adulte, c'est l'hémochromatose. Cliniquement, il existe une pigmentation grisâtre de la peau, qui peut s'associer à des arthralgies, une hépatomégalie, voire une cardiopathie et un diabète. Elle est due à l'accumulation de fer au niveau des cellules gonadotropes.

5. Infertilité liée à un dysfonctionnement mitochondrial :

Une délétion commune de l'ADN mitochondrial (ADNmt) est la délétion 4977 pb ADNmt (délétant 7 gènes et 5 ARNt). Elle est retrouvée en plus grande proportion dans la fraction des spermatozoïdes les moins mobiles ainsi que chez les patients oligospemes et asthénospermes [133].

Aucun types d'anomalies géniques n'a été rapportés dans notre série ceci peut être expliqué par plusieurs raison :

-L'effectif de la population étudiée

-Les types des patients recrutés

-Les moyens utilisés

Intérêt et limites de caryotype

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

Cet examen garde donc une grande valeur diagnostique. Mais la question qu'on peut se poser est: "quelles sont les indications du caryotype chez l'homme infertile ?". Les auteurs sont partagés à ce sujet. Vincent MC et coll. préconisent la pratique de cet examen en cas d'oligozoospermie sévère < 5 millions/ml, J. Schlossera et son équipe ainsi que G. BOUITouilliou l'indiquent en cas d'oligozoospermie inférieure à 10 million/ml ou de signes cliniques évoquant une anomalie chromosomique, d'autres insistent sur l'intérêt de pratiquer un caryotype chez tous les hommes oligospermiques «20 millions/ml), et certains vont même jusqu'à préconiser le caryotype devant toute infertilité masculine inexplicée [276, 310, 308, 309]. Actuellement, un consensus à peu près général fait que l'étude du caryotype ne se justifie que pour les oligozoospermies importantes, inférieures à 10 Mspz/ml, et pour les azoospermies non obstructives (134).

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

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

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

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

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

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

Dans les autres pays, l'exploration génétique des hommes infertiles est beaucoup plus courante. Au Japon une étude a porté sur 1790 cas d'hommes infertiles vus en 8 ans soit une moyenne de 223,7 patients par an (91), une étude Française menée entre 1972 et 2001 a concerné 2655 hommes infertiles soit 91,5 par an (85). Une étude Mexicaine a inclus 227 patients sur 10 ans donc 22,7 par an (86).

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

- La sous estimation de l'intérêt du caryotype par les praticiens.
- La persistance de certains préjugés sociaux qui font que l'infertilité reste toujours considérée comme l'apanage de la femme. Très peu d'homme acceptent de consulter pour ce motif.
- La difficulté d'accès d'une grande partie de la population marocaine à cet examen, d'abord de part l'éloignement des centres spécialisés concentrés à Rabat et Casablanca, et de part son prix (500 Dh) relativement élevé.

Possibilités thérapeutiques

Il n'existe aucune thérapeutique médicamenteuse qui ne soit controversée, mis à part les traitements de l'exceptionnel syndrome d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Les traitements chirurgicaux visent à rétablir une perméabilité des voies excrétrices. L'efficacité des méthodes médico-chirurgicales est l'objet de résultats contradictoires selon les études prospectives ou rétrospectives.

Cependant, face à une stérilité d'origine masculine, le but est de traiter tous les facteurs d'infertilité afin de mettre le couple dans les meilleures conditions pour une procréation naturelle.

La conduite à tenir dépend beaucoup des résultats du spermogramme et du spermocytogramme. En cas d'azoospermie excrétoire, évaluer les chances d'un traitement curateur (essentiellement anastomose épидидymo-déférentielle dont les résultats donnent 20 à 60% de grossesses selon les auteurs) mais aussi désobstruction des canaux éjaculateurs. En cas d'échec, le recours à la procréation médicalement assistée est possible à partir des spermatozoïdes épидидymaires.

En cas d'azoospermie sécrétoire testiculaire (cas le plus fréquent dans les infertilités d'origine génétique), le pronostic est malheureusement très défavorable et le plus souvent aucun geste n'est possible. Cependant les possibilités actuelles de la procréation médicalement assistée amènent à proposer une biopsie testiculaire afin de rechercher et prélever quelques spermatozoïdes dans ce testicule.

En cas d'oligo-asthéo-tératospermie, constatation la plus fréquente chez les hommes consul tant pour infertilité, il est important d'évaluer au mieux les possibilités thérapeutiques à opposer aux différents facteurs de stérilité, la discussion d'une procréation médicalement assistée d'emblée doit être faite en fonction des résultats du spermogramme et du spermocytogramme mais aussi de l'âge de la partenaire.

Il revient donc, du fait de l'efficacité très limitée des thérapeutiques médicales et chirurgicales, aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) de pallier les déficits spermatiques [141].

I. Les techniques d'aide médicale à la procréation (AMP) :

La procréation médicalement assistée (PMA) correspond à l'ensemble des techniques visant à aider les couples stériles à concevoir en dehors de l'union naturelle et à mener à terme une grossesse. Depuis l'avènement de la fécondation in vitro, les techniques de reproduction assistée ont évolué en passant par (Figure 17).

- la PZD (Partial Zona Dissection), ouverture de la zone pellucide permettant l'introduction des spermatozoïdes dans l'espace péri-vitellin.
- la SUZI (SUBzonal Insertion of Sperm), microinjection de spermatozoïdes dans l'espace périvitellin.
- et enfin, l'ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection), micro-injection d'un seul spermatozoïde dans l'ovocyte [142].

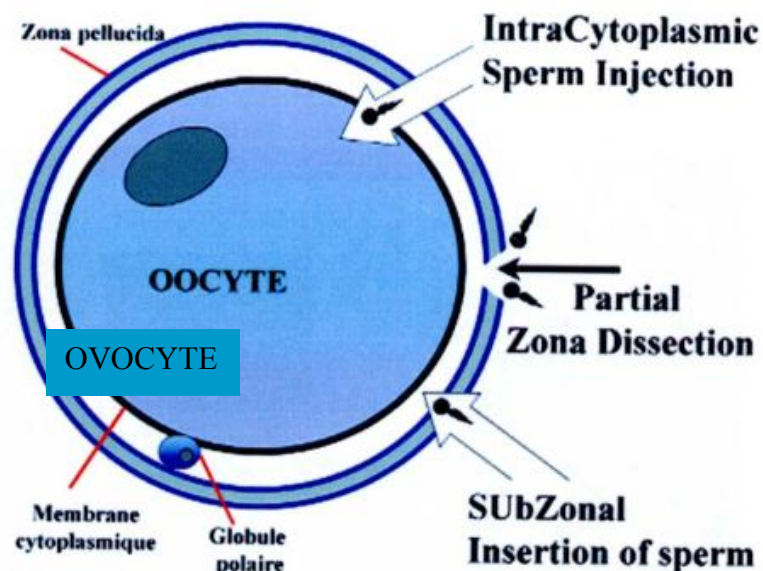


Figure 17 : Les différentes techniques de reproduction assistée

1. Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI)

a. Technique :

On prélève des ovocytes par ponction écho-guidée. On les met en incubation le temps d'expulser le premier corps polaire (indiquant le stade de métaphase II) s'ils ne sont pas mature au moment de la ponction.

Le sperme prélevé est préparé par lavage. La viabilité des spermatozoïdes est testée soit par simple observation de la mobilité soit par incubation dans un milieu hypo-osmotique (test HOS). Les spermatozoïdes dont la queue enfle partiellement ou totalement sont sélectionnés pour l'ICSI.

Un spermatozoïde est alors micro-injecté dans l'ovocyte en métaphase II. Après 16 à 18 heures, le second corps polaire est expulsé et deux pronoyaux sont observés, signant la fécondation.

Selon l'âge maternel, deux à trois embryons sont transférés un à trois jours après le prélèvement ovocytaire.

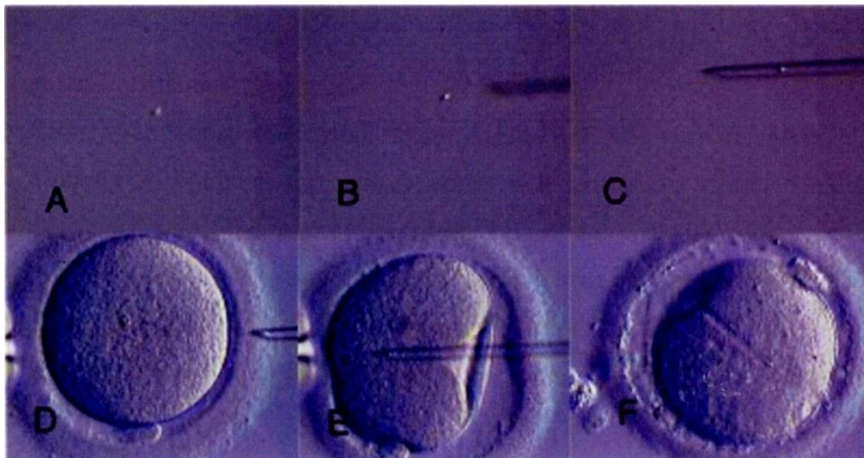


Figure 18: Séquence d'une ICSI

A. Identification du spermatozoïde,
B. Rupture du flagelle,
C. Aspiration dans la pipette,

D. Approche de l'ovocyte,
E. Insertion de la pipette et rupture de la membrane,
F. Insertion du spermatozoïde

b. Indications de l'ICSI :

La décision de procéder à une ICSI est prise sur des critères liés à l'homme comme à la femme.

• Critères de la femme

- Echec de fécondation par autres techniques

• Critères de l'homme

- Oligo-asthénospermie sévère (mobilité des spermatozoïdes <5% et concentration <2.10⁶)
- Anomalie morphologique des spermatozoïdes (téatospermie 4%)
- Azoospermie obstructive nécessitant un prélèvement de spermatozoïdes
- Anéjaculation après échec d'électroéjaculation
- Azoospermies sécrétoires dans certains cas

2. Les techniques de prélèvement (les spermatozoïdes)

Elles sont essentiellement de 4 types :

- la MESA (Microscopie Epididymal Sperm Aspiration), nécessite un abord chirurgical et l'ouverture d'un tubule épидидymaire permettant le prélèvement de spermatozoïdes, elle est surtout indiquée dans les azoospermies obstructives.
- la TESE (TEsticular Sperm Extraction), par prélèvement tissulaire permettant l'extraction de spermatozoïdes, en particulier lors des azoospermies sécrétoires.
- la PESA (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration) Aspiration percutanée du sperme épидидymaire .

- l'EEJ (ElectroEjaculation), en cas d'anéjaculation en particulier pour les patients paraplégiques posttraumatiques Le sperme non utilisé peut être congelé : les résultats d'ICSI avec sperme frais(143)

3. L'insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD) :

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

Dans les pays où l'IAD est pratiquée, le donneur est choisi par le médecin de manière à correspondre le mieux aux caractéristiques du père. Les éléments pris en compte sont la taille, la couleur des cheveux, des yeux et de la peau, ainsi que le groupe sanguin. Une mise en quarantaine du sperme congelé permet de s'assurer que le donneur n'est porteur d'aucune maladie sexuellement transmissible, telle que en autres, le virus du SIDA, l'hépatite B et C, le cytomégalovirus.

Indications : azoospermie dans le sperme éjaculé et dans des biopsies testiculaires, échec d'autres traitements de la stérilité masculine (ICSI) utilisant les spermatozoïdes du conjoint, risque de transmission d'une maladie [144].

II. Risques associés à l'aide médicale à la procréation (AMP):

L'aide médicale à la procréation, comme toute autre technique médicale et activité humaine, comporte certains risques.

1. Les malformations :

Plus d'un million d'enfants ont vu le jour dans le monde grâce à une fécondation in vitro(FIV) ou à une ICSI. Jusqu'à ce jour, le nombre de malformations congénitales observées chez les enfants issus d'une FIV ou d'une ICSI est légèrement supérieur (5.3%) à celui qui est observé parmi la population générale (3-4%).

L'origine des malformations est la plupart du temps imputable à des facteurs génétiques héréditaires ou à des facteurs maternels.

Les enfants nés après FIV présentent une prédominance de malformations cardiaques, tandis que ceux nés après ICSI montrent une majorité de malformations uro-génitales.

2. Transmission de l'infertilité

La transmission génétique d'une infertilité paternelle à la descendance masculine: risque intervenant clairement dans les procédures d'ICSI et de FIV, lorsque l'hypospermatogenèse est due à une anomalie génétique. La probabilité d'avoir un fils infertile varie d'une anomalie à l'autre.

3. Autres risques

- Grossesse extra utérine
- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- Grossesses multiples

- D'autres risques extrêmement rares, voire inexistant, méritent d'être mentionnés:
- La contamination des milieux de culture (infection sperme, contamination involontaire lors de la ponction ou au laboratoire) «0.1%)
 - Les risques d'échanges de gamètes ou d'embryons au laboratoire ou lors du transfert.
 - L'épuisement psychologique lié aux échecs répétés et la précarité financière pouvant empêcher certains couples d'accéder aux traitements sont des risques présents, mais non directement associés à la technique [142].

III. Ethique et procréation médicalement assistée(PMA)

La procréation médicalement assistée a, dès son apparition en 1978, soulevé de très nombreuses questions éthiques.

En effet, tout en permettant à des couples infertiles de procréer, la PMA donne un accès direct aux cellules qui sont à la base de la vie humaine. La responsabilité médicale et institutionnelle se trouve ainsi engagée dans la genèse même d'un être humain. Cependant, aucun consensus n'existe encore auprès des instances concernées sur le statut de l'embryon humain. Plusieurs points de vues éthiques s'affrontent sur des questions relatives à la recherche (cellules souches), les thérapies (diagnostic préimplantatoire), la cryoconservation (durée) ou le don.

Par ailleurs, la médecine de la reproduction soulève d'autres questions plutôt inédites du fait qu'on traite un couple, plutôt qu'un individu. On ne se trouve pas dans une relation thérapeutique classique soignant-patient. De plus, le traitement vise à mettre au monde une tierce personne dont la loi garantit la primauté (le bien de l'enfant) [145].

Conseil génétique

Une consultation génétique est préconisée chaque fois qu'une anomalie chromosomique ou moléculaire est découverte dans un couple, elle est également indiquée dans tout bilan précédant l'ICSI ou la FIV.

La recherche d'une cause génétique ne peut être entreprise au dernier moment, c'est à dire juste avant la mise en oeuvre du traitement. Le généticien clinicien doit rencontrer le couple sans tarder, afin que la dimension génétique soit intégrée rapidement dans la démarche de l'assistance médicale à la procréation engagée. Il informera le couple du risque encouru s'il y a lieu et proposera en cas de nécessité un diagnostic prénatal ou même un diagnostic préimplantatoire.

I. Les anomalies chromosomiques :

Comme nous l'avons vu, l'incidence des anomalies chromosomiques est 10 à 15 fois plus élevée chez les hommes infertiles.

1. Le syndrome de Klinefelter :

Si la présence de cellules de la lignée germinale (notamment en cas de mosaïque), autorise de tenter une ICSI, la descendance est exposée à un risque théorique d'anomalies de nombre, pour moitié 47, XXX ou 47, XXV et pour moitié 46, XY ou 46, XX.

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

2. Les translocations équilibrées :

La descendance d'un sujet porteur d'une translocation équilibrée peut hériter de cette translocation à l'état déséquilibré. Cependant, la viabilité des embryons porteurs d'une translocation déséquilibrée varie d'une translocation à l'autre, et il est possible de prédire cette viabilité avec une certaine fiabilité.

a. Les translocations Robertsoniennes :

Le risque de translocation déséquilibrée viable est variable selon la translocation (0 à 15%). Le risque est faible pour la translocation t (13,14) quel que soit le sexe du parent (1 à 2%) mais est plus important quand le chromosome 21 est impliqué [t (14,21) ou t (21,22)], surtout si la mère en est porteuse: 10-15% contre 2-5% pour le père. Les translocations sont rares entre chromosomes homologues mais une translocation entre deux chromosomes 21 [t (21,21)] ne peut conduire qu'à des trisomies 21, ou des fausses couches (monosomie 21).

b. Les translocations réciproques :

L'évaluation du risque doit tenir compte des points de cassure, de la taille, du sexe du parent porteur. Le généticien peut s'aider dans l'estimation du risque d'anomalies déséquilibrées viables par la base de données " Recipro-Conseil " qui repose sur une exploitation informatique et statistique des translocations réciproques.

On observe trois situations :

- risque faible (« 1%) ces translocations représentent 2,5% des cas il n'a pas été observé de déséquilibre viable. L'ICSI peut être réalisée sans problème. Cependant il existe dans ces cas un effet interchromosomique entraînant des anomalies de nombre (trisomie 21). On réalisera tout de même un caryotype fœtal.
- risque moyen (entre 4 et 45%) ces translocations sont les plus fréquentes (95%). Une ICSI peut être envisagée sous couvert d'un DPN.

- risque très élevé (>45%) comme les translocations à risque très faible, elles ne représentent que 2,5% des cas. Peut-on exposer le couple à des interruptions médicales de grossesses à répétition, surtout si l'on doit assister médicalement la procréation ? [135]

c. Inversion péricentrique.

L'inversion péricentrique expose également à avoir un enfant porteur d'une anomalie chromosomique par anomalie de recombinaison sauf s'il s'agit de l'inversion du chromosome 9 qui est considéré comme un polymorphisme.

3. Les anomalies du chromosome Y :

Découvrir une délétion sur le bras long du chromosome Y, implique d'informer le couple qui souhaite bénéficier d'une ICSI de la transmission obligatoire à tous les garçons et de l'infécondité très probable.

Certaines études évoquent un risque d'apparition d'anomalies génétiques graves comme la dysgénésie gonadique mixte et le syndrome de Turner, chez la descendance des hommes délétés sur le chromosome Y [136,137].

II. Maladie mendélienne et infécondité masculine :

Les enfants nés d'un homme atteint d'une maladie dominante autosomique ont une probabilité élevée d'avoir hérité du gène muté et de manifester la pathologie qui ne s'exprimera pas nécessairement par une infécondité mais pourra être plus lourdement invalidante, notamment quand elle est due à une mutation instable (augmentation du nombre de triplets spécifiques au fil des générations) comme la dystrophie musculaire de Steinert.

Pour une maladie récessive liée à l'X les enfants d'un homme atteint sont tous indemnes: si ses fils n'auront que des enfants indemnes, ses filles en revanche sont

toutes conductrices pourront avoir des fils atteints (1/2) et des filles à leur tour conductrices (1/2).

Ce sont les enfants d'un homme atteint de maladie récessive autosomique qui sont les moins exposés à manifester l'affection de leur père. Ils sont sains à l'état hétérozygote ou malade à l'état homozygote; cela implique que leur mère soit elle-même hétérozygote. Le risque d'avoir un enfant atteint dépend donc de la fréquence des hétérozygotes dans la population générale. Pour une affection fréquente comme la mucoviscidose elle est de 1/25 et le risque encouru de 1/50, sachant que la probabilité d'avoir un enfant atteint est de 1/2 pour un couple dont l'un des conjoints est homozygote et l'autre hétérozygote ($1/25 \times 1/2 = 1/50$) [138,139,140].

Conclusion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumés

RESUME

Titre : profil cytogénétique de l'infertilité masculine

Auteur : ADDOUROUJ Mohamed Ilyass

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

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

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

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

Ce travail rétrospectif porte sur 85 hommes infertiles ayant bénéficié d'un caryotype au laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat : 28, 24% de nos patients ont présenté une anomalie chromosomique, une nette prédominance des anomalies de nombres sur les anomalies de structures (respectivement 92% et 8%), une prédominance des anomalies gonosomiques sur les anomalies autosomiques (respectivement 96% et 4%) .

Le syndrome de klinefelter reste l'anomalie la plus fréquente sous sa forme homogène (22% de notre échantillon).

Le caryotype reste l'examen clé aussi bien pour le diagnostic, pour l'orientation thérapeutique et le pronostic. Cependant cet examen seul n'est pas suffisant pour une exploration génétique complète à la recherche des microdélétions du chromosome Y et à la recherche des anomalies géniques qui nécessitent le recours aux nouvelles techniques de la biologie moléculaire (PCR) et la FISH.

ABSTRACT

Title : cytogenetic profil of the male infertility

Author: ADDOUROUJ Mohamed Ilyass

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

The male infertility is present in more than 50% of the couple's infertility . its diagnosis requires a methodical and rigorous approach based on knowledge of mechanisms anatomic physiological and potential causes of male infertility .this thesis focuses on genetic causes: causes chromosomal and causes genec ; while giving the different therapeutic possibilities in the light of the literature data indicating the current place of genetic counseling in the context of male infertility.

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

This retrospective study concerns 85 infertile men who received a karyotype in the cytogenetic laboratory of the faculty of medicine and pharmacy of Rabat.

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

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

ملخص

العنوان: العقم الوراثي عند الرجال

من طرف: محمد الياس الدروج

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

العقم عند الذكور كسبب مجرد ام لا موجود عند 50% من الازواج , تشخيص العقم يتطلب اتباعا منهجيا و دقيقا قائما على معرفة الاليات الفيزيولوجية و علم التشريح و الاسباب التي يمكن ان ينتج عنها العقم.

هذه الاطروحة تهدف الى تقييم اسباب العقم الوراثي بشتى انواعه :

- الاختلالات الصبغية

- Y اسباب الحذف المجهري الجزئي للصبغي

- الاختلالات الموروتية

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

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

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

Bibliographie

- [1] GUICHAOUA M.R., (1990): L'infertilité masculine d'origine chromosomique, ses mécanismes apport de l'étude du stade pachytène dans les spermatocytes I en prophase de méiose. Thèse de doctorat en biologie humaine, Université d'Aix-Marseille I.
- [2] THOMPSON M.W, MC INNES R.R., WILLARD H.F. : Génétique médicale. Thompson & Thompson, 5ed, 1995, Med. Sci. Flammarion.
- [3] BERNARDS A, GUSELLA JF (1994) : The importance of genetic mosaicism in human disease. N Engl J Med 331 :1447.
- [4] THERMAN E. & SUSMAN M. (1993) : Human chromosomes. Structure, behavior, and effects, 3rd ed. Springer-Verlag, Heidelberg.
- [5] GARDNER R.J.M, SUTHERLAND G.R (1989): Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press, New York.
- [6] JALBERT P., SELE B. AND JALBERT H. (1980): Reciprocal translocations: a way to predict the mode of unbalanced segregation by pachytene-diagram drawing. Hum. Genet., 55 : 209-222.
- [7] LAMONT M.A., FAED M.J.W. AND BAXBY K. (1981): Comparative studies of spermatogenesis in fertile and subfertile men. J. Clin. Pathol., 34,145-150.

- [8] LEDBETTER D.H., CAVENEE W.K. (1989) Molecular cytogenetics: Interface of cytogenetics and monogenic disorders. In Scriver C.L., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds) *The metabolic basis of inherited disease*, 6th ed. McGraw-Hill, New York, pp. 343-371.
- [9] SUTHERLAND G.R (1979): Heritable fragile sites on human chromosomes II. Distribution, phenotypic effects, and cytogenetics. *Am. J. Hum. Genet.*, 31 : 136-148.
- [10] JACOBS P.A., STRONG J.A (1959) : A case of human sexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature*, 183: 302-303.
- [11] HAMERTON J.L., CANNING N., RAYS M. AND SMITH S. (1975). A cytogenetic survey of 14769 newborn infants. Incidence of chromosome abnormalities. *Clinical Genetics*, 8: 223-243.
- [12] VAN ASSCHE E., BONDURLE M., TOURNAYE H., JORIS H., VERHEYEN G., DEVROEY P., et al., (1996). Cytogenetics of infertile men. *Hum. Reprod.*, 11 (Suppl 4) : 1-24, discussion : 25-26.
- [13] JOHNSON M.D., (1998). Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility, recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*, 70(3): 397-411.
- [14] PATRIZIO P., BROOMFIELD D., (1999). The genetic basis of male infertility. In: Glover T.D., Barratt C.L.R. Ed. *Male Fertility and Infertility* Cambridge: Cambridge university press, 162-179.

- [15] KLINEFELTER H.F., REIFENSTEIN E.C., ALBRIGHT F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis, without aleydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocr.*, 2 : 615-627, 1942.
- [16] KJESSLER B. (1974): Chromosomal constitution and male reproductive failure. In male fertility and sterility, edited by ancini, R.E. and Martini, L. *Proceeding if serons symposia*, vol. 5 Academic Press.
- [17] CROQUETTE M.F., FOURLINNIE J.C. (1980). Intérêt du caryotype dans les azoospermies et les oligoasthénospermies sévères. *J. Gyn. Biol. Repr.*, 9 : 177-178.
- [18] RETIEF A.E., VAN ZYL J.A., MENKVELD R., FOX M.F., KOTZE G.M., and BRUSNICKY J. (1984): Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum. Genet.* , 66: 162-164 .
- [19] DUTRILLAUX B. (1985). Incidence des anomalies chromosomiques chez les hommes stériles. *Contraception-fertilité-sexualité* 13(n°4): 803-814.
- [20] BOUROUILLOU G., MANSAT A., CALVAS P., PONTONNIER F., COLOMBIES P. Anomalies chromosomiques et infertilité masculine. Etude de 1444 sujets *Bulletin de l'Association des anatomistes* 71 : 29-31, 1987.
- [21] COZZI J., CHEVRET E., ROUSSEAUX S., PELLETIER R., BENITZ V., JALBERT H. et al. (1994). Achievement of meiosis in XXY germ cells, study of 543 sperm karyotypes, from an XY/XXY mosaic patient. *Hum. Genet.*, 93(1) : 32-34.

- [22] KRUSE R., GUTTENBACH M., SCHARTMANN B., SCHUBERT R., VAN DER VEN H., SCHMID M., et al. Genetic counseling in a patient with XXY/XXXY/XY mosaic Klinefelter's Syndrome, estimate of sex chromosome aberrations in sperm before Intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 1998, 69(3), 482-485.
- [23] MARTINI E., GERAEDTS J.P., LIEBAERS I., LAND J.A., CAPITANIO G.L., RAMAEKERS F.C. et al. (1996). Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum. Reprod.*, 11(8) : 1638-1643.
- [24] MAZAURIC-STÜKER M., KORDT G., BRODRSEN D.: Y ANEUPLOIDY: A further case of a male patient with a 48, XYYY karyotype and literature review. *Ann. Genet.*, 1992, 35, 237-240.
- [25] JUAN G., GONZALEZ R. (1993): 48, XYYY as a result from two nondisjunctions in meiosis? *Ann. Genet.*, 36, N°4, 231.
- [26] LA CHAPELLE A. DE HORTLING H. NIEMIM., WENNSTROM J. (1964): XX sex chromosomes in a human male, first case. *Acta. Med. Scand. Suppl.* 412: 25-38.
- [27] DE LA CHAPELLE A., HÄSTBACKA J., KORHONEN T., MÄENPÄÄ (1990). The etiology of XX sex reversal. *Reprod. Nutr. Dev. Suppl* 1 : 39-49.
- [28] TAIAR N., QUMSIYEH M.B., CROTEAU S., ROLLET J., BENKHALIFA M. Detection of t(X;Y) in 2 XX males using fluorescent in situ hybridization. *Ann. Genet.*, 1995, 38, N°2, 102-105.

- [29] BÜHLER E.M., (1985). Clinical and cytologic impact of Y chromosome abnormalities. In *The Y chromosome, Part B. ; Clinical Aspects of Y chromosome abnormalities*, Inc. Alan R.Liss.Inc : 61-93.
- [30] WEISSENBACH J. (1995) : Genetic and molecular analysis of the human Y Chromosome. In *Molecular Genetics of Human Interited Disease*, D. J. Shaw (ed.) pp.155-174. Wiley, New-York.
- [31] VOGT P., CHANDLEY A.C., HARGREAVE T.B., KEIL R., MA K., SHARKEY A. (1992). Microdeletions in interval 6 of the Y chromosome of males with idiopathic sterility point to disruption of AZF., a human spermatogenesis gene. *Hum. Genet.*, 89(5), 491-496.
- [32] PEZZOLO ANNALISA, PERRONI LUCIA, GIMELLI G., ARSLANIAN ARAXI, PORTA SIMONA, GANDULLIA P., GANDULLIA E.: Identification of ring Y chromosome : cytogenetics analysis, Southern Blot and fluorescent in situ hybridization. *Ann. Genet.*, 1993, 36, N°2, 121-125.
- [33] YOSHIDA A., NAKAHORI T., KUROKI Y., MOTOYAMA M., ARAKI Y., MIURA K. et al. (1997). Dicentric Y chromosome in an azoospermic male. *Mol. Hum. Reprod.*, 3(8) : 709-712.
- [34] SAVARY J.B., VASSEUR F., FLACTIF M., WILLATT L., LEFEBVRE J., FERGUSON-SMITH M.A., DEMINATTI M.M: Cytogenetic and molecular investigations of an abnormal Y chromosome: evidence for a pseudo-dicentric (Yq) isochromosome. *Ann. Genet.*, 1992, 35, N°3, 134-139.

- [35] KOHN B., KLEYMAN S.M., CONTE R.A., MACERA M.J., GLASSBERG K., VERMA R.S. Characterization of an isodicentric Y-chromosome for the long arm in a newborn with mixed gonadal dysgenesis. *Ann. Genet.*, 1997, 40, N°1, 10-13.
- [36] GENEST P., GENEST F.B.: The influence of the length of the human Y chromosome on spontaneous abortions. A prospective study in family lines with inherited polymorphic Y chromosomes. *Ann. Genet.*, 1985, 28, N°3, 143-148.
- [37] MATTEI M.G., MATTEI J.F., AYME S. AND GIRAUD F. 1982: X-autosome translocations: cytogenetic characteristics and their consequences. *Hum. Genet.*, 61 : 295-309.
- [38] QUACK B., SPEED R.M., LUCIANI J.M, NOEL B., GUICHAOUA M. AND CHANDLEY A.C., 1988: Meiotic analysis of two human reciprocal X-autosome translocations. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 48 : 43-47.
- [39] FRYNS J.P, KLECKOWSKA A. AND VAN DEN BERGHE H., 1985: Clinical manifestations of Y/autosome translocations in man. In the Y chromosome, Part B; Clinical Aspects of Y chromosome abnormalities, Alan R. Liss Inc. pp. 21-243.
- [40] ZUFFARDI O. AND TIEPOLO L. Frequencies and types of chromosome abnormalities associated with human male infertility. In «Genetic control of gamete production and function». Crosignani P.G, Rubsin B.L. Serono Clinical colloquia on Reproduction III. London Academic Press and Grune and Stratton, pp. 261-273, 1982.

- [41] VELD PA., WEBER RF., LOS FJ., DEN HOLLANDER N., DHONT M., PIETERS M.H., 1997: Two cases of Robertsonian translocations in oligozoospermic males and their consequences for pregnancies induced by intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 12(8), 1642-1644.
- [42] DAVALOS I.P., RIVAS F., RAMOS A.L., GALAVIZ C., SANDOVAL L., RIVERA H. : Inv(9)(p24q13) in three sterile brothers. *Annales de Génétique* 43 (2000) 51-54.
- [43] PONTONNIER F; MANSAT AM; EUSSET RET BUJAN L. Infertilité masculine. EMC:Elsevier;paris. *Néphrologie-urologie*;18-603-A-20 ;1996 ;9p .
- [44] P .LOPES ; P. THONNEAUT. MO ;ALNOT. Recommandations et références médicales. *Le concours médical*. 1996 supp. 40; 1 a14.
- [45] J-RZORN;M SAVALE. Stérilité du couple. Édition Masson 1999
- [46] DUCOT B; SPIRA A. Utilisation de la notion de fécondabilité dans le pronostic de l'infécondité. *J. gynecol. Obstet. Boil. Reprod.* 1988; 17; 461-466.
- [47] SCHLEGEL P.N., KAUFMANN J. Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2004;81:1585-1588.
- [48] ANDERSON J.B., WILLIAMSON R.C. Fertility after torsion of the spermatic cord. *Br J Urol* 1990;65:225-230.

- [49] SANDHU D.P., OSBORN D.E., MUNSON K.W. Relationship of azoospermia to inguinal surgery. *Int J Androl* 1992;15:504-506.
- [50] FORTI G., KRAUSZ C., CILOTTI A., MAGGI M. Varicocele and infertility. *J Endocrinol Invest* 2003;26:564-569.
- [51] MIEUSSET R., BUJAN L., MONDINAT C., MANSAT A., PONTONNIER F., GRANDJEAN H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil Steril* 1987;48:1006-1011.
- [52] MIEUSSET R., SOULIE M. Hypospadias: psychosocial, sexual, and reproductive consequences in adult life. *J Androl* 2005;26:163-168.
- [53] SKAKKEBAEK N.E., RAJPERT-DE MEYTS E., MAIN K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
- [54] BALASCH J., FABREGUES F., JOVE I.C., CARMONA F., VANRELL J.A. Infertility factors and pregnancy outcome in women above age 35. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:31-35.
- [55] ROLF C., KENKEL S., NIESCHLAG E. Age-related disease pattern in infertile men: increasing incidence of infections in older patients. *Andrologia* 2002;34:209-217.
- [56] SCHLEGEL P.N., SHIN D., GOLDSTEIN M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996;155:1644-1648.

- [57] World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 1st ed. New York: Cambridge University Press.
- [58] World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 2nd ed. New York: Cambridge University Press.
- [59] World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 3rd ed. New York: Cambridge University Press.
- [60] MARMOR D., GROB-MENENDEZ F. Les anomalies du flagelle dans le spermocytogramme. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19:181-185.
- [61] VAZQUEZ-LEVIN M.H., FRIEDMANN P., GOLDBERG S.I., MEDLEY N.E., NAGLER H.M. Response of routine semen analysis and critical assessment of sperm morphology by Kruger classification to therapeutic varicocelectomy. *J Urol* 1997;158:1804-1807.
- [62] KRUGER T.F., ACOSTA A.A., SIMMONS K.F., SWANSON R.J., MATTA J.F., OEHNINGER S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112-117.
- [63] SIGMAN M., JAROW J.P. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997;50:659-664.

- [64] DANDEKAR S.P., SHETH A.R., MODY A.E., PHADKE A.M. Correlation between serum immunoreactive inhibin, gonadotrophins and spermatogenesis. *Andrologia* 1984;16:141-145.
- [65] JAROW J.P. Role of ultrasonography in the evaluation of the infertile male. *Semin Urol* 1994;12:274-282.
- [66] HADDAD O., LEROY X., LEMAITRE L., BISERTE J., RIGOT J.M. Infertilité et tumeur du testicule : à propos de 25 patients. *Prog Urol* 2005;15:1096-1100.
- [67] RIEDEL H.H., SEMM K. Leucospermia and male fertility. *Arch Androl* 1980;4:51-56.
- [68] VUJISIC S., LEPEJ S.Z., JERKOVIC L., EMEDI I., SOKOLIC B. Antisperm antibodies in semen, sera and follicular fluids of infertile patients: relation to reproductive outcome after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* 2005;54:13-20.
- [69] ZORN J.R. Place actuelle du test de Hühner dans l'exploration de la stérilité conjugale. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:142-146.
- [70] LEWIS-JONES D.I., GAZVANI M.R., MOUNTFORD R. Cystic fibrosis in infertility: screening before assisted reproduction: opinion. *Hum Reprod* 2000;15:2415-2417.

- [71] PRYOR J.L., KENT-FIRST M., MUALLEM A., VAN BERGEN A.H., NOLTEN W.E., MEISNER L., et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997;336:534-539.
- [72] M.DAKOUANE-GIUDICELLI;M.BERGERE. Paternite tardive: aspects spermatiques et genetiques.gynecologie obstetriqueet fertilité juillet 2006.article in press; corrected proof.
- [73] RENATO PASQUALI. Obesity .fat distribution and infertility.maturitas 20 july 2006. volume 54; issue 4; pages 363-371.
- [74] WAI YEE WONGA ;GERHARD A. Zielhuisb new evidence of the influence of exogenous and endogenousfactors on sperm count in man. *European journal of obstetrics and gynecologyand reproductive biology*. 10 september 2003 . volume 110;issue 1; page 49-54.
- [75] WAI YEE WONG M.D; CHRIS M.G. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology.fertility and sterility. Volume 74 ;issue 5 ;November 2000; pages 930-935.
- [76] VICKI DENSON MSN; WHCNP. Diagnosis and management of infertility . *The journal for nurse practitioners*.volume 2; issue 6; june 2006 ;pages 380-386.
- [77] GRAZIA PETRELLI; A AND ALBERTO MANTOVANIB. Environmental risk factors and male infertility and reproduction .*contraception*. Volume 65 ; issue 4; april 2002 ; pages 297 -300.

- [78] PAUL CLAMAN M.D. Men at risk : occupation and male infertility . sexuality,reproduction and menopause . volume 2 ; issue 1 ;march 2004 ; pages 19 -26.
- [79] CHANDLEY A.C. THE CHROMOSOMAL BASIS OF HUMAN INFERTILITY.BR.MED.BULL/1979; 35-18.
- [80] CHEVRET E;ROUSSEAU S ;MONTEIL M increased incidence of hyperhaploid 24 ;XY spermatozoa detect by threecolor FISH in 46 ;XY /47 ;XXY male .hum genet ; 1996; 97: 2;171-5.
- [81] COZZI J; CHEVRET E; ROUSSEAU S .achievement of meiosis in XXV germs cells ; study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient; hum genet ;1994 ;93:1;32-4.
- [82] GUTTENBACH M;SCHAKOWSKI R;SCHMID M. incidence of chromosome 3; 7;10; LL;17 and X disomy in mature human sperm nuclei as determined by non radioactive in situ hybridation .hum genet .1994 ;93:1; 7-12.
- [83] GUTTENBACH M;SCHAKOWSKI R;SCHMID M. Incidence of chromosome 18 disomy in human sperm nuclei as detected by non isotopic in situ hybridation .hum genet .1994 ;93:4 ;421-3.
- [84] DUMAS LATTAQUE : ANICK / TONIN : ANNIE anomalies chromosomiques et infecondite ; infertilite masculine : these en medecine 1988 GRENOBLE.

- [85] VINCENT MC. DAUDIN M. DE MAS P. cytogenetic investigation of minireview infertile men with low sperm counts :A25 year experience journal of andrology .january /February 2002.
- [86] J.P . MEZA-ESPINOZA . J.P. DA VALOS-RODRIGUEZ;S.PERZ-MUNOZ chromosomal abnormalities in patients with azoospermia in western mexico . archives of andrology vol:52 .issue 2 ;2006 . march –april PP: 87-90.
- [87] P .MAY -PANLOUP ;M .CI /I ALINGE .infertile masculine d origine genetique et assistance medicale a la procreation .gynecologie obstetrique et fertilité ;volume 29 ;issue 9 ; septembre 2001 ;pages 583 -59.
- [88] CASTINEYRA G . COPELLI S ;LEV ALLE O .46 ;XX MALE :clinical ; hormonal /genetic findings . arch androl .2002 jul –aug ;48:4:251-7.
- [89] VALETTO A ;BERTINI V;PARALINI E ;SIMI P. A 46 XX SRY – negative man with complete virilization and infertility as the main anomaly . fertile steril .2005 jan :83 /1:216-9.
- [90] ABUSHEIKHA N ;LASS A ;BRINSDEN P.XX males without SRY gene and with infertility hum reprod .2001 apr.16/4 :717-8 .review . PMID :11278224.
- [91] YOSHIHIRO NAKAMURA ;MASAYA KETAMURA ; KEMJI NISHIMURA chromosomal variants among 1790 infertile men.international journal of urology February 2001 . volume 8 .issue 2 –page 49.
- [92] YOSHIDA A ;NAKAHORI Y ; ET AL .DICENTRIC Ychromosome in an azoospermic male .mol hum reprod 3:709-712.

- [93] PHILIPP OS C PATSALIS ;CAROLINA SISMANI ;LLUIS QUINTANA – MURCI effects of transmission of Y chromosomeAZFc deletions .the lancet. Volume 360 ;issue 9341 ;19 october 2002 ;pages 1222-1224.
- [94] FRANCISCO ALV AREZ-NA V A ;MARISOL SOTOA; LISBETH BORJASA molecular analysis of SRY gene in patients with mixed gonadal dysgenesis annales de genetique volume 44; issue 3; july-september 2001 ; pages 155-159.
- [95] Infertilite; ambiguite sexuel le .<http://www.script.univ-paris7.fr/doc/geneBG/anodiffsexu.pdf>.
- [96] C. RAVEL; S .SCHANTOT-BASTARAUD; K.MCELREAVEY AND J-P.SIFFROI molecular anomalies of the Y chromosome: consequences on male fertility .gynecologie obstetrique et fertilite; in press ;corrected proof ;available on line 18 september 2006 .
- [97] J.SCHLOSSERA .I.NAKIBB. Infertilite masculine : bilan .annales d urologie; in press ;corrected proof ;a vailable on line 31 august 2006.
- [98] MARK S .FOX ;AND RENEE A .REIJO PERA.male infertility genetic analysis of the DAZ genes on the human Y chromosome and genetic analysis of DNA repair .molecular and cellula endocrinology volume 186 ;issue 2;25 january 2002 ;pages 231 -239 / 302 T HASSOLD ;M ABRUZZO ;D GRLFFIN ;M MERLLI humans :incidence ;origins and etiology. Environemental molecular mutagens 1996 ;28 :167 -175.

- [99] G .BOURROUILLOU /1;L .BUJAN place et apports du caryotype en infertilité masculine .progres en urologie /1992 ;2;185-191.
- [100] LINDET Y ANN .l infertilité masculine a l heure de la génétique et de la biologie moléculaire.these en médecine 1999 CAEN.
- [101] RUCKER GB ;MIELNIK A ;KING P ;GOLSTEIN M ;preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction .j.urol ;1998;106 :6;2068-71.
- [102] L TIEPOLO ;O ZUFF ADI localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm .hum genet 1976 ;34 ;119-24.
- [103] T HARGREAVE .genetic bases of male infertility british medical bulletin 2000 ;3;650-671.
- [104] I SEIFER ; M.FELLOUS AND Y.J.BIGNON ;causes génétiques de l infertilité masculine ;ann biol clin 57 /1999 .PP :301 -308.
- [105] Male infertility best practice policy committee of the american urological association ;practice committee of the american society for reproductive medicine report on optimal evaluation of the infertile male .fertile sterile 2006;86/SUPPL 5:S 202 -9 gynécologie obstétrique et fertilité .volume 36;issue 5 ;may 2008 ;pages 551-556.

- [106] M. SIGMAN AND J.P. JAROW .endocrine evaluation of infertile men; Urology 50 /1997; pp ;659-664 gynecologie obstetrique et fertilite. Volume 36; issue 5 ;may 2008 ;pages 551-556.
- [107] P-MAY PANLOUP ;M.C. MALINGE .infertilite masculine d etilogie et assistance medicale a la procreation .gynecologie obstetrique et fertilite ; volume 29 ;issue 9 ;septembre 2001 ; pages 535- 593.
- [108] ALBERTO FERLINA BARBARA ARREDIA AND CARLOFORESTA . Genetc causes of male infertility .reproductive toxicology volume 22; issue 2; August 2006 ;pages 133-141; 34 th annual conference of the European teratologysociety .
- [109] Reference/auteur :DR J-P .HARDELIN /FEVRIER 2009 .numero orphanet ORPHA 478.
- [110] C .DODE ; J.LEVILLIERS ;J-M.DUPONT ;A. DE PAEPE; N . LE DU and N .SOUSSI-yanicostas et AL ;LOSS-of-FUNCTION MUTATIONS IN FG FRI cause autosomal dominant kallmann syndrome ;nat genet 33 /2003 ;pp ; 463-465 .gynecologie obstetrique et fertilite ;volume 36 ;issue 5 ; may 2008 ;pages 551- 556
- [111] C.DODE ;L.TEIXEIRA ;J.LEVILLIERS ; C. FOUVEAUT ;P.BOUCARD AND M ;-L.KOTTLER ET AL kallman syndrome : mutation in the genes encoding prokineticin -2 and prokineticin receptor-2 ;plos genet 2 / 2006 ; p.el 75 . gynecologie obstetrique et fertilite volume 36 ;issue 5 ;may 2008 .pages 551-556.

- [112] Archives de pediatrie volume 12 ; issue 4 ; april 2005 ;pages 380 - 384.hypoplasie congenitale des surrenales .www .sciencesdirect.com.
- [113] DR G.DIENE ; A.POSTEL –VINAY ;G.PINTO ;M.POLAK ;M.TAUBER / juin 2007 . syndrome de prader willi .www.orphat .net-numero orphanet : ORPHAT 739.
- [114] SHALLENDER BHASIN ;CON MALLIDIS ;KUN MA .the genec basis of infertility in men .baillie A re s clinical endocrinology and metabolism vol.14; NO3;pp .363 plus au moins 288;2000.
- [115] 116-R.REYNAUD; A. BARLIER; M.CHADLI-CHAIEB; A.SAVEANU ; G.SIMONIN and A.ENJALBERT ET AL ;hypopituitarisme congenital . quand analyser les genes de facteurs de transcription ; press med .33 / 2004 ; pp 400 – 405 .EMC – ENDOCRINOLOGIE volume 2 ; issue 3 ;september 2005 ; pages 148 - 170 .
- [116] J.S. TAPANAINEN ; K.AITTOMAKI ; J.MIN ; T.VASKIVUO AND I.T.HUHTNIEMI ; men homozygous for an inactivating mutation of the follicle stimulating hormone(FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility; nat genet 15 (1997);pp .205-206. gynecologie obstetrique et fertilite volume 36;issue 5 ;may 2008 ;pages 551-556.

- [117] G.SCHAISON ;J.YOUNG ;M.PHOLSENA; N.NAHOUL AND B.COUZINET ; Failure of combined follicle stimulating hormone testosterone administration to initiate and/or maintain spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism;j clin endocrinol metab 77 (1993) ;pp.1545-1549.gynecologie obstetrique et fertilite volume 36 ;issue 5 ;may 2008 ; pages 551-556.
- [118] J.WEISS ;L.AXELROD ;R.W .WITHCOMB ;P.E.HARRIS;W.F.CROWLEY AND J.L.JAMESON ;hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone .N eng J med 326 (1992);pp .179-183.gynecologie obstetrique et fertilite . volume 36; issue 5;may 2008;pages 551-556.
- [119] H. DES –SOCIN ;R.SALVI ;A.F.DALY;R.C .GAILLARD;P.QUATRESOOZ and P.-M.TEBEU et al; Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene .N eng J med 351 (2004);pp.2619-2625.gynecologie obstetrique et fertilite volume 36 ;issue 5; may 2008 ; pages 551-556.
- [120] ALBERTO FERLINA; BARBARA ARREDIA AND CARLOFORESTA; genetic causes of male infertility. Reproductive Toxicology Volume22; Issue 2; August 2006; pages 133-141; 34 th Annual Conference of European Teratology Society
- [121] LAWRENCE C; LA YMAN; genetic causes of human infertility. Endocrinol Metab clinics of North America 2003; vol; p 549-572

- [122] S KAVIT A; S GAYZTRI; N GIBBONS; H TEMPEST et D K GRIFFIN. The genec basis of infertility. *Reproduction* 2003; 126; 13-25
- [123] K.H. CHEUNG; C.T. LEUNG; G.P. LEUNG AND P.Y. WONG; Synergistic effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and aquaporin-9 in the rat epididymis; *Biol. Reprod.* 68(5) (2003); pp. 1505-1510 (Epub 2002 Now 27). *Gynécologie obstétrique & Fertilité* Volume 35; Issue 6; June 2007; pages 561- 564
- [124] J.M RIGOT ; J.J. LAFITTE ; V. DUMUR; R. GERVAIS; S. MANOUVRIER AND J.BISERTE et al.; Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens ; *N.Engl.J.Med.*325 (1) (1991); pp. 64-65. [*Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 35; Issue 6; June 2007; Pages 561-564]
- [125] *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 19; Issue 6; December 2004; Pages 343-350. (www.sciencedirect.com)
- [126] T. DORK ; B. DWORNIEZAK ; C. AULEHLA-SCHOLZ; D. WIEEZOREK; I. BOHN and A.MAYEROVA et al.; Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens; *Hum. Genet.*100 (3-4)(1997); pp. 365-377\ . *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 35; Issue 6; June 2007; Pages 561-564
- [127] B. TUMMLER; T. STORRS; V. DZIADEK; T. MEITINGER AND A. GOLLA et al.; Geographic distribution and origin of CFTR mutations in Germany; *Hum. Genet.* 97(6)(1996); pp. 727-731. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 35; Issue 6; June 2007; Pages 561-564

- [128] Orphanet (mars 2007). www.orpha.net; numéro orphanet : ORPHA 3471
- [129] DR I. VAN DER BURGET (juin 2008). www.orphanet.com
- [130] DR I. THURET (juin 2007)* ; www.orpha.net
- [131] A. QASEEM ; M. ARONSON ; N. FITTERMAN; V. SNOW; K.B. WEISS AND D.K. OWENS; Clinical efficacy assessment subcommittee of the American college of physicians screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians; Ann Intern Med 143 (2005); pp. 517-521. Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 36; Issue 5; May 2008; Pages 551-556
- [132] P. MAY-PANLOUMA; M-F.CHRETIENB; Y.MALTHIERYC AND P.REYNIER. AND mitochondrial du spermatozoïde. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. In Press; Corrected proof; available online 8 september 2006
- [133] J. P. SIFFROL; S. CHANTOT-BASTRAUD AND C. RAVEL Origines géniques et chromosomiques des anomalies de la spermatogenèse: aspects cliniques et rapports avec les modèles animaux. Gynécologie Obstétriques & Fertilité. Volume 31 ; Issue 6 ; June 2003 ; Pages 504-515
- [134] RAVEL C ; BERTHAUT I ; BRESSON JL ; SIFFROI JP ; Genetics commission of the French Federation of CECOS. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males; largescale survey of over 10 000 sperm donor karyotypes. Hum Reprod 2006; 21: 1484-9. Ravel C ; Berthaut I ; Siffroi JP. Infertilités masculines. EMC(Elsevier Mason SAS ; Paris) ; Endocrinologie-Nutrition ; 10-032-E-10 ; 2009.

- [135] M.BERGÈRE ; R. WAINER ; V. NATAF ; M. BAILLY ; M. GOMBAULT ; Y. VILLE et al. ; Biopsed testis cells of four 47 ; XXY patients : fluorescence in-situ hybridization and ICSI results. Hum Reprod 17 (2002); pp.32-37
- [136] S. HENNEBICQ; R. PELLETIER; U. BERGUES AND S. ROUSSEAUX ; Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. Lancet 357 (2001); pp. 2104; J.P.Siffroi; S. Chantot-Bastraud and C. Ravel. Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; Volume 31 ; Issue 6 ; June 2003 ; Pages 504-515
- [137] A.R .COLLINS ; the comet assay for DNA damage and repair : principales ;applications ; and limitations ;mol biotechnol 26 (3)(2004) ;pp.249-261.causes et implications cliniques des alterations de l'ADN des spermatozoides. A. HAZOUT ; Y. MENEZO ; P. MADELENAT ; C. YAZBECK ;J. SELVA and P.COHEN –BACRI . gynecologie obstetrique et fertilite .volume 36 ;issue 11. November 2008 .pages 1109-1117.
- [138] ZHANG Y.H ;GUO W ;WAGNER R.L ;HUANG B.L.DAXI mutations provide insight into structure function relationships in cited by in scopus (32) .steroidogenic tissue development .Am .J.Hum.Genet ;1998 ;62 ;855-846.
- [139] M.BIELANSKA ;S.LIN TAN AND A.fluorescence in situ hybridation of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of klinefelter 46XY/47XXY male . human reprod 12 (2000) ;pp 440-444.
- [140] P.LOPES ;P.THONNEAUT ;MO ;ALMOT. Recommendations et references medicales .le concours medicale .1996 supp 40 ;1 a 14.

- [141] H.DECHAUD ;V.MADINIER ;K. Compte rendu du congres de fort lauderdale : progres dans le domaine du traitement de l infertilite _ floride ;24-26 janvier 2002.gynecologie obstetrique et fertilite volume 31 ;issue 1 ;1 january 2003 ;pages 55-65.
- [142] LIPSHULTZ.; SCHLEGEL. Intracytoplasmic sperm injection. AUA; 1999 ; post .graduate cours.
- [143] G GIMELLI; R CINTI ;P V ARONE ; A NASELLI. The phynotype of a 45X male with a Y /18 translocation clini genet 1996; 49 : 37-41.
- [144] PHILIPPOS C PATSALIS ; CAROLINA SISMANI BSCA; LLUIS QUINTANA –MURCI. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. The lancet volume 360; issue 9341 ; 19 october 2002 ; pages 1222-12
- [145] Figure 16: EMC-endocrinologie volume 2;issue 3;september 2005;pages 148-170.
- [146] Tableaux 18 .19: S KAVIT A ;S GAYZTRI ;N GIBBONS ;H TEMPEST et D K GRIFFIN . The genec basis of infertility .reproduction 2003 ;126; 13-25.
- [147] Tableau 20:B. TUMMLER; T.STORRS; V. DZIADEK ;T.DORK; T. MEITINGER and A.GOLLA et al.geographic distribution and origine of CFTR mutations in germany ;hum .genet .97(6)(1996);pp.727-731.**full text** via crossref /view record in scopus/cited by in scopus (9).gynecologie obstetrique et fertilite volume 35 .issue 6.june 2007 .pages 561-564.
- [148] Tableau 21: immuno-analyse et biologie specialisee volume 19.issue6. december 2004;pages 343-350.(www.sciencedirect.com).

Serment

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

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

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.

العقم الوراثي عند الرجال
بصدد 85 حالة
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : محمد الياس الدروج
المزاد في 15 شتنبر 1984 بشفشاون
طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

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

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: العياشي الشبراوي
رئيس
أستاذ في الكيمياء الإحيائية السريرية
السيد: عمر شقيري
مشرف
أستاذ في علم الانسجة والأجنة
السيد: عبد المجيد شرايبي
أستاذ علم الغدد، السكري والتغذية
السيد: خالد الخدير
أستاذ في جراحة المسالك البولية
السيد: رشيد برادة
أستاذ في أمراض النساء والولادة

أعضاء

